

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

Excipients

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules blanches opaques, portant les inscriptions CYSTA 50 sur le corps et RECORDATI RARE DISEASES sur le capuchon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CYSTAGON est destiné au traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par CYSTAGON doit être instauré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la cystinose.

Le but du traitement est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol hémicystine/mg de protéine. Le taux de cystine intra-leucocytaire doit donc être contrôlé pour permettre l'ajustement de la posologie. Il doit être mesuré 5 à 6 heures après la prise et contrôlé fréquemment en début de traitement (par exemple tous les mois), puis tous les 3 - 4 mois une fois la posologie stabilisée.

- *Chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans*, la dose de CYSTAGON doit être établie en fonction de la surface corporelle ($\text{g/m}^2/\text{jour}$). La dose recommandée est de $1,30 \text{ g/m}^2/\text{jour}$, exprimée en base libre, répartie en quatre prises.
- *Chez les patients de plus de 12 ans et d'un poids supérieur à 50 kg*, la dose de CYSTAGON 50 mg recommandée est de 2 g/jour , répartie en quatre prises.

La dose de départ doit être de 1/4 à 1/6 de la dose d'entretien prévue, et être augmentée progressivement sur une période de 4-6 semaines afin d'éviter tout phénomène d'intolérance. La dose ne devra être augmentée que si la tolérance est correcte et que le taux de cystine intra-leucocytaire reste $> 1 \text{ nmol hémicystine/mg}$ de protéine. La dose maximale de CYSTAGON utilisée dans les essais cliniques a été de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{jour}$.

L'utilisation de doses supérieures à $1,95 \text{ g/m}^2/\text{jour}$ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

La tolérance digestive de la cystéamine est améliorée lorsque le médicament est pris juste après ou lors de la prise de nourriture.

Chez les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans environ, chez qui il existe un risque de fausse route, les gélules doivent être ouvertes et leur contenu mélangé à la nourriture. Quelques informations préliminaires montrent que la poudre peut être mélangée parfaitement aux aliments tels que le lait, les pommes de terre et d'autres produits à base d'amidon. Il convient cependant d'éviter les boissons acides telles que le jus d'orange avec lesquelles la poudre se mélange mal et peut précipiter.

Patients sous dialyse ou après transplantation :

Une expérience limitée nous a appris que certaines formes de cystéamine sont moins bien tolérées (c'est-à-dire entraînent davantage d'effets secondaires) par les patients sous dialyse. Une surveillance plus étroite du taux de cystine intra-leucocytaire est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire, mais il convient de surveiller le taux de cystine intra-leucocytaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

CYSTAGON est contre-indiqué en cas d'allaitement. CYSTAGON étant tératogène chez l'animal, il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue (voir rubriques 4.6 et 5.3).

CYSTAGON est contre-indiqué chez les patients qui ont développé une hypersensibilité à la pénicillamine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par CYSTAGON doit être commencé rapidement après la confirmation du diagnostic de cystinose néphropathique, afin d'en obtenir un bénéfice maximal.

Le diagnostic de cystinose néphropathique repose sur des signes cliniques et des examens biochimiques (détermination du taux de cystine intra-leucocytaire).

Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos et des lésions vasculaires au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants traités par de fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour. Ces lésions cutanées étaient associées à une prolifération vasculaire, des vergetures et des lésions osseuses.

Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des radiographies osseuses, le cas échéant. L'auto-examen de la peau par le patient ou ses parents doit également être conseillé. Si des lésions cutanées similaires ou des anomalies osseuses apparaissent, il est recommandé de diminuer la dose de CYSTAGON.

L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Il est recommandé de contrôler régulièrement la numération - formule sanguine.

La cystéamine orale ne prévient pas les dépôts oculaires de cristaux de cystine ; il convient donc de poursuivre l'usage de toute solution ophtalmique de cystéamine prescrite dans cette indication.

A la différence de la phosphocystéamine, CYSTAGON ne contient pas de phosphore. La plupart des patients reçoivent déjà un complément de phosphore, dont la dose devra éventuellement être modifiée lors du remplacement de la phosphocystéamine par CYSTAGON.

Les gélules de CYSTAGON ne doivent pas être administrées telles quelles aux enfants de moins de 6 ans environ en raison du risque d'étouffement (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

CYSTAGON peut être administré simultanément aux électrolytes et minéraux de substitution nécessaires au traitement du syndrome de Fanconi, ainsi qu'à la vitamine D et aux hormones thyroïdiennes. L'indométacine et CYSTAGON ont été utilisés conjointement chez certains patients. Chez des patients ayant subi une transplantation rénale, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés en association avec la cystéamine.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bitartrate de cystéamine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont la tératogénèse (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. On ignore également les effets sur la grossesse de la cystinose non traitée. C'est pourquoi CYSTAGON ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue.

Si une grossesse est diagnostiquée ou prévue, il faut prudemment reconsidérer le traitement et informer le patient du risque tératogène potentiel de la cystéamine.

On ne sait rien chez l'Homme de l'excrétion de CYSTAGON dans le lait maternel. Cependant, en raison des résultats des études précliniques chez les mères qui allaitent et leurs nouveau-nés (voir rubrique 5.3.), l'allaitement maternel est contre-indiqué chez les femmes prenant CYSTAGON.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CYSTAGON a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. CYSTAGON peut induire une somnolence. En début de traitement, les patients doivent donc éviter les activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que les effets de ce médicament sur chaque individu soient connus.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent survenir chez environ 35% des patients. Ceux-ci concernent essentiellement l'appareil digestif et le système nerveux central. Si ces effets apparaissent au début du traitement par la cystéamine, il est possible d'améliorer la tolérance en interrompant transitoirement le traitement et en le réintroduisant très progressivement.

Les effets indésirables rapportés ont été listés ci-dessous par appareil et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Investigations	<i>Fréquent</i> : Anomalies des tests de la fonction hépatique
<u>Affections</u> du système sanguin et lymphatique	<i>Peu fréquent</i> : Leucopénie
<u>Affections</u> du système nerveux	<i>Fréquent</i> : Céphalées, encéphalopathie <i>Peu fréquent</i> : Somnolence, convulsions
<u>Affections</u> gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : Vomissements, nausées, diarrhée <i>Fréquent</i> : Douleurs abdominales, mauvaise odeur de l'haleine, dyspepsie, gastro-entérite <i>Peu fréquent</i> : Ulcère gastroduodéal
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Peu fréquent</i> : Syndrome néphrotique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : Odeur de peau anormale, éruptions cutanées <i>Peu fréquent</i> : Changement de coloration des cheveux,

	vergetures, fragilité cutanée (pseudotumeur molluscoïde au niveau des coudes)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Peu fréquent</i> : hyperlaxité articulaire, jambes douloureuses, genu valgum, ostéopénie, fracture par tassement, scoliose
Affections du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : Anorexie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : Léthargie, pyrexie <i>Fréquent</i> : Asthénie
<u>Affections</u> du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : Nervosité, hallucinations

Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés dans les 6 mois qui ont suivi le début du traitement, avec récupération progressive à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, l'examen histologique a conclu à une glomérulonéphrite membraneuse de l'allogreffe rénale ou à une néphrite interstitielle d'origine immunoallergique.

Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos et des lésions vasculaires au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants recevant un traitement chronique de fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour.

Dans certains cas, ces lésions cutanées étaient associées à une prolifération vasculaire, des vergetures et des lésions osseuses découvertes lors d'un examen radiologique. Les affections osseuses rapportées étaient genu valgum, jambes douloureuses et hyperlaxité articulaire, ostéopénie, fractures par tassement et scoliose.

Dans les cas où un examen histopathologique de la peau a été réalisé, les résultats laissaient supposer l'existence d'une angioendothéliomatose.

Un patient est décédé par la suite d'une ischémie cérébrale aiguë associée à une vasculopathie prononcée.

Chez certains patients, les lésions cutanées au niveau des coudes ont régressé après une diminution de la dose de CYSTAGON.

Il est suggéré que la cystéamine puisse agir en interférant sur les liaisons de réticulation des fibres de collagène (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage en cystéamine peut provoquer une léthargie progressive.

En cas de surdosage, il convient d'assurer une assistance cardio-vasculaire et respiratoire appropriée. On ne connaît pas d'antidote spécifique. On ignore si la cystéamine est éliminée par l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit à visée digestive et métabolique, code ATC : A16AA04.

Les sujets sains et les hétérozygotes pour le gène de la cystinose ont respectivement des taux de cystine intra-leucocytaire $< 0,2$ et habituellement < 1 nmol hémicystine/mg de protéine. Les sujets atteints de cystinose néphropathique présentent une augmentation de la cystine intra-leucocytaire supérieure à 2 nmol hémicystine/mg de protéine.

La cystéamine réagit avec la cystine pour former un mélange de disulfures de cystéamine et de cystéine, ainsi que de la cystéine. Le mélange comportant les disulfures est ensuite transporté hors des lysosomes par le système intact de transport de la lysine. La diminution du taux de cystine intra-leucocytaire est corrélée à la concentration plasmatique en cystéamine au cours des 6 heures suivant l'administration de CYSTAGON.

Le taux de cystine intra-leucocytaire atteint son minimum (valeur moyenne \pm écart-type : $1,8 \pm 0,8$ heures) avec un léger décalage par rapport au pic de concentration plasmatique de la cystéamine (valeur moyenne \pm écart-type : $1,4 \pm 0,4$ heures) et retourne à son taux basal à la suite de la baisse de la concentration plasmatique de la cystéamine, 6 heures après l'administration.

Dans une étude clinique, le taux basal de cystine intra-leucocytaire était de 3,73 nmol hémicystine/mg de protéine (valeurs extrêmes 0,13 - 19,8) et s'est maintenu approximativement à 1 nmol hémicystine/mg de protéine avec une dose de cystéamine de l'ordre de 1,3-1,95 g/m²/jour.

Dans une étude plus ancienne, 94 enfants atteints de cystinose néphropathique ont été traités avec des doses croissantes de cystéamine de façon à obtenir une concentration intra-leucocytaire de cystine inférieure à 2 nmol hémicystine/mg de protéine, 5-6 heures après la prise, et l'évolution de ces enfants a été comparée à celle d'un groupe de contrôle historique de 17 enfants recevant un placebo. Les principaux critères d'efficacité étaient la créatininémie, la clairance de la créatinine et la croissance (taille). La concentration moyenne de cystine intra-leucocytaire a atteint en cours de traitement la valeur de $1,7 \pm 0,2$ nmol hémicystine/mg de protéine. Chez les patients recevant la cystéamine, la fonction glomérulaire est restée inchangée au cours du temps. En revanche, les patients recevant le placebo ont présenté une élévation progressive de la créatininémie. Par rapport aux patients non traités, ceux recevant le produit actif ont continué à grandir, mais leur vitesse de croissance n'a pas été suffisante pour rejoindre les valeurs normales pour l'âge. La fonction tubulaire rénale n'a pas été modifiée par le traitement. Des résultats identiques ont été obtenus dans deux autres études.

Dans toutes les études, la réponse a été meilleure lorsque l'instauration du traitement chez des sujets jeunes, à la fonction rénale encore intacte, a été faite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale chez le volontaire sain d'une dose unique de bitartrate de cystéamine équivalente à 1,05 g de cystéamine exprimée en base libre, les valeurs moyennes (\pm écart-type) correspondant au temps d'apparition du pic plasmatique et à la concentration à ce pic sont respectivement de 1,4 ($\pm 0,5$) heures et de 4,0 ($\pm 1,0$) $\mu\text{g/ml}$. Chez les patients à l'état d'équilibre, ces mêmes valeurs sont respectivement de 1,4 ($\pm 0,4$) heures et de 2,6 ($\pm 0,9$) $\mu\text{g/ml}$ après l'administration de doses comprises entre 225 et 550 mg.

Le bitartrate de cystéamine (CYSTAGON) est bioéquivalent au chlorhydrate de cystéamine et à la phosphocystéamine.

In vitro, la fixation aux protéines plasmatiques de la cystéamine, qui se fait majoritairement à l'albumine, est indépendante de la concentration plasmatique du médicament dans la gamme des concentrations thérapeutiques avec une liaison moyenne (\pm écart-type) de 54,1 % ($\pm 1,5$). Chez les patients à l'état d'équilibre, la fixation aux protéines plasmatiques est du même ordre: 53,1 % ($\pm 3,6$) et 51,1 % ($\pm 4,5$) respectivement 1,5 et 6 heures après l'administration.

Au cours d'une étude réalisée chez 24 volontaires sains sur 24 heures, la valeur moyenne estimée (\pm écart-type) de la demi-vie d'élimination terminale a été de 4,8 ($\pm 1,8$) heures.

Il a été montré chez quatre patients que l'élimination urinaire de la cystéamine sous forme inchangée variait entre 0,3 % et 1,7 % de la dose totale journalière ; la majeure partie de la cystéamine est excrétée sous forme de sulfate.

Des données très limitées semblent indiquer que les paramètres pharmacocinétiques de la cystéamine pourraient ne pas être significativement modifiés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune information n'est disponible pour les patients insuffisants rénaux sévères.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de génotoxicité ont été réalisées: bien qu'il ait été rapporté, dans des publications sur la cystéamine, une induction d'aberrations chromosomiques dans des cultures de lignées cellulaires eucaryotes, des études spécifiques réalisées avec le bitartrate de cystéamine n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène dans le test d'Ames ni d'effet clastogène chez la souris dans le test du micronoyau.

Les études de la reproduction ont mis en évidence des effets embryo-fœtotoxiques (résorptions et avortements) chez des rates recevant une dose de cystéamine de 100 mg/kg/jour et chez des lapines recevant 50 mg/kg/jour. Des effets tératogènes ont été décrits chez le rat lorsque la cystéamine est administrée durant la période d'organogenèse à la dose de 100 mg/kg/jour.

Cette dose qui équivaut chez le rat à 0,6 g/m²/jour, correspond à moins de la moitié de la dose d'entretien recommandée en clinique qui est de 1,30 g/m²/jour. On a observé une diminution de la fertilité chez des rats à la dose de 375 mg/kg/jour, dose à laquelle la prise de poids a été retardée. A cette dose, un retard de la prise de poids et une diminution de la survie de la progéniture pendant la période d'allaitement ont également été notés. La cystéamine à fortes doses perturbe l'allaitement des nouveau-nés par leur mère. Des doses uniques du médicament inhibent la sécrétion de prolactine chez l'animal. L'administration de cystéamine à des rats nouveau-nés a entraîné l'apparition de cataractes.

Des doses élevées de cystéamine, administrées par voie orale ou parentérale, provoquent des ulcères duodénaux chez le rat et la souris, mais pas chez le singe. L'administration expérimentale de ce médicament entraîne une déplétion en somatostatine dans plusieurs espèces. Le retentissement de ce phénomène sur l'utilisation clinique du médicament est inconnu.

Aucune étude du potentiel carcinogène de CYSTAGON n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :
cellulose microcristalline,
amidon pré-gélatinisé,
stéarate de magnésium/lauryl sulfate de sodium,
silice colloïdale anhydre,
croscarmellose sodique,
Enveloppe de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane,
encre noire sur les gélules contenant E172

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité, contenant 100 ou 500 gélules. Le flacon contient également un agent dessiccant composé de charbon noir activé et de granules de gel de silice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'utilisation et autre manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/039/001 (flacons de 100 gélules), EU/1/97/039/002 (flacons de 500 gélules).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 juin 1997

Date du dernier renouvellement : 23 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 150 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

Excipients

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules blanches opaques, portant les inscriptions CYSTAGON 150 sur le corps et RECORDATI RARE DISEASES sur le capuchon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CYSTAGON est destiné au traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par CYSTAGON doit être instauré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la cystinose.

Le but du traitement est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol hémicystine/mg de protéine. Le taux de cystine intra-leucocytaire doit donc être contrôlé pour permettre l'ajustement de la posologie. Il doit être mesuré 5 à 6 heures après la prise et contrôlé fréquemment en début de traitement (par exemple tous les mois), puis tous les 3 – 4 mois une fois la posologie stabilisée.

- *Chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans*, la dose de CYSTAGON doit être établie en fonction de la surface corporelle ($\text{g/m}^2/\text{jour}$). La dose recommandée est de $1,30 \text{ g/m}^2/\text{jour}$, exprimée en base libre, répartie en quatre prises.
- *Chez les patients de plus de 12 ans et d'un poids supérieur à 50 kg*, la dose de CYSTAGON recommandée est de 2 g/jour , répartie en quatre prises.

La dose de départ doit être de 1/4 à 1/6 de la dose d'entretien prévue, et être augmentée progressivement sur une période de 4-6 semaines afin d'éviter tout phénomène d'intolérance. La dose ne devra être augmentée que si la tolérance est correcte et que le taux de cystine intra-leucocytaire reste $> 1 \text{ nmol hémicystine/mg}$ de protéine. La dose maximale de CYSTAGON utilisée dans les essais cliniques a été de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{jour}$.

L'utilisation de doses supérieures à $1,95 \text{ g/m}^2/\text{jour}$ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

La tolérance digestive de la cystéamine est améliorée lorsque le médicament est pris juste après ou lors de la prise de nourriture.

Chez les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans environ, chez qui il existe un risque de fausse route, les gélules doivent être ouvertes et leur contenu mélangé à la nourriture. Quelques informations préliminaires montrent que la poudre peut être mélangée parfaitement aux aliments tels que le lait, les pommes de terre et d'autres produits à base d'amidon. Il convient cependant d'éviter les boissons acides telles que le jus d'orange avec lesquelles la poudre se mélange mal et peut précipiter.

Patients sous dialyse ou après transplantation :

Une expérience limitée nous a appris que certaines formes de cystéamine sont moins bien tolérées (c'est-à-dire entraînent davantage d'effets secondaires) par les patients sous dialyse. Une surveillance plus étroite du taux de cystine intra-leucocytaire est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire, mais il convient de surveiller le taux de cystine intra-leucocytaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

CYSTAGON est contre-indiqué en cas d'allaitement. CYSTAGON étant tératogène chez l'animal, il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue (voir rubriques 4.6 et 5.3).

CYSTAGON est contre-indiqué chez les patients qui ont développé une hypersensibilité à la pénicillamine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par CYSTAGON doit être commencé rapidement après la confirmation du diagnostic de cystinose néphropathique, afin d'en obtenir un bénéfice maximal.

Le diagnostic de cystinose néphropathique repose sur des signes cliniques et des examens biochimiques (détermination du taux de cystine intra-leucocytaire).

Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos et des lésions vasculaires au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants traités par de fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour. Ces lésions cutanées étaient associées à une prolifération vasculaire, des vergetures et des lésions osseuses.

Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des radiographies osseuses, le cas échéant. L'auto-examen de la peau par le patient ou ses parents doit également être conseillé. Si des lésions cutanées similaires ou des anomalies osseuses apparaissent, il est recommandé de diminuer la dose de CYSTAGON.

L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Il est recommandé de contrôler régulièrement la numération - formule sanguine.

La cystéamine orale ne prévient pas les dépôts oculaires de cristaux de cystine ; il convient donc de poursuivre l'usage de toute solution ophtalmique de cystéamine prescrite dans cette indication.

A la différence de la phosphocystéamine, CYSTAGON ne contient pas de phosphore. La plupart des patients reçoivent déjà un complément de phosphore, dont la dose devra éventuellement être modifiée lors du remplacement de la phosphocystéamine par CYSTAGON.

Les gélules de CYSTAGON ne doivent pas être administrées telles quelles aux enfants de moins de 6 ans environ en raison du risque d'étouffement (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. CYSTAGON peut être administré simultanément aux électrolytes et minéraux de substitution nécessaires au traitement du syndrome de Fanconi, ainsi qu'à la vitamine D et aux hormones thyroïdiennes. L'indométacine et CYSTAGON ont été utilisés conjointement chez certains patients. Chez des patients ayant subi une transplantation rénale, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés en association avec la cystéamine.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bitartrate de cystéamine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont la tératogenèse (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. On ignore également les effets sur la grossesse de la cystinose non traitée. C'est pourquoi CYSTAGON ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue.

Si une grossesse est diagnostiquée ou prévue, il faut prudemment reconsidérer le traitement et informer le patient du risque tératogène potentiel de la cystéamine.

On ne sait rien chez l'Homme de l'excrétion de CYSTAGON dans le lait maternel. Cependant, en raison des résultats des études précliniques chez les mères qui allaitent et leurs nouveau-nés (voir rubrique 5.3.), l'allaitement maternel est contre-indiqué chez les femmes prenant CYSTAGON.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CYSTAGON a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. CYSTAGON peut induire une somnolence. En début de traitement, les patients doivent donc éviter les activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que les effets de ce médicament sur chaque individu soient connus.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent survenir chez environ 35 % des patients. Ceux-ci concernent essentiellement l'appareil digestif et le système nerveux central. Si ces effets apparaissent au début du traitement par la cystéamine, il est possible d'améliorer la tolérance en interrompant transitoirement le traitement et en le réintroduisant très progressivement.

Les effets indésirables rapportés ont été listés ci-dessous par appareil et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Investigations	<i>Fréquent</i> : Anomalies des tests de la fonction hépatique
Affections du système sanguin lymphatique	<i>Peu fréquent</i> : Leucopénie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : Céphalées, encéphalopathie <i>Peu fréquent</i> : Somnolence, convulsions
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : Vomissements, nausées, diarrhée <i>Fréquent</i> : Douleurs abdominales, mauvaise odeur de l'haleine, dyspepsie, gastro-entérite <i>Peu fréquent</i> : Ulcère gastroduodéal
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Peu fréquent</i> : Syndrome néphrotique
Affections de la peau et du tissu sous-	<i>Fréquent</i> : Odeur de peau anormale, éruptions cutanées

cutané	<i>Peu fréquent</i> : Changement de coloration des cheveux, vergetures, fragilité cutanée (pseudotumeur molluscoïde au niveau des coudes)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Peu fréquent</i> : hyperlaxité articulaire, jambes douloureuses, genu valgum, ostéopénie, fracture par tassement, scoliose
Affections du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : Anorexie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : Léthargie, pyrexie <i>Fréquent</i> : Asthénie
<u>Affections</u> du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : Nervosité, hallucinations

Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés dans les 6 mois qui ont suivi le début du traitement, avec récupération progressive à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, l'examen histologique a conclu à une glomérulonéphrite membraneuse de l'allogreffe rénale ou à une néphrite interstitielle d'origine immunoallergique.

Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos et des lésions vasculaires au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants recevant un traitement chronique de fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour.

Dans certains cas, ces lésions cutanées étaient associées à une prolifération vasculaire, des vergetures et des lésions osseuses découvertes lors d'un examen radiologique. Les affections osseuses rapportées étaient genu valgum, jambes douloureuses et hyperlaxité articulaire, ostéopénie, fractures par tassement et scoliose.

Dans les cas où un examen histopathologique de la peau a été réalisé, les résultats laissaient supposer l'existence d'une angioendothéliomatose.

Un patient est décédé par la suite d'une ischémie cérébrale aiguë associée à une vasculopathie prononcée.

Chez certains patients, les lésions cutanées au niveau des coudes ont régressé après une diminution de la dose de CYSTAGON.

Il est suggéré que la cystéamine puisse agir en interférant sur les liaisons de réticulation des fibres de collagène (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage en cystéamine peut provoquer une léthargie progressive.

En cas de surdosage, il convient d'assurer une assistance cardio-vasculaire et respiratoire appropriée. On ne connaît pas d'antidote spécifique. On ignore si la cystéamine est éliminée par l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit à visée digestive et métabolique, code ATC : A16AA04.

Les sujets sains et les hétérozygotes pour le gène de la cystinose ont respectivement des taux de cystine intra-leucocytaire $< 0,2$ et habituellement < 1 nmol hémicystine/mg de protéine. Les sujets atteints de cystinose néphropathique présentent une augmentation de la cystine intra-leucocytaire supérieure à 2 nmol hémicystine/mg de protéine.

La cystéamine réagit avec la cystine pour former un mélange de disulfures de cystéamine et de cystéine, ainsi que de la cystéine. Le mélange comportant les disulfures est ensuite transporté hors des lysosomes par le système intact de transport de la lysine. La diminution du taux de cystine intra-leucocytaire est corrélée à la concentration plasmatique en cystéamine au cours des 6 heures suivant l'administration de CYSTAGON. Le taux de cystine intra-leucocytaire atteint son minimum (valeur moyenne \pm écart-type : $1,8 \pm 0,8$ heures) avec un léger décalage par rapport au pic de concentration plasmatique de la cystéamine (valeur moyenne \pm écart-type : $1,4 \pm 0,4$ heures) et retourne à son taux basal à la suite de la baisse de la concentration plasmatique de la cystéamine, 6 heures après l'administration.

Dans une étude clinique, le taux basal de cystine intra-leucocytaire était de 3,73 nmol hémicystine/mg de protéine (valeurs extrêmes 0,13 - 19,8) et s'est maintenu approximativement à 1 nmol hémicystine/mg de protéine avec une dose de cystéamine de l'ordre de 1,3-1,95 g/m²/jour.

Dans une étude plus ancienne, 94 enfants atteints de cystinose néphropathique ont été traités avec des doses croissantes de cystéamine de façon à obtenir une concentration intra-leucocytaire de cystine inférieure à 2nmol hémicystine/mg de protéine, 5-6 heures après la prise, et l'évolution de ces enfants a été comparée à celle d'un groupe de contrôle historique de 17 enfants recevant un placebo. Les principaux critères d'efficacité étaient la créatininémie, la clairance de la créatinine et la croissance (taille). La concentration moyenne de cystine intra-leucocytaire a atteint en cours de traitement la valeur de $1,7 \pm 0,2$ nmol hémicystine/mg de protéine. Chez les patients recevant la cystéamine, la fonction glomérulaire est restée inchangée au cours du temps. En revanche, les patients recevant le placebo ont présenté une élévation progressive de la créatininémie. Par rapport aux patients non traités, ceux recevant le produit actif ont continué à grandir, mais leur vitesse de croissance n'a pas été suffisante pour rejoindre les valeurs normales pour l'âge. La fonction tubulaire rénale n'a pas été modifiée par le traitement. Des résultats identiques ont été obtenus dans deux autres études.

Dans toutes les études, la réponse a été meilleure lorsque l'instauration du traitement chez des sujets jeunes, à la fonction rénale encore intacte, a été faite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale chez le volontaire sain d'une dose unique de bitartrate de cystéamine équivalente à 1,05 g de cystéamine exprimée en base libre, les valeurs moyennes (\pm écart-type) correspondant au temps d'apparition du pic plasmatique et à la concentration à ce pic sont respectivement de 1,4 (\pm 0,5) heures et de 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml. Chez les patients à l'état d'équilibre, ces mêmes valeurs sont respectivement de 1,4 (\pm 0,4) heures et de 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml après l'administration de doses comprises entre 225 et 550 mg.

Le bitartrate de cystéamine (CYSTAGON) est bioéquivalent au chlorhydrate de cystéamine et à la phosphocystéamine.

In vitro, la fixation aux protéines plasmatiques de la cystéamine, qui se fait majoritairement à l'albumine, est indépendante de la concentration plasmatique du médicament dans la gamme des concentrations thérapeutiques avec une liaison moyenne (\pm écart-type) de 54,1 % (\pm 1,5). Chez les patients à l'état d'équilibre, la fixation aux protéines plasmatiques est du même ordre : 53,1 % (\pm 3,6) et 51,1 % (\pm 4,5) respectivement 1,5 et 6 heures après l'administration.

Au cours d'une étude réalisée chez 24 volontaires sains sur 24 heures, la valeur moyenne estimée (\pm écart-type) de la demi-vie d'élimination terminale a été de 4,8 (\pm 1,8) heures.

Il a été montré chez quatre patients que l'élimination urinaire de la cystéamine sous forme inchangée variait entre 0,3 % et 1,7 % de la dose totale journalière ; la majeure partie de la cystéamine est excrétée sous forme de sulfate.

Des données très limitées semblent indiquer que les paramètres pharmacocinétiques de la cystéamine pourraient ne pas être significativement modifiés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune information n'est disponible pour les patients insuffisants rénaux sévères.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de génotoxicité ont été réalisées: bien qu'il ait été rapporté, dans des publications sur la cystéamine, l'induction d'aberrations chromosomiques dans des cultures de lignées cellulaires eucaryotes, des études spécifiques réalisées avec le bitartrate de cystéamine n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène dans le test d'Ames ni d'effet clastogène chez la souris dans le test du micronoyau.

Les études de la reproduction ont mis en évidence des effets embryo-fœtotoxiques (résorptions et avortements) chez des rates recevant une dose de cystéamine de 100 mg/kg/jour et chez des lapines recevant 50 mg/kg/jour. Des effets tératogènes ont été décrits chez le rat lorsque la cystéamine est administrée durant la période d'organogenèse à la dose de 100 mg/kg/jour.

Cette dose qui équivaut chez le rat à 0,6 g/m²/jour, correspond à moins de la moitié de la dose d'entretien recommandée en clinique qui est de 1,30 g/m²/jour. On a observé une diminution de la fertilité chez des rats à la dose de 375 mg/kg/jour, dose à laquelle la prise de poids a été retardée. A cette dose, un retard de la prise de poids et une diminution de la survie de la progéniture pendant la période d'allaitement ont également été notés. La cystéamine à fortes doses perturbe l'allaitement des nouveau-nés par leur mère. Des doses uniques du médicament inhibent la sécrétion de prolactine chez l'animal. L'administration de cystéamine à des rats nouveau-nés a entraîné l'apparition de cataractes.

Des doses élevées de cystéamine, administrées par voie orale ou parentérale, provoquent des ulcères duodénaux chez le rat et la souris, mais pas chez le singe. L'administration expérimentale de ce médicament entraîne une déplétion en somatostatine dans plusieurs espèces. Le retentissement de ce phénomène sur l'utilisation clinique du médicament est inconnu.

Aucune étude du potentiel carcinogène de CYSTAGON n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :
cellulose microcristalline,
amidon pré-gélatinisé,
stéarate de magnésium/lauryl sulfate de sodium,
silice colloïdale anhydre,
croscarmellose sodique,
Enveloppe de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane,

encre noire sur les gélules contenant E172.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité, contenant 100 ou 500 gélules. Le flacon contient également un agent dessiccant composé de charbon noir activé et de granules de gel de silice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'utilisation et autre manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/039/003 (flacons de 100 gélules), EU/1/97/039/004 (flacons de 500 gélules).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 juin 1997

Date du dernier renouvellement : 23 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

Ou

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

Le nom et l’adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D’UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l’Union (liste EURD) prévue à l’article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR CYSTAGON 50 mg x 100 gélules
EMBALLAGE EXTERIEUR CYSTAGON 50 mg x 500 gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 50 mg gélules
Cystéamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).
500 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP { mois/année }

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/039/001 – 100 gélules
EU/1/97/039/002 – 500 gélules

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cystagon 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR CYSTAGON 150 mg x 100 gélules
EMBALLAGE EXTERIEUR CYSTAGON 150 mg x 500 gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 150 mg gélules
Cystéamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).
500 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP { mois/année }

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/039/003 – 100 gélules
EU/1/97/039/004 – 500 gélules

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cystagon 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON CYSTAGON 50 mg x 100 gélules
ETIQUETTE FLACON CYSTAGON 50 mg x 500 gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 50 mg gélules
Cystéamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).
500 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/039/001 – 100 gélules
EU/1/97/039/002 – 500 gélules

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON CYSTAGON 150 mg x 100 gélules
ETIQUETTE FLACON CYSTAGON 150 mg x 500 gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYSTAGON 150 mg gélules
Cystéamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).
500 gélules (le flacon contient également un agent dessiccant).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/039/003 – 100 gélules
EU/1/97/039/004 – 500 gélules

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN:
NN:

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CYSTAGON 50 mg gélules

CYSTAGON 150 mg gélules

Bitartrate de cystéamine (bitartrate de mercaptamine)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CYSTAGON et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CYSTAGON
3. Comment utiliser CYSTAGON
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CYSTAGON
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CYSTAGON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

La cystinose est une maladie métabolique appelée « cystinose néphropathique », caractérisée par l'accumulation anormale de l'acide aminé cystine dans divers organes tels que les reins, les yeux, les muscles, le pancréas et le cerveau. Cette accumulation de cystine provoque une altération des reins, ainsi qu'une excrétion excessive de glucose, de protéines et d'électrolytes. Les différents organes sont atteints à différents âges.

CYSTAGON est prescrit dans la prise en charge de cette maladie rare héréditaire. CYSTAGON est un médicament qui réagit avec la cystine pour abaisser sa concentration dans les cellules.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CYSTAGON

N'utilisez jamais CYSTAGON

- si vous-même ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) au bitartrate de cystéamine ou à la pénicillamine ou à l'un des autres composants de CYSTAGON.
- Si vous êtes enceinte, tout particulièrement au cours du premier trimestre.
- si vous êtes en période d'allaitement.

Faites attention avec CYSTAGON

- Lorsque le diagnostic de votre affection ou de celle de votre enfant a été confirmé par des dosages de la cystine dans les leucocytes, le traitement par CYSTAGON doit être débuté le plus rapidement possible.
- Quelques cas de lésions de la peau au niveau des coudes, ressemblant à des petites boules dures, ont été rapportés chez des enfants traités par de fortes doses de différentes formulations de cystéamine. Ces lésions étaient associées à des vergetures et des lésions osseuses telles que fractures et déformations osseuses, ainsi qu'à un relâchement des articulations.

Votre médecin peut exiger des examens cliniques et radiologiques réguliers de la peau et des os afin de vérifier les effets du médicament. Un auto-examen de votre peau ou de celle de votre enfant est recommandé. En cas d'anomalie de la peau ou des os, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

- Votre médecin pourrait exiger un contrôle régulier de la numération – formule sanguine.
- CYSTAGON n'empêche pas les dépôts oculaires de cristaux de cystine ; il convient donc de poursuivre l'utilisation de toute solution ophtalmique (collyre) de cystéamine prescrite dans cette indication.
- A la différence de la phosphocystéamine, une autre substance active proche du bitartrate de cystéamine, CYSTAGON ne contient pas de phosphore. Il se peut que vous receviez déjà des suppléments de phosphore et qu'il soit nécessaire d'en modifier la dose lors du remplacement de la phosphocystéamine par CYSTAGON.
- Pour éviter tout risque d'étouffement, les gélules ne doivent pas être données aux enfants de moins de 6 ans environ.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Chez les enfants de moins de six ans (environ), les gélules doivent être ouvertes et leur contenu mélangé à la nourriture (par exemple du lait, des pommes de terre ou des farineux) ou mélangé avec du lait en poudre. Eviter le mélange avec des boissons acides telles que le jus d'orange. Consultez votre médecin pour avoir de plus amples détails.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre CYSTAGON si vous êtes enceinte. Veuillez consulter votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Allaitement

CYSTAGON ne doit pas être utilisé en période d'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CYSTAGON peut induire une somnolence. En début de traitement, il convient que vous-même ou votre enfant évitiez toute activité potentiellement dangereuse jusqu'à ce qu'on connaisse parfaitement les effets du médicament.

3. COMMENT UTILISER CYSTAGON

Respectez toujours la posologie de CYSTAGON indiquée par votre médecin ou le pédiatre. En cas d'incertitude, consultez votre médecin.

La dose de CYSTAGON prescrite, à vous ou à votre enfant, dépendra de votre âge et de votre poids ou de ceux de votre enfant.

Pour les enfants jusqu'à 12 ans, la dose sera fonction de la corpulence (surface corporelle), la dose usuelle étant de 1,30 g/m² de surface corporelle par jour

Pour les patients de plus de 12 ans et pesant plus de 50 kg, la dose usuelle est de 2 g/jour.

Dans tous les cas, la dose usuelle ne doit pas dépasser 1,95 g/m²/jour.

CYSTAGON ne doit être pris ou administré que par voie orale, en se conformant exactement aux instructions du médecin ou du pédiatre. L'efficacité de CYSTAGON dépend des conditions suivantes:

- Suivez exactement les instructions du médecin. N'augmentez et ne diminuez pas les doses du médicament sans l'accord de votre médecin.
- Les gélules ne doivent pas être administrées aux enfants de moins de six ans (environ) qui peuvent être incapables de les avaler et risquent de s'étouffer. Chez les enfants de moins de six ans (environ), les gélules doivent être ouvertes et leur contenu mélangé à la nourriture (par

exemple du lait, des pommes de terre ou des farineux) ou mélangé avec du lait en poudre. Éviter le mélange avec des boissons acides telles que le jus d'orange. Consultez votre médecin pour avoir de plus amples détails.

- En plus de CYSTAGON, votre traitement, ou celui de votre enfant, peut comporter un ou plusieurs suppléments destinés à compenser les importantes pertes rénales d'électrolytes. Il est indispensable de prendre ou de donner ces suppléments exactement de la manière prescrite. En cas d'omission de plusieurs doses de ces suppléments ou en cas d'apparition d'une sensation de faiblesse ou d'une somnolence, demandez l'avis de votre médecin.
- Des analyses sanguines régulières pour mesurer le taux de cystine dans les globules blancs sont nécessaires à la détermination de la dose correcte de CYSTAGON. Votre médecin ou le pédiatre programmera les examens sanguins à pratiquer. De même, des tests sanguins et urinaires pour déterminer le taux des principaux électrolytes de l'organisme sont également nécessaires pour que votre médecin ou le pédiatre puisse ajuster correctement les doses de ces suppléments.

CYSTAGON doit être pris 4 fois par jour, toutes les 6 heures, de préférence juste après ou lors de la prise de nourriture. Il est important de respecter le plus possible un intervalle de 6 heures entre les prises.

Le traitement par CYSTAGON doit être poursuivi à vie, de la façon prescrite par votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de CYSTAGON que vous n'auriez dû :

Vous devez contacter immédiatement votre médecin ou le pédiatre, ou le service des urgences de l'hôpital, en cas d'ingestion d'une quantité supérieure à celle prescrite, s'il survient une somnolence.

Si vous oubliez de prendre CYSTAGON :

En cas d'omission d'une dose, il convient de la prendre aussitôt que possible. Cependant, s'il reste moins de deux heures avant la prochaine prise, attendez celle-ci et reprenez l'horaire de prise habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, CYSTAGON est susceptible de provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

CYSTAGON peut entraîner chez certaines personnes une somnolence ou une baisse de la vigilance. Assurez-vous de bien savoir de quelle façon vous-même ou votre enfant réagissez à ce médicament avant d'effectuer une tâche susceptible d'être dangereuse en cas d'altération de la vigilance.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ainsi : très fréquent (survenant chez au moins un patient sur 10), fréquent (survenant chez au moins un patient sur 100), peu fréquent (survenant chez au moins un patient sur 1 000), rare (survenant chez au moins un patient sur 10 000), très rare (survenant chez au moins un patient sur 100 000).

- Très fréquent : vomissements, nausées, diarrhée, perte d'appétit, fièvre et endormissement.
- Fréquent : douleurs abdominales ou ballonnements, mauvaise odeur de l'haleine et du corps, éruptions cutanées, gastro-entérite, fatigue, maux de tête, encéphalopathie (affection du cerveau) et anomalies des tests de la fonction hépatique.
- Peu fréquent : vergetures, lésions de la peau (petites boules dures au niveau des coudes), relâchement des articulations, jambes douloureuses, fracture osseuse, scoliose (déviation de la colonne vertébrale), déformation et fragilité osseuses, décoloration des cheveux, réaction allergique grave, somnolence, crises convulsives, nervosité, hallucinations, diminution des globules blancs, ulcère gastroduodéal se manifestant par des saignements au niveau du tractus

digestif, et effets sur les reins se manifestant par un gonflement des extrémités et une prise de poids.

En raison de la gravité de certains de ces effets indésirables, demandez à votre médecin ou au pédiatre de vous en expliquer les signes annonciateurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CYSTAGON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient CYSTAGON

- La substance active est le bitartrate de cystéamine (bitartrate de mercaptamine). Chaque gélule de CYSTAGON 50 mg contient 50 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine). Chaque gélule de CYSTAGON 150 mg contient 150 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, l'amidon pré-gélatinisé, le stéarate de magnésium/lauryl sulfate de sodium, la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, l'enveloppe des gélules: gélatine, dioxyde de titane, encre noire sur les gélules (E172).

Qu'est-ce que CYSTAGON et contenu de l'emballage extérieur

Gélules

- Cystagon 50 mg : gélules blanches opaques portant CYSTA 50 sur le corps et RECORDATI RARE DISEASES sur le capuchon.
Flacons de 100 ou 500 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
- Cystagon 150 mg : gélules blanches opaques portant CYSTAGON 150 sur le corps et RECORDATI RARE DISEASES sur le capuchon.
Flacons de 100 ou 500 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

Ou

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
Simi:+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

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

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>