### LISA I

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CYSTAGON 50 mg kõvakapslid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Kõvakapsel sisaldab 50 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Kõvakapsel

Valged läbipaistmatud kõvakapslid kirjaga “CYSTA 50” kapsli kehaosal ja “MYLAN” kapsli katteosal.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

CYSTAGON on näidustatud tõestatud nefropaatilise tsüstinoosi raviks. Tsüsteamiin vähendab nefropaatilise tsüstinoosiga patsientidel tsüsteiini kumuleerumist mõnedes rakkudes (nt leukotsüütides, lihas- ja maksarakkudes) ja ravi alustamisel haiguse varases staadiumis aeglustab neerupuudulikkuse väljakujunemist.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi CYSTAGON’iga alustatakse tsüstinoosi ravikogemusega arst järelvalve all.

Ravi eesmärgiks on hoida leukotsüütide tsüsteiinisisaldus alla 1 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta. Raviannuse täpsustamiseks tuleb määrata valgete vereliblede tsüsteiinisisaldust. Valgete vereliblede tsüsteiinisisaldust mõõdetakse 5...6 tundi pärast ravimi annustamist ja ravi alguses tuleb seda kontrollida pidevalt (nt kord kuus) ning püsiannuse korral iga 3...4 kuu järel.

* *Lastele vanuses kuni 12 aastat* tuleks arvestada CYSTAGON’i annus kehapinna järgi (g/m2/päevas). Soovitatud annus arvestatuna vabale alusele on 1,30 g/m2/ööpäevas, mis on jagatud neljale annustamiskorrale.
* *Patsientidele vanuses üle 12.a. ja kehakaaluga üle 50 kg* on CYSTAGON’i soovitavaks annuseks 2g/ööpäevas, jagatuna neljale annustamiskorrale.

Algannus peab olema 1/4...1/6 arvatavast säilitusannusest, seda suurendatakse talumatuse tekke vältimiseks järk-järgult 4...6 nädala jooksul. Annust suurendatakse juhul, kui patsiendi taluvus ravimi suhtes on adekvaatne ja tsüsteiinisisaldus leukotsüütides püsib tasemel >1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. Kliinilistes uuringutes kasutatud CYSTAGON’i maksimaalne annus oli 1,95 g/m2/ööpäevas.

Annuseid üle 1,95 g/m2/ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Tsüsteamiini taluvus seedimisel paraneb, kui ravimit manustatakse kohe pärast sööki või koos toiduga.

Aspiratsiooniohuga lastel vanuses 6 aastat ja alla selle tuleb kõvakapslid avada ja kapsli sisu puistata toidule. Kogemuste põhjal sobivad pulbri segamiseks piim, kartul jt tärklist sisaldavad toiduained. Üldiselt tuleks siiski vältida happelisi jooke, nt apelsinimahl kuna ravim ei segune nende toiduainetega hästi ja võib välja sadeneda.

*Dialüüsitavad või transplantatsioonijärgsed patsiendid:*

Kogemused on näidanud, et mõned tsüsteamiini vormid on dialüüsitavatele patsientidele raskemini talutavad (s.t põhjustavad rohkem kõrvaltoimeid). Nendel patsientidel on soovitatav pidevalt kontrollida leukotsüütide tsüsteiinisisaldust.

*Maksapuudulikkusega patsiendid:*

Annuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik; siiski tuleb jälgida tsüsteiinisisaldust leukotsüütides.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

CYSTAGON’i kasutamine on vastunäidustatud imetamise ajal. Kui see ei ole hädavajalik**,** siis ei tohi CYSTAGON’i kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril (vt lõik 4.6 ning lõik 5.3), kuna ravim on loomadel teratogeenne.

CYSTAGON on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus penitsillamiini suhtes.

**4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Maksimaalse kasuteguri saavutamiseks tuleb ravi CYSTAGON’iga alustada kohe pärast nefropaatilise tsüstinoosi diagnoosimist.

Nefropaatiline tsüstinoos peab olema diagnoositud nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt (tsüsteiinisisalduse määramine leukotsüütides).

Erinevate tsüsteamiinipreparaatide (tsüsteamiinkloorhüdraat või tsüstamiin või tsüsteamiinbitartraat) suurte annustega, enamasti suurema kui maksimaalse annusega 1,95 g/m2 ravitud lastel on esinenud küünarnukkidel Ehlersi-Danlosi-sarnast sündroomi ja veresoonkonna häireid. Neid nahalesioone seostati veresoonte vohamise, nahastriiade ja luulesioonidega.

Seepärast on soovitatav jälgida regulaarselt nahka ja kaaluda luude röntgenläbivaatuste vajadust. Tuleks soovitada ka patsiendil või vanematel ise nahka kontrollida. Sarnaste naha- või luuhäirete ilmnemisel on soovitatav CYSTAGON'i annust vähendada.

Annuseid üle 1,95 g/m2/ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõike 4.2 ja 4.8).

Soovitav on verepildi regulaarne jälgimine.

Tsüsteamiini peroraalne manustamine ei takista tsüsteiinikristallide kogunemist silma. Seetõttu, kui sellel eesmärgil kasutatakse tsüsteamiini oftalmoloogilist lahust, tuleb selle kasutamist jätkata.

Vastupidiselt fosfotsüsteamiinile ei sisalda CYSTAGON fosforit. Paljud patsiendid saavad fosfaate sisaldavaid toidulisandeid ja nende annust tuleb täpsustada siis, kui CYSTAGON asendatakse fosfotsüsteamiiniga.

Terveid CYSTAGON’i kõvakapsleid ei tohi aspiratsiooniohu tõttu manustada ligikaudu kuni kuueaastastele lastele (vt lõik 4.2).

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

CYSTAGON’i võib manustada koos elektrolüütide ja mineraalainetega, mis on vajalikud Fanconi sündroomi ravimiseks, samuti koos D-vitamiini ja kilpnäärmehormoonidega. Mõnel patsiendil on samaaegselt kasutatud indometatsiini ja CYSTAGON’i. Neerutransplantaadiga patsientidel on tsüsteamiini kasutatud koos äratõukereaktsiooni vähendava raviga.

**4.6 Rasedus ja imetamine**

Piisavad andmed tsüsteamiinbitartraadi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele, ka teratogeensus (vt lõik 5.3.). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ravimata tsüstinoosi toime rasedusele ei ole samuti teada.

Seetõttu, kui see ei ole hädavajalik, ei tohi CYSTAGON’i kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril.

Kui rasedus diagnoositakse või rasedust planeeritakse, tuleb ravi hoolikalt kaaluda ja patsienti tuleb teavitada tsüsteamiiniga seotud võimalikest teratogeensuse ohtudest.

CYSTAGON’i eritumine emapiima ei ole teada. Siiski on loomkatsetest saadud andmete tõttu imetavate emasloomade ja vastsündinute kohta (v. lõik 5.3) imetamine ravi ajal CYSTAGON’iga vastunäidustatud.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

CYSTAGON omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

CYSTAGON võib põhjustada uimasust. Kuni ravimi individuaalsete toimete selgumiseni tuleb ravi alguses hoiduda potentsiaalselt ohtlikest tegevustest.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ligikaudu 35% patsientidest võivad esineda kõrvaltoimed. Põhiliselt on need seotud seedetrakti ja kesknärvisüsteemiga. Kui kõrvaltoimed ilmnevad tsüsteamiinravi alguses, võib ravi ajutine katkestamine ja selle järk-järguline taasalustamine osutuda tõhusaks taluvuse parandamisel ravimi suhtes.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi loetletud teadaolevad kõrvaltoimed. Esinemissagedus on defineeritud kui väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni<1/10) ja aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |  |
| --- | --- |
| Uuringud | *Sage*: muutused maksafunktsiooni testides |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | *Aeg-ajalt*: leukopeenia |
| Närvisüsteemi häired | *Sage*: peavalu, entsefalopaatia  *Aeg-ajalt*: unisus, krambid |
| Seedetrakti häired | *Väga sage*: oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus  *Sage*: kõhuvalu, ebameeldiv hingeõhk, düspepsia, gastroenteriit  *Aeg-ajalt*: seedetrakti haavand |
| Neerude ja kuseteede häired | *Aeg-ajalt*: nefrootiline sündroom |
| Naha ja nahaaluskoe häired | *Sage*: ebatüüpiline nahalõhn, lööve  *Aeg-ajalt*: juuksevärvuse muutused, nahastriiad, naha haprus (molluskilaadne ebakasvaja küünarnukkidel) |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused | *Aeg-ajalt:* liigeste hüperekstensioon, säärte valu, valgpõlved, osteopeenia, kompressioonluumurd, skolioos |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | *Väga sage*: anoreksia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | *Väga sage*: letargia, püreksia  *Sage*: asteenia |
| Immuunsüsteemi häired | *Aeg-ajalt:* anafülaktilised reaktsioonid |
| Psühhiaatrilised häired | *Aeg-ajalt*: närvilisus, hallutsinatsioonid |

Teadaolevalt on kuue kuu jooksul pärast ravi algust tekkinud nefrootilise sündroomi juhud, mis paranesid kiiresti pärast ravi katkestamist. Histoloogilise uuringu alusel oli mõnedel juhtudel tegemist siirdatud neeru membranoosse glomerulonefriidiga ja ravimi suhtes tekkinud ülitundlikkusest tingitud interstitsiaalse nefriidiga.

Erinevate tsüsteamiinipreparaatide (tsüsteamiinkloorhüdraat või tsüstamiin või tsüsteamiinbitartraat) krooniliselt suurte annustega, enamasti suurema kui maksimaalse annusega 1,95 g/m2 ravitud lastel on esinenud küünarnukkidel Ehlersi-Danlosi-sarnast sündroomi ja veresoonkonna häireid.

Neid nahalesioone seostati mõnedel juhtudel veresoonte vohamise, nahastriiade ja luulesioonidega, mida näeb kõigepealt röntgenläbivaatusel. Luukahjustustest esines valgpõlvi, säärevalu, liigeste hüperekstensiooni, osteopeeniat, kompressioonluumurde ja skolioosi.

Juhtudel, kui teostati naha histopatoloogiline uuring, näitasid tulemused angioendoteliomatoosi.

Üks patsient seejärel suri märkimisväärse vaskulopaatiaga ägeda peaaju isheemia tagajärjel.

Mõnedel patsientidel nahalesioonid küünarnukkidel taandusid pärast CYSTAGON'i annuse vähendamist.

On oletatud, et tsüsteamiini toimemehhanism seisneb kollageenikiudude ristsidumise häirimises (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Tsüsteamiini üleannustamine võib põhjustada progresseeruvat letargiat.

Üleannustamise korral tuleb toetada hingamissüsteemi ja kardiovaskulaarsüsteemi. Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Ei ole teada, kas tsüsteamiin on eemaldatav hemodialüüsi abil.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: seedetrakt ja ainevahetus, ATC kood A16AA04.

Tervetel ja tsüstinoosi suhtes heterosügootsetel indiviididel on tsüsteiinisisaldus valgetes verelibledes vastavalt <0.2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta ja tavaliselt alla 1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. Nefropaatilise tsüstinoosiga indiviididel on tsüsteiinisisaldus valgetes verelibledes tõusnud üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta.

Tsüsteamiin reageerib tsüsteiiniga ja moodustub tsüsteamiini ja tsüsteiini disulfiidi ning tsüsteiini segu. Disulfiid viiakse lüsosüümidest välja intaktse lüsiini transpordisüsteemi abil. Leukotsüütide tsüsteiinisisalduse langus korreleerub tsüsteamiini plasmakontsentratsiooniga kuue tunni möödumisel pärast CYSTAGON’i manustamist.

Leukotsüütide tsüsteiinisisaldus langeb minimaalsele tasemele (keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) väärtus: 1,8±0,8 tundi) veidi hiljem, kui tsüsteamiin saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni (keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) väärtus: 1,4±0,4 tundi) ja tõuseb algtasemele tsüsteamiini plasmakontsentratsiooni vähenedes 6 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Ühes kliinilises uuringus oli tsüsteiinisisalduse algtase valgetes verelibledes 3,73 (vahemikus 0,13...19,8) nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta ja see säilitati tasemel ligikaudu 1 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta tsüsteamiini annustega piirides 1,3...1,95 g/m2/ööpäevas.

Ühes varasemas uuringus raviti 94 nefropaatilise tsüstinoosiga last tsüsteiinisisalduse säilitamiseks tasemel 2 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta 5...6 tundi pärast ravimi manustamist tsüsteamiini suurenevateannustega ja tulemusi võrreldi kirjanduse andmetega, kus 17 lapsest koosnev kontrollgrupp sai platseebot. Ravi efektiivsust määrati vereseerumis sisalduva kreatiniini ja arvestatud kreatiniinikliirensi ning patsiendi pikkuskasvu kaudu. Keskmine tsüsteiinisisaldus, mis säilis kogu ravi kestel, oli 1,7+0,2 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta. Tsüsteamiini saanud patsientidel säilis ravi jooksul glomerulaarne funktsioon. Platseebopatsientidel tekkis vastupidiselt teisele grupile järk-järguline kreatiniinisisalduse tõus vereseerumis. Tsüsteamiinravi saanud patsientide pikkuskasv oli võrreldes platseebogrupiga suurem. Siiski ei olnud pikkuse kasvu kiirus piisav selleks, et saavutada patsientide eakohane pikkus. Ravi ei mõjutanud neerude tubulaarset funktsiooni. Kaks teist uuringut on andnud sarnaseid tulemusi.

Kõikides uuringutes oli ravile allumine parem, kui seda alustati varases eas ja hea neerufunktsiooniga.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Tsüsteamiinbitartraadi suukaudse üksikannuse, mis vastab 1,05 g tsüsteamiini vabale alusele, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise keskmine aeg (± kõrvalekalle keskmisest) ja keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tervetel vabatahtlikel on vastavalt 1,4 (±0,5) tundi ja 4,0 (±1,0) µg/ml. Püsikontsentratsiooni tingimustes on patsientidel vastavad näitajad 1,4 (±0,4) tundi ja 2,6 (±0,9) µg/ml, annuste vahemikus 225...550 mg.

Tsüsteamiinbitartraat (CYSTAGON) on bioekvivalentne tsüsteamiinvesinikkloriidi ja fosfotsüsteamiiniga.

*In vitro* tsüsteamiini seondumine plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel seotud ravimi plasmakontsentratsiooniga ja selle keskmine väärtus on (± kõrvalekalle keskmisest) 54,1 % (±1,5). Püsikontsentratsiooni tingimustes on patsientidel ravimi seondumine plasmavalkudega sarnane: 53,1 % (± 3,6) ja 51,1 % (± 4,5) vastavalt 1,5 ja 6 tundi pärast ravimi manustamist.

Kahekümne nelja tunni jooksul 24 tervel vabatahtlikul läbi viidud farmakokineetilise uuringu kohaselt oli eliminatsiooni keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) terminaalne poolväärtusaeg 4,8 (±1,8) tundi.

Neljal patsiendil oli uriiniga muutumatul kujul erituva tsüsteamiini kogus vahemikus 0,3%...1,7% ööpäevasest annusest. Tsüsteamiin eritub sulfaadina.

Väga piiratud andmed viitavad sellele, et tsüsteamiini farmakokineetilisi parameetreid ei saa märkimisväärselt kohandada kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidele. Tõsise neerupuudulikkusega patsientide kohta informatsioon puudub.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Genotoksilisuse uuringud: kuigi avaldatud uuringute andmetel on tsüsteamiini kasutamisel esinenud kromosoomi aberratsioone eukarüootsete rakuliinide kultuuris, ei näidanud katsed tsüsteamiinbitartraadiga mingeid mutageenseid toimeid Ames’i testis või klastogeenset toimet hiire mikronukleuse testis.

Reproduktsiooniuuringud on näidanud embrüo- ja lootetoksilisust (resorptsioon ja post-implantatsioonikadu) rottidel annuses 100 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel annuses 50 mg/kg tsüsteamiini ööpäevas. Teratogeenset toimet kirjeldati rottidel, kui tsüsteamiini manustati organogeneesi perioodil annuses 100 mg/kg/ööpäevas.

See on ekvivalentne annusega 0,6 g/m2/ööpäevas rottidele, mis on vähem kui pool soovitatud tsüsteamiini kliinilisest säilitusannusest, mis on 1,30 g/ m2/ööpäevas. Viljakuse langus rottidel oli jälgitav annuses 375 mg/kg/ööpäevas, selles annuses aeglustus ka kehakaalu kasv. Selle annuse juures vähenes imetamisperioodil ka järglase kehakaalu kasv ja ellujäämine. Tsüsteamiini suured annused halvendavad lakteerivate emasloomade võimet oma järglasi toita. Ravimi üksikannused inhibeerivad prolaktiini eritumist loomadel. Tsüsteamiini manustamine vastsündinud rottidele põhjustas katarakti.

Peroraalselt või parenteraalselt manustatud tsüsteamiini suured annused tekitavad rottidel ja hiirtel, aga mitte ahvidel, kaksteistsõrmiksoole haavandeid. Ravimi eksperimentaalne manustamine põhjustab somatostatiini kadu erinevatel loomaliikidel. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge.

CYSTAGON’iga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

mikrokristalne tselluloos,

pre-želatiniseeritud tärklis,

magneesiumstearaat/naatriumlaurüülsulfaat,

kolloidne ränidioksiid,

kroskarmelloosnaatrium

Kapsli kest:

želatiin,

titaandioksiid,

must tint kõvakapslil, mis sisaldab E172

**6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE pudelid, mis sisaldavad 100 ja 500 kõvakapslit. Pudelisse lisatud kuivainete säilitaja sisaldab musta aktiivsütt ja silikageeli graanuleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7.** **MÜÜGILOA HOIDJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/039/001 (100 kõvakapslit pudelis), EU/1/97/039/002 (500 kõvakapslit pudelis).

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23. juuni 1997.

Viimase uuendamise kuupäev: 23 juuni 2007.

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CYSTAGON 150 mg kõvakapslid.

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Kõvakapsel sisaldab 150 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Kõvakapsel.

Valged läbipaistmatud kõvakapslid kirjaga “CYSTAGON 150” kapsli kehaosal ja “MYLAN” kapsli katteosal.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

CYSTAGON on näidustatud tõestatud nefropaatilise tsüstinoosi raviks. Tsüsteamiin vähendab nefropaatilise tsüstinoosiga patsientidel tsüsteiini kumuleerumist mõnedes rakkudes (nt. leukotsüütides, lihas- ja maksarakkudes) ja ravi alustamisel haiguse varases staadiumis aeglustab neerupuudulikkuse väljakujunemist.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi CYSTAGON’iga alustatakse tsüstinoosi ravikogemusega arst järelvalve all.

Ravi eesmärgiks on hoida leukotsüütide tsüsteiinisisaldus alla 1 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta. Raviannuse täpsustamiseks tuleb määrata valgete vereliblede tsüsteiinisisaldust. Valgete vereliblede tsüsteiinisisaldust mõõdetakse 5...6 tundi pärast ravimi annustamist ja ravi alguses tuleb seda kontrollida pidevalt (nt kord kuus) ning püsiannuse korral iga 3...4 kuu järel.

* *Lastele vanuses kuni 12 aastat* tuleks arvestada CYSTAGON’i annus kehapinna järgi (g/m2/päevas). Soovitatud annus arvestatuna vabale alusele on 1,30 g/m2/ööpäevas, mis on jagatud neljale annustamiskorrale.
* *Patsientidele vanuses üle 12.a. ja kehakaaluga üle 50 kg* on CYSTAGON’i soovitavaks annuseks 2g/ööpäevas, jagatuna neljale annustamiskorrale.

Algannus peab olema 1/4...1/6 arvatavast säilitusannusest, seda suurendatakse talumatuse tekke vältimiseks järk-järgult 4...6 nädala jooksul. Annust suurendatakse juhul, kui patsiendi taluvus ravimi suhtes on adekvaatne ja tsüsteiinisisaldus leukotsüütides püsib tasemel >1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. Kliinilistes uuringutes kasutatud CYSTAGON’i maksimaalne annus oli 1,95 g/m2/ööpäevas.

Annuseid üle 1,95 g/m2/ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Tsüsteamiini taluvus seedimisel paraneb, kui ravimit manustatakse kohe pärast sööki või koos toiduga.

Aspiratsiooniohuga lastel vanuses 6 aastat ja alla selle tuleb kõvakapslid avada ja kapsli sisu puistata toidule. Kogemuste põhjal sobivad pulbri segamiseks piim, kartul jt tärklist sisaldavad toiduained. Üldiselt tuleks siiski vältida happelisi jooke, nt apelsinimahl, kuna ravim ei segune nende toiduainetega hästi ja võib välja sadeneda.

*Dialüüsitavad või transplantatsioonijärgsed patsiendid:*

Kogemused on näidanud, et mõned tsüsteamiini vormid on dialüüsitavatele patsientidele raskemini talutavad (s.t põhjustavad rohkem kõrvaltoimeid). Nendel patsientidel on soovitatav pidevalt kontrollida leukotsüütide tsüsteiinisisaldust.

*Maksapuudulikkusega patsiendid:*

Annuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik; siiski tuleb jälgida tsüsteiinisisaldust leukotsüütides.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

CYSTAGON’i kasutamine on vastunäidustatud imetamise ajal. Kui see ei ole hädavajalik**,** siis ei tohi CYSTAGON’i kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril (vt lõik 4.6 ning lõik 5.3), kuna ravim on loomadel teratogeenne.

CYSTAGON on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus penitsillamiini suhtes.

**4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Maksimaalse kasuteguri saavutamiseks tuleb ravi CYSTAGON’iga alustada kohe pärast nefropaatilise tsüstinoosi diagnoosimist.

Nefropaatiline tsüstinoos peab olema diagnoositud nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt (tsüsteiinisisalduse määramine leukotsüütides).

Erinevate tsüsteamiinipreparaatide (tsüsteamiinkloorhüdraat või tsüstamiin või tsüsteamiinbitartraat) suurte annustega, enamasti suurema kui maksimaalse annusega 1,95 g/m2 ravitud lastel on esinenud küünarnukkidel Ehlersi-Danlosi-sarnast sündroomi ja veresoonkonna häireid. Neid nahalesioone seostati veresoonte vohamise, nahastriiade ja luulesioonidega.

Seepärast on soovitatav jälgida regulaarselt nahka ja kaaluda luude röntgenläbivaatuste vajadust. Tuleks soovitada ka patsiendil või vanematel ise nahka kontrollida. Sarnaste naha- või luuhäirete ilmnemisel on soovitatav CYSTAGON'i annust vähendada.

Annuseid üle 1,95 g/m2/ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõike 4.2 ja 4.8).

Soovitav on verepildi regulaarne jälgimine.

Tsüsteamiini peroraalne manustamine ei takista tsüsteiinikristallide kogunemist silma. Seetõttu, kui sellel eesmärgil kasutatakse tsüsteamiini oftalmoloogilist lahust, tuleb selle kasutamist jätkata.

Vastupidiselt fosfotsüsteamiinile ei sisalda CYSTAGON fosforit. Paljud patsiendid saavad fosfaate sisaldavaid toidulisandeid ja nende annust tuleb täpsustada siis, kui CYSTAGON asendatakse fosfotsüsteamiiniga.

Terveid CYSTAGON’i kõvakapsleid ei tohi aspiratsiooniohu tõttu manustada kuni ligikaudu kuueaastastele lastele (vt lõik 4.2).

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

CYSTAGON’i võib manustada koos elektrolüütide ja mineraalainetega, mis on vajalikud Fanconi sündroomi ravimiseks, samuti koos D-vitamiini ja kilpnäärmehormoonidega. Mõnel patsiendil on samaaegselt kasutatud indometatsiini ja CYSTAGON’i. Neerutransplantaadiga patsientidel on tsüsteamiini kasutatud koos äratõukereaktsiooni vähendava ravimiga.

**4.6 Rasedus ja imetamine**

Piisavad andmed tsüsteamiinbitartraadi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele, ka teratogeensus (vt lõik 5.3.). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ravimata tsüstinoosi toime rasedusele ei ole samuti teada.

Seetõttu, kui see ei ole hädavajalik, ei tohi CYSTAGON’i kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril.

Kui rasedus diagnoositakse või rasedust planeeritakse, tuleb ravi hoolikalt kaaluda ja patsienti tuleb teavitada tsüsteamiiniga seotud võimalikest teratogeensuse ohtudest.

CYSTAGON’i eritumine emapiima ei ole teada. Siiski on loomkatsetest saadud andmete tõttu imetavate emasloomade ja vastsündinute kohta (v. lõik 5.3) imetamine ravi ajal CYSTAGON’iga vastunäidustatud.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

CYSTAGON omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

CYSTAGON võib põhjustada uimasust. Kuni ravimi individuaalsete toimete selgumiseni tuleb ravi alguses hoiduda potentsiaalselt ohtlikest tegevustest.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ligikaudu 35% patsientidest võivad esineda kõrvaltoimed. Põhiliselt on need seotud seedetrakti ja kesknärvisüsteemiga. Kui kõrvaltoimed ilmnevad tsüsteamiinravi alguses, võib ravi ajutine katkestamine ja selle järk-järguline taasalustamine osutuda tõhusaks taluvuse parandamisel ravimi suhtes.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi loetletud teadaolevad kõrvaltoimed. Esinemissagedus on defineeritud kui väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni<1/10) ja aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |  |
| --- | --- |
| Uuringud | *Sage*: muutused maksafunktsiooni testides |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | *Aeg-ajalt*: leukopeenia |
| Närvisüsteemi häired | *Sage*: peavalu, entsefalopaatia  *Aeg-ajalt*: unisus, krambid |
| Seedetrakti häired | *Väga sage*: oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus  *Sage*: kõhuvalu, ebameeldiv hingeõhk, düspepsia, gastroenteriit  *Aeg-ajalt*: seedetrakti haavand |
| Neerude ja kuseteede häired | *Aeg-ajalt*: nefrootiline sündroom |
| Naha ja nahaaluskoe häired | *Sage*: ebatüüpiline nahalõhn, lööve  *Aeg-ajalt*: juuksevärvuse muutused, nahastriiad, naha haprus (molluskilaadne ebakasvaja küünarnukkidel) |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused | *Aeg-ajalt:* liigeste hüperekstensioon, säärte valu, valgpõlved, osteopeenia, kompressioonluumurd, skolioos |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | *Väga sage*: anoreksia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | *Väga sage*: letargia, püreksia  *Sage*: asteenia |
| Immuunsüsteemi häired | *Aeg-ajalt:* anafülaktilised reaktsioonid |
| Psühhiaatrilised häired | *Aeg-ajalt*: närvilisus, hallutsinatsioonid |

Teadaolevalt on kuue kuu jooksul pärast ravi algust tekkinud nefrootilise sündroomi juhud, mis paranesid kiiresti pärast ravi katkestamist. Histoloogilise uuringu alusel oli mõnedel juhtudel tegemist siirdatud neeru membranoosse glomerulonefriidiga ja ravimi suhtes tekkinud ülitundlikkusest tingitud interstitsiaalse nefriidiga.

Erinevate tsüsteamiinipreparaatide (tsüsteamiinkloorhüdraat või tsüstamiin või tsüsteamiinbitartraat) krooniliselt suurte annustega, enamasti suurema kui maksimaalse annusega 1,95 g/m2 ravitud lastel on esinenud küünarnukkidel Ehlersi-Danlosi-sarnast sündroomi ja veresoonkonna häireid.

Neid nahalesioone seostati mõnedel juhtudel veresoonte vohamise, nahastriiade ja luulesioonidega, mida näeb kõigepealt röntgenläbivaatusel. Luukahjustustest esines valgpõlvi, säärevalu, liigeste hüperekstensiooni, osteopeeniat, kompressioonluumurde ja skolioosi.

Juhtudel, kui teostati naha histopatoloogiline uuring, näitasid tulemused angioendoteliomatoosi.

Üks patsient seejärel suri märkimisväärse vaskulopaatiaga ägeda peaaju isheemia tagajärjel.

Mõnedel patsientidel nahalesioonid küünarnukkidel taandusid pärast CYSTAGON'i annuse vähendamist.

On oletatud, et tsüsteamiini toimemehhanism seisneb kollageenikiudude ristsidumise häirimises (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Tsüsteamiini üleannustamine võib põhjustada progresseeruvat letargiat.

Üleannustamise korral tuleb toetada hingamissüsteemi ja kardiovaskulaarsüsteemi. Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Ei ole teada, kas tsüsteamiin on eemaldatav hemodialüüsi abil.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: seedetrakt ja ainevahetus, ATC kood A16AA04.

Tervetel ja tsüstinoosi suhtes heterosügootsetel indiviididel on tsüsteiinisisaldus valgetes verelibledes vastavalt <0,2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta ja tavaliselt alla 1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. Nefropaatilise tsüstinoosiga indiviididel on tsüsteiinisisaldus valgetes verelibledes tõusnud üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta.

Tsüsteamiin reageerib tsüsteiiniga ja moodustub tsüsteamiini ja tsüsteiini disulfiidi ning tsüsteiini segu. Disulfiid viiakse lüsosüümidest välja intaktse lüsiini transpordisüsteemi abil. Leukotsüütide tsüsteiinisisalduse langus korreleerub tsüsteamiini plasmakontsentratsiooniga kuue tunni möödumisel pärast CYSTAGON’i manustamist.

Leukotsüütide tsüsteiinisisaldus langeb minimaalsele tasemele (keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) väärtus: 1,8±0,8 tundi) veidi hiljem, kui tsüsteamiin saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni (keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) väärtus: 1,4±0,4 tundi) ja tõuseb algtasemele tsüsteamiini plasmakontsentratsiooni vähenedes 6 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Ühes kliinilises uuringus oli tsüsteiinisisalduse algtase valgetes verelibledes 3,73 (vahemikus 0,13...19,8) nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta ja see säilitati tasemel ligikaudu 1 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta tsüsteamiini annustega piirides 1,3...1,95 g/m2/ööpäevas.

Ühes varasemas uuringus raviti 94 nefropaatilise tsüstinoosiga last tsüsteiinisisalduse säilitamiseks tasemel 2 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta 5...6 tundi pärast ravimi manustamist tsüsteamiini suurenevateannustega ja tulemusi võrreldi kirjanduse andmetega, kus 17 lapsest koosnev kontrollgrupp sai platseebot. Ravi efektiivsust määrati vereseerumis sisalduva kreatiniini ja arvestatud kreatiniinikliirensi ning patsiendi pikkuskasvu kaudu. Keskmine tsüsteiinisisaldus, mis säilis kogu ravi kestel, oli 1,7+0,2 nmol hemitsüsteiini/mg valgu kohta. Tsüsteamiini saanud patsientidel säilis ravi jooksul glomerulaarne funktsioon. Platseebopatsientidel tekkis vastupidiselt teisele grupile järk-järguline kreatiniinisisalduse tõus vereseerumis. Tsüsteamiinravi saanud patsientide pikkuskasv oli võrreldes platseebogrupiga suurem. Siiski ei olnud pikkuse kasvu kiirus piisav selleks, et saavutada patsientide eakohane pikkus. Ravi ei mõjutanud neerude tubulaarset funktsiooni. Kaks teist uuringut on andnud sarnaseid tulemusi.

Kõikides uuringutes oli ravile allumine parem, kui seda alustati varases eas ja hea neerufunktsiooniga.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Tsüsteamiinbitartraadi suukaudse üksikannuse, mis vastab 1,05 g tsüsteamiini vabale alusele, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise keskmine aeg (± kõrvalekalle keskmisest) ja keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tervetel vabatahtlikel on vastavalt 1,4 (±0,5) tundi ja 4,0 (±1,0) µg/ml. Püsikontsentratsiooni tingimustes on patsientidel vastavad näitajad 1,4 (±0,4) tundi ja 2,6 (±0,9) µg/ml, annuste vahemikus 225...550 mg.

Tsüsteamiinbitartraat (CYSTAGON) on bioekvivalentne tsüsteamiinvesinikkloriidi ja fosfotsüsteamiiniga.

*In vitro* tsüsteamiini seondumine plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel seotud ravimi plasmakontsentratsiooniga ja selle keskmine väärtus on (± kõrvalekalle keskmisest) 54,1 % (±1,5). Püsikontsentratsiooni tingimustes on patsientidel ravimi seondumine plasmavalkudega sarnane: 53,1 % (± 3,6) ja 51,1 % (± 4,5) vastavalt 1,5 ja 6 tundi pärast ravimi manustamist.

Kahekümne nelja tunni jooksul 24 tervel vabatahtlikul läbi viidud farmakokineetilise uuringu kohaselt oli eliminatsiooni keskmine (± kõrvalekalle keskmisest) terminaalne poolväärtusaeg 4,8 (±1,8) tundi.

Neljal patsiendil oli uriiniga muutumatul kujul erituva tsüsteamiini kogus vahemikus 0,3%...1,7% ööpäevasest annusest. Tsüsteamiin eritub sulfaadina.

Väga piiratud andmed viitavad sellele, et tsüsteamiini farmakokineetilisi parameetreid ei saa märkimisväärselt kohandada kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidele. Tõsise neerupuudulikkusega patsientide kohta informatsioon puudub.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Genotoksilisuse uuringud: kuigi avaldatud uuringute andmetel on tsüsteamiini kasutamisel esinenud kromosoomi aberratsioone eukarüootsete rakuliinide kultuuris, ei näidanud katsed tsüsteamiinbitartraadiga mingeid mutageenseid toimeid Ames’i testis või klastogeenset toimet hiire mikronukleuse testis.

Reproduktsiooniuuringud on näidanud embrüo- ja lootetoksilisust (resorptsioon ja post-implantatsioonikadu) rottidel annuses 100 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel annuses 50 mg/kg tsüsteamiini ööpäevas. Teratogeenset toimet kirjeldati rottidel, kui tsüsteamiini manustati organogeneesi perioodil annuses 100 mg/kg/ööpäevas.

See on ekvivalentne annusega 0,6 g/m2/ööpäevas rottidele, mis on vähem kui pool soovitatud tsüsteamiini kliinilisest säilitusannusest, mis on 1,30 g/ m2/ööpäevas. Viljakuse langus rottidel oli jälgitav annuses 375 mg/kg/ööpäevas, selles annuses aeglustus ka kehakaalu kasv. Selle annuse juures vähenes imetamisperioodil ka järglase kehakaalu kasv ja ellujäämine. Tsüsteamiini suured annused halvendavad lakteerivate emasloomade võimet oma järglasi toita. Ravimi üksikannused inhibeerivad prolaktiini eritumist loomadel. Tsüsteamiini manustamine vastsündinud rottidele põhjustas katarakti.

Peroraalselt või parenteraalselt manustatud tsüsteamiini suured annused tekitavad rottidel ja hiirtel, aga mitte ahvidel, kaksteistsõrmiksoole haavandeid. Ravimi eksperimentaalne manustamine põhjustab somatostatiini kadu erinevatel loomaliikidel. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge.

CYSTAGON’iga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

mikrokristalne tselluloos,

pre-želatiniseeritud tärklis,

magneesiumstearaat/naatriumlaurüülsulfaat,

kolloidne ränidioksiid,

kroskarmelloosnaatrium,

Kapsli kest:

želatiin,

titaandioksiid,

must tint kõvakapslil, mis sisaldab E172

**6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE pudelid, mis sisaldavad 100 ja 500 kõvakapslit. Pudelisse lisatud kuivainete säilitaja sisaldab musta aktiivsütt ja silikageeli graanuleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7.** **MÜÜGILOA HOIDJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/97/039/003 (100 kõvakapslit pudelis), EU/1/97/039/004 (500 kõvakapslit pudelis).

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23. juuni 1997.

Viimase uuendamise kuupäev: 23 juuni 2007.

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

### LISA II

1. **RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
2. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
3. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
4. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

või

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

* **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

**LISA III**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

### A. PAKENDI MÄRGISTUS

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PAPIST VÄLISPAKEND CYSTAGON 50 mg x 100 kõvakapslid**  **PAPIST VÄLISPAKEND CYSTAGON 50 mg x 500 kõvakapslid** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

CYSTAGON 50 mg kõvakapslid

Tsüsteamiin

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

100 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

500 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE** |

Peroraalne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna

|  |
| --- |
| **10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/97/039/001 – 100 kõvakapslit

EU/1/97/039/002 – 500 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Cystagon 50 mg

* 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

* 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PAPIST VÄLISPAKEND CYSTAGON 150 mg x 100 kõvakapslid**  **PAPIST VÄLISPAKEND CYSTAGON 150 mg x 500 kõvakapslid** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

CYSTAGON 150 mg kõvakapslid

Tsüsteamiin

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

100 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

500 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Peroraalne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna

|  |
| --- |
| **10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/97/039/003 – 100 kõvakapslit

EU/1/97/039/004 – 500 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Cystagon 150 mg

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PAKENDIMÄRGISTUS CYSTAGON 50 mg x 100 kõvakapslid**  **PAKENDIMÄRGISTUS CYSTAGON 50 mg x 500 kõvakapslid** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

CYSTAGON 50 mg kõvakapslid

Tsüsteamiin

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadiga).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

100 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

500 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Peroraalne

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna

|  |
| --- |
| **10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/97/039/001 – 100 kõvakapslit

EU/1/97/039/002 – 500 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PAKENDIMÄRGISTUS CYSTAGON 150 mg x 100 kõvakapslid**  **PAKENDIMÄRGISTUS CYSTAGON 150 mg x 500 kõvakapslid** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

CYSTAGON 150 mg kõvakapslid

Tsüsteamiin

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

100 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

500 kõvakapslit (pudelisse on lisatud kuivainete säilitaja)

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Peroraalne

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna

|  |
| --- |
| **10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)** |

EU/1/97/039/003 – 100 kõvakapslit

EU/1/97/039/004 – 500 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

### B. PAKENDI INFOLEHT

**PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE**

**CYSTAGON 50 mg kõvakapslid**

**CYSTAGON 150 mg kõvakapslid**

Tsüsteamiinbitartraat (merkaptamiinbitartraat)

|  |
| --- |
| **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.**   1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda. 2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga. 3. Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased. 4. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. |

**Infolehes antakse ülevaade**:

1. Mis ravim on CYSTAGON ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne CYSTAGON’i kasutamist

3. Kuidas CYSTAGON’i kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas CYSTAGON’i säilitada

6. Lisainfo

**1. MIS RAVIM ON CYSTAGON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE**

Tsüstinoos ehk nefropaatiline tsüstinoos on ainevahetushaigus, mida iseloomustab aminohappe tsüsteiini ebanormaalne kogunemine mõnedes organites, näiteks neerudes, silmades, lihastes, kõhunäärmes ja ajus. Tsüsteiini kuhjumine põhjustab neerukahjustust ja glükoosi, valkude ja elektrolüütide eritumist ülemäärastes kogustes. Eri vanustes kahjustuvad erinevad organid.

CYSTAGON’i määratakse selle harvaesineva päriliku haiguse raviks. CYSTAGON on ravim, mis reageerides tsüsteiiniga alandab selle sisaldust rakkudes.

**2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE CYSTAGONI KASUTAMIST**

**Ärge kasutage CYSTAGON’i:**

* kui teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) tsüsteamiinbitartraadi või penitsillamiini või mõne CYSTAGON’i koostisosa suhtes
* kui te olete rase, eriti raseduse esimesel trimestril
* kui te imetate.

**Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga CYSTAGON:**

* Kui teie või teie lapse häiret on kinnitatud leukotsüütide tsüstiinitaseme mõõtmistega, tuleb alustada ravi CYSTAGON'iga niipea kui võimalik.
* Erinevate tsüsteamiinipreparaatide suurte annustega ravitud lastel on esinenud küünarnukkidel väikeste kõvade mügarate taolisi nahalesioone. Neid lesioone seostati nahastriiade ja luulesioonidega, nt murdude ja luudeformatsioonidega, samuti liigeste lõtvusega.
* Teie arst võib nõuda ravimi toime kontrollimiseks naha ja luude regulaarsete füüsiliste ja röntgenläbivaatuste tegemist. Soovitatav on ka ise oma või lapse nahka kontrollida. Naha- või luuhäirete ilmnemisel teatage neist kohe arstile.
* Teie arst võib nõuda verepildi regulaarset kontrollimist.
* CYSTAGON ei takista tsüsteiinikristallide kuhjumist silma. Kui sellel eesmärgil kasutatakse tsüsteamiini oftalmoloogilist lahust, tuleb selle kasutamist jätkata.
* Vastupidiselt fosfotsüsteamiinile, mis on tsüsteamiinbitartraadile lähedane toimeaine, ei sisalda CYSTAGON fosforit. Paljud patsiendid saavad fosfaate sisaldavaid toidulisandeid ja nende annust tuleb võib-olla muuta, kui CYSTAGON asendatakse fosfotsüsteamiiniga.
* Kopsudesse aspireerimise ohu vältimiseks ei tohi kapsleid anda ligikaudu alla 6 aasta vanustele lastele.

**Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

**CYSTAGON’i kasutamine koos toidu ja joogiga**

Kuni kuue aasta vanustele lastele võib kapsli avada ja selle sisu puistata toidule (nt piim, kartulid või tärklist sisaldavad toiduained) või sellega segada. Mitte lisada happelistele jookidele, nt apelsinimahl. Täpsemate juhiste saamiseks konsulteerige arstiga.

**Rasedus**

CYSTAGON’i ei tohi raseduse ajal kasutada. Enne raseduse planeerimist konsulteerige arstiga.

# Imetamine

CYSTAGON’i ei tohi kasutada imetamise ajal.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

CYSTAGON võib põhjustada mõningast uimasust. Kuni ravimi individuaalsete toimete selgumiseni tuleb ravi alguses hoiduda potentsiaalselt ohtlikest tegevustest.

**3. KUIDAS CYSTAGON’i KASUTADA**

Kasutage CYSTAGON'i alati täpselt nii, nagu teie või teie lapse arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

CYSTAGON’i annuse määramine teile või teie lapsele sõltub teie või teie lapse vanusest ja kehakaalust.

Kuni 12-aastaste laste annus määratakse keha suuruse (pindala) alusel ja tavaline annus on 1,30 g/m2 keha pinna kohta päevas.

Üle 12-aastaste ja rohkem kui 50 kg kaaluvate patsientide tavaline annus on 2 g ööpäevas.

Tavaline annus ei tohi igal juhul ületada 1,95 g/m2/päevas.

CYSTAGON’i manustatakse ainult suukaudselt ja täpselt teie või teie lapse arsti ettekirjutuste järgi. CYSTAGON’i õige toime saavutamiseks peate tegema järgmist:

* Jälgige täpselt oma arsti ettekirjutusi. Ärge suurendage või vähendage ravimi annust ilma oma arsti heakskiiduta.

- Kõvakapsleid ei tohiks anda kuni kuue aastastele lastele, sest nad võib-olla ei oska neid neelata ja võivad lämbuda. Kuni kuue aasta vanustele lastele võib kapsli avada ja selle sisu puistada toidule (nt piim, kartulid või tärklist sisaldavad toiduained) või sellega segada. Mitte lisada happelistele jookidele, nt apelsinimahl. Täpsemate juhiste saamiseks konsulteerige arstiga.

* Teie või teie lapse ravi võib lisaks CYSTAGON’ile koosneda ühest või mitmest elektrolüüte sisaldavast toidulisandist, mille manustamine on vajalik elektrolüütide liigse eritumise tõttu neerude kaudu. Toidulisandit tuleb manustada täpselt ettekirjutuste järgi. Konsulteerige arstiga, kui on vahale jäänud mitu toidulisandite manustamiskorda või kui tekib nõrkustunne ja uimasus.
* CYSTAGON’i täpse annuse kindlakstegemiseks on vajalik pidev tsüsteiinisisalduse kontroll valgetes verelibledes. Teie või teie lapse arst korraldab vereproovide andmise. Toidulisandite täpse annuse selgitamiseks ja keharakkudes sisalduvate oluliste elektrolüütide taseme määramiseks on samuti vajalik pidev vere- ja uriiniproovide andmine.

CYSTAGON’i võetakse neli korda ööpäevas iga kuue tunni järel, soovitavalt pärast sööki või koos toiduga. Oluline on võtta ravimit võimalikult täpselt iga kuue tunni järel.

Ravi CYSTAGON’iga kestab vastavalt teie arsti ettekirjutustele.

**Kui te võtate CYSTAGON’i rohkem kui ette nähtud:**

Kui teie või teie laps olete kasutanud rohkem ravimit kui on määratud, kontakteeruge otsekohe oma arsti või kiirabiga. Tekib uimasus.

**Kui te unustate CYSTAGON’i võtta:**

Kui te unustasite ravimit võtta, siis tuleb seda teha nii kiiresti kui võimalik. Kui uue annustamiskorrani jääb kuni kaks tundi, jätke manustamiskord vahele ja jätkake regulaarset annustamisskeemi. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

**4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka CYSTAGON põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

CYSTAGON võib mõnedel inimestel põhjustada uimasuse teket või normaalse reaktsioonikiiruse vähenemist. Enne reaktsioonikiiruse vähenemise tõttu ohtlikuks muutunud tegevustes osalemist selgitage enda või oma lapse reaktsioon ravimile.

On teatatud järgmistest kõrvaltoimetest järgmiselt: väga sage (esines vähemalt ühel 10 patsiendist), sage (esines vähemalt ühel 100 patsiendist), aeg-ajalt (esines vähemalt ühel 1000 patsiendist), harv (esines vähemalt ühel 10 000 patsiendist), väga harv (esines vähemalt ühel 100 000 patsiendist).

- väga sage: oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, isulangus, palavik ja unisus.

* sage: valu või ebamugavustunne alakõhus, ebameeldiv hingeõhk ja kehalõhn, nahalööve, mao-peensoolepõletik, väsimus, peavalu, entsefalopaatia (ajuhaigus) ja muutused maksafunktsiooni testides.
* aeg-ajalt: nahastriiad, nahalesioonid (väikesed kõvad mügarad küünarnukkidel), liigeste lõtvus, säärevalu, luumurrud, skolioos (lülisamba kõverdumine), luude deformatsioon ja haprus, juuste värvusemuutus, rasked allergilised reaktsioonid, unisus, krambid, närvilisus, hallutsinatsioonid, valgevereliblede arvu vähenemine, mao-sool(t)e haavandid, mis avalduvad veritsusena seedetraktis ja toime neerudele, mis avaldub jäsemete turse ja kehakaalu suurenemisena.

Kuna mõned loetletud kõrvaltoimetest on tõsised, paluge teie või teie lapse arstil selgitada ohumärke.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. KUIDAS CYSTAGON’i SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida pakend tihedalt suletuna.

**6. LISAINFO**

**Mida CYSTAGON sisaldab**

- Toimeaine on tsüsteamiinbitartraat (merkaptamiinbitartraat). Üks kõvakapsel CYSTAGON 50 mg sisaldab 50 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina). Üks kõvakapsel CYSTAGON 150 mg sisaldab 150 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

- Abiained on mikrokristalne tselluloos, pre-želatiniseeritud tärklis, magneesiumstearaat/naatriumlaurüülsulfaat, kolloidne ränidioksiid, kroskarmelloosnaatrium, kapsli kestad: želatiin, titaandioksiid, must tint kõvakapslil (E172).

**Kuidas CYSTAGON välja näeb ja pakendi sisu**

Kõvakapslid

- Cystagon 50 mg: valged läbipaistmatud kõvakapslid kirjaga “CYSTA 50” kapsli kehaosal ja “MYLAN” kapsli katteosal. Pudelid 100 või 500 kõvakapsliga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

- Cystagon 150 mg: valged läbipaistmatud kõvakapslid kirjaga “CYSTAGON 150” kapsli kehaosal ja “MYLAN” kapsli katteosal.

Pudelid 100 või 500 kõvakapsliga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

**Tootja**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prantsusmaa

või

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

|  |  |
| --- | --- |
| **Belgique/België/Belgien**  Recordati  Tél/Tel: +32 2 46101 36 | **Lietuva**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Švedija |
| **България**  Recordati Rare Diseases  Teл.: +33 (0)1 47 73 64 58  Франция | **Luxembourg/Luxemburg**  Recordati  Tél/Tel: +32 2 46101 36  Belgique/Belgien |
| **Česká republika**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francie | **Magyarország**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Franciaország |
| **Danmark**  Recordati AB.  Tlf : +46 8 545 80 230  Sverige | **Malta**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 1 47 73 64 58  Franza |
| **Deutschland**  Recordati Rare Diseases Germany GmbH  Tel: +49 731 140 554 0 | **Nederland**  Recordati  Tel: +32 2 46101 36  België |
| **Eesti**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Rootsi | **Norge**  Recordati AB.  Tlf : +46 8 545 80 230  Sverige |
| **Ελλάδα**  Recordati Rare Diseases  Τηλ: +33 1 47 73 64 58  Γαλλία | **Österreich**  Recordati Rare Diseases Germany GmbH  Tel: +49 731 140 554 0  Deutschland |
| **España**  Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  Tel: + 34 91 659 28 90 | **Polska**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francja |
| **France**  Recordati Rare Diseases  Tél: +33 (0)1 47 73 64 58 | **Portugal**  Jaba Recordati S.A.  Tel: +351 21 432 95 00 |
| **Hrvatska**  Recordati Rare Diseases  Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  Francuska | **România**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Franţa |
| **Ireland**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  France | **Slovenija**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francija |
| Ísland  Recordati AB.  Simi:+46 8 545 80 230  Svíþjóð | **Slovenská republika**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francúzsko |
| **Italia**  Recordati Rare Diseases Italy Srl  Tel: +39 02 487 87 173 | Suomi/Finland  Recordati AB.  Puh/Tel : +46 8 545 80 230  Sverige |
| **Κύπρος**  Recordati Rare Diseases  Τηλ : +33 1 47 73 64 58  Γαλλία | **Sverige**  Recordati AB.  Tel : +46 8 545 80 230 |
| **Latvija**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Zviedrija | **United Kingdom**  Recordati Rare Diseases UK Ltd.  Tel: +44 (0)1491 414333 |

#### Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu