**LIITE I**

VALMISTEYHTEENVETO

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 50 mg kovat kapselit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kova kapseli

Valkoinen, himmeä, kova kapseli, jonka pohjaosassa on merkintä CYSTA 50 ja kansiosassa MYLAN.

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

CYSTAGONIA käytetään todetun nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kysteamiini vähentää kystiinin keräytymistä määrätyissä soluissa (esim. valkosolut, lihassolut ja maksasolut) nefropaattista kystinoosia sairastavilla potilailla ja jos hoito aloitetaan taudin varhaisvaiheessa pystytään sillä viivyttämään munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä.

**4.2 Annostus ja antotapa**

CYSTAGON-hoito tulee aloittaa vain kystinoosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon tavoite on pitää valkosolujen kystiinipitoisuus alle 1 nmol hemikystiini/mg proteiinia. Näin ollen valkosolujen kystiinipitoisuutta tulisi mitata oikean annostuksen arvioimiseksi. Valkosolujen kystiinipitoisuus tulisi mitata 5-6 tuntia annostuksen jälkeen ja sitä tulisi, varsinkin hoidon alkuvaiheessa seurata tiheästi (esim. kuukausittain). Kun hoitotasapaino on saavutettu riittää kun kystiinipitoisuuksia monitoroidaan 3-4 kuukauden välein.

1. *Alle 12-vuotiailla lapsilla* CYSTAGON annoksen tulee olla kehon pinta-alan (g/m2/vrk) mukainen. Suositeltu annos on 1.30 g/m2/vrk vapaata emästä jaettuna neljään annokseen.
2. *Yli 12 vuotiaille ja yli* 50 kg painaville on suositeltu CYSTAGON annos 2 g/vrk, jaettuna neljään annokseen.

Aloitusannoksen tulisi olla 1/4 - 1/6 ylläpitoannoksesta, joka saavutetaan nostamalla alkuannosta asteittain 4-6 viikon kuluessa hyvän siedettävyyden varmistamiseksi. Annosta tulisi nostaa vain, mikäli potilas sietää lääkettä ja kystiinipitoisuus valkosoluissa pysyy tasolla > 1 nmol hemikystiini/ mg proteiini; suurin suositeltu CYSTAGON annos on 1.95 g/m2/vrk.

Suurempien annosten kuin 1.95 g/m2/vrk käyttöä ei suositella (ks. Kohta 4.4).

Kysteamiinin sietokyky ruoansulatuselimistössä paranee, jos lääke otetaan ruoan kanssa tai heti sen jälkeen.

Lapsille, jotka eivät kykene nielemään kapseleita (noin kuusi vuotiaat ja sitä nuoremmat) tulee kova kapseli avata ja sisältö sirotella ruoan päälle (suositeltavia ruoka-aineita ovat: maito, perunat tai muut tärkkelystä sisältävät valmisteet). Kapselin sisältöä ei tulisi sekoittaa happamiin juomiin (kuten appelsiinimehu), koska lääkepulveri ei sekoitu siihen hyvin tai se voi sakkautua.*Potilaat, jotka käyvät dialyysissä tai olleet munuaisten siirrossa:*

Kokemus on osoittanut, että kysteamiinin eräät muodot ovat huonommin siedettyjä (aiheuttaen enemmän haittatapahtumia) dialyysipotilailla. Näillä potilailla suositellaan valkosolujen kystiinipitoisuuden tarkkaa seuraamista.

*Potilaat, joilla on maksantoiminnanvajaus:*

Valkosolujen kystiinipitoisuuksia tulee seurata ja CYSTAGON annostusta muuttaa tarpeen mukaan. Yleensä annosmuutokset eivät ole tarpeen.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille

CYSTAGON on kontraindikoitu imettäville potilaille. CYSTAGON:ia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisten kolmen kuukauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (katso kohta 4.6. ja kohta 5.3) koska se aiheuttaa eläimillä epämuodostumia.

CYSTAGON on kontraindikoitu potilaille, jotka ovat allergisia penisillamiinille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

CYSTAGON on sitä tehokkaampi lääke mitä varhaisemmin hoito nefropaattisen kystinoosin diagnoosin varmistumisen jälkeen aloitetaan.

Nefropaattinen kystinoosi tulee olla diagnostisoitu sekä kliinisin että biokemiallisin tutkimuksin (valkosolujen kystiinin mittaukset).

Ehlers-Danlosin oireyhtymän kaltaisia tapauksia ja verenkiertohäiriöitä kyynärpäissä on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu erilaisilla kysteamiinivalmisteilla (kysteamiinikloorihydraatti, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti) useimmiten maksimiannosta 1.95 g/m2/vrk suuremmilla annoksilla. Nämä iholeesiot liittyivät verisuonten proliferaatioon, ihon arpijuoviin ja luuleesioihin.

Täten on suositeltavaa tarkkailla ihoa säännöllisesti ja harkita luiden röntgentutkimuksia tarvittaessa.

Potilaalle tai vanhemmille tulee myös neuvoa ihon omatarkkailua. Mikäli samanlaisia ihon tai luuston häiriöitä ilmenee, suositellaan CYSTAGON-annoksen alentamista.

Suurempien annosten kuin 1.95 g/m2/vrk käyttöä ei suositella (ks. Kohta 4.2 ja 4.8).

Säännöllinen verenkuvan seuranta on suositeltavaa.

Suun kautta otetun kysteamiinin ei ole osoitettu estävän kystiinikiteiden kertymistä silmään, joten mikäli potilas on käyttänyt kysteamiinisilmätippoja tähän tarkoitukseen, tulee niiden käyttöä jatkaa.

Toisin kuin fosfokysteamiini, CYSTAGON ei sisällä fosfaattia. Monella potilaalla saattaa jo olla fosfaattikorvaushoito ja tämän annostusta saattaa olla tarpeellista muuttaa jos CYSTAGON hoito korvaa fosfokysteamiinihoidon.

Kokonaisia CYSTAGON kovia kapseleita ei tulisi antaa 6 vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille aspiraatiovaaran vuoksi (katso kohta 4.2).

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.CYSTAGONIA voidaan antaa elektrolyytti- ja mineraalisubstituution kanssa esimerkiksi Fanconin syndrooman hoidon yhteydessä samoin kuin vitamiini D:n ja kilpirauhashormonin kanssa. Indometasiinia on käytetty muutamilla potilailla yhdessä CYSTAGONIN kanssa. Munuaissiirtopotilailla on kysteamiinia käytetty yhdessä hylkimistä estävien hoitojen kanssa.

**4.6 Raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa riittäviä tietoja kysteamiinibitartraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hoitamattoman kystinoosin vaikutusta raskauteen ei myöskään tunneta.

Siksi CYSTAGON:ia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ei varsinkaan kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoito on harkittava tarkkaan ja potilasta on varoitettava mahdollisista kysteamiinin aiheuttamista epämuodostumista.

CYSTAGONIN erittymisestä äidinmaitoon ei tiedetä. Johtuen eläinkoetuloksista imettävillä emoilla ja vastasyntyneillä (ks. kohta 5.3) rintaruokinta on kontraindikoitu CYSTAGON-hoidon aikana.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CYSTAGONILLA on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CYSTAGON saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten potilaiden tulisi välttää riskialttiita tehtäviä kunnes lääkkeen vaikutukset potilaan omaan suorituskykyyn ovat selvillä.

**4.8 Haittavaikutukset**

On odotettavissa, että noin 35 % potilaista kokee haittavaikutuksia. Ne koskevat etupäässä ruoansulatuselimiä ja keskushermostoa.Jos nämä reaktiot ilmenevät kysteamiini-hoidon alkuvaiheissa, sietokykyä voidaan parantaa keskeyttämällä hoito väliaikaisesti ja aloittamalla se asteittain uudelleen.

Alla on lueteltu elimistöluokan mukaiset haittavaikutukset ja niiden yleisyydet. Esiintymistiheydet määritellään: Hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10) ja melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

|  |  |
| --- | --- |
| Tutkimukset | *Yleinen*: Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet |
| Veri-ja imukudos | *Melko harvinainen*: Leukopenia (valkosoluniukkuus) |
| Hermosto | *Yleinen*: Päänsärky, enkefalopatia  *Melko harvinainen*: Uneliaisuus , kouristukset |
| Ruoansulatuselimistö | *Erittäin yleinen*: Oksentelu, pahoinvointi, ripuli  *Yleinen*: Vatsakipu, pahanhajuinen hengitys, ruoansulatushäiriö, maha-suolitulehdus  *Melko harvinainen*: Ruoansulatuskanavan haavauma |
| Munuaiset ja virtsatiet | *Melko harvinainen*: Nefroottinen oireyhtymä |
| Iho- ja ihonalainen kudos | *Yleinen*: Ihon epämiellyttävä haju, ihottuma  *Melko harvinainen*: Hiusten muuttunut väri, ihon arpijuovat, ihon hauraus (ontelosyylämäinen valekasvain kyynärpäissä) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | *Melko harvinainen*: Nivelten hyperekstensio, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtuma, skolioosi |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemus | *Erittäin yleinen*: Ruokahaluttomuus |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | *Erittäin yleinen*: Uneliaisuus, kuumetila  *Yleinen*: Voimattomuus |
| Immuunijärjestelmä | *Melko harvinainen*: Anafylaktinen (herkistys) reaktio |
| Psyykkiset häiriöt | *Melko harvinainen*: Hermostuneisuus, hallusinaatiot |

Nefroottista oireyhtymää on ilmoitettu puolen vuoden kuluttua hoidon alkamisesta. Tila korjaantui asteittain hoidon lopettamisen jälkeen. Joissain tapauksissa kudostutkimus (histologia) osoitti munuaissiirteen membranoottisen glumerulonefriitin ja interstitiellinefriitin.

Ehlers-Danlosin oireyhtymän kaltaisia tapauksia ja verenkiertohäiriöitä kyynärpäissä on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu pitkäaikaisesti erilaisilla kysteamiinivalmisteilla (kysteamiinikloorihydraatti, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti) useimmiten maksimiannosta 1.95 g/m2/vrk suuremmilla annoksilla. Joissakin tapauksissa iholeesiot liittyivät verisuonten proliferaatioon, ihon arpijuoviin ja luuleesioihin, jotka havaittiin ensimmäisen kerran röntgentutkimuksen aikana. Raportoituja luuhäiriöitä olivat pihtipolvet, jalkakipu ja hyperekstensiiviset nivelet, osteopenia, kompressiomurtumat ja skolioosi.

Tapauksissa, joissa tehtiin ihon histopatologinen tutkimus, tulokset viittasivat angioendoteliomatoosiin.

Yksi potilas kuoli selkeästi verisuonisairaudesta johtuvan akuutin aivoinfarktin jälkeen.

Joillakin potilailla iholeesiot kyynärpäissä hävisivät CYSTAGON annoksen pienentämisen jälkeen.

On ehdotettu, että kysteamiinin vaikutusmekanismina on estää kollageenisäikeiden ristiin liittyminen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

Kysteamiinin yliannostus voi aiheuttaa etenevän horrostilan.

Yliannostustapauksessa tulisi kiinnittää asianmukaista huomiota hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintojen tukemiseen. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa. Ei tiedetä, voidaanko kysteamiini poistaa hemodialyysillä.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ruoansulatuselinten- ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC: A16AA04.

Normaalien henkilöiden ja kystinoosin suhteen heterotsygoottisten henkilöiden valkosolujen kystiinipitoisuudet ovat < 0.2 nmol hemikystiini/ mg proteiini ja normaalisti alle 1 nmol hemikystiini/ mg proteiini. Henkilöillä, joilla on nefropaattinen kystinoosi, tavataan kohonneita kystiinipitoisuuksia, jotka ovat yli 2 nmol hemikystiini/mg proteiini.

Kysteamiini reagoi kystiinin kanssa muodostaen disulfidin kysteamiinin ja kysteiinin sekä kysteiinin kanssa. Disulfidi kuljetetaan lysosomista toimivan lysiinikuljetusjärjestelmän avulla. Leukosyyttien kystiinitason aleneminen korreloi plasman kysteamiinipitoisuuden kanssa kuuden tunnin ajan CYSTAGON:in antamisesta. Leukosyyttien kystiinitaso saavuttaa minimin (keskiarvo (± keskihajonta): 1,8 ±0,8 tuntia) hieman myöhemmin kuin plasman kysteamiinipitoisuus (keskiarvo (± keskihajonta): 1,4 ± 0,4 tuntia) ja se palautuu perustasolle, kun verinesteen kysteamiinipitoisuus alenee annostusta seuraavien 6 tunnin aikana.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, valkosolujen basaaliarvot kystiinille olivat 3,73 (vaihteluväli 0,13 – 19,8) nmol hemikystiini/mg proteiini ja voitiin pitää tasolla 1 nmol hemikystiinia/mg proteiinia kun kysteamiini hoidon annoksena käytettiin 1,3-1,95 g/m2/vrk.

Eräässä aikaisemmassa tutkimuksessa hoidettiin 94 nefropaattista kystinoosia sairastavaa lasta nousevin kysteamiini annoksin niin, että matalampi pitoisuus kuin 2 nmol hemikystiini/mg proteiini saavutettaisiin 5-6 tuntia annostuksen alkamisesta. Tämän tutkimuksen tuloksia verrattiin sitten kirjallisuudesta 17 lasten ryhmään joka oli saanut lumehoitoa. Hoidon tehon ensisijaisina mittareina käytettiin seerumin kreatiniinia, laskennallista kreatiininin poistumaa sekä pituuskasvua. Keskimääräinen valkosolujen kystiinipitoisuus saavutettiin hoidolla 1,7 ± 0,2 nmol hemikystiini/mg proteiini. Kysteamiinia saaneilla potilailla glomerulusten toiminta säilyi hyvänä seurannassa. Potilailla, jotka saivat lumelääkettä, lähti seerumin kreatiniini asteittaiseen nousuun. Kysteamiinihoitoa saaneiden potilaiden pituuskasvu oli parempi kuin niiden potilaiden, jotka eivät saaneet lääkehoitoa. Yllämainitussa tutkimuksessa kasvunopeus ei kuitenkaan lisääntynyt niin paljon, että hoitoa saaneet potilaat olisivat kasvaneet ikäänsä vastaavaan pituuteen. Munuaistubulusten funktioon ei hoidolla ollut vaikutusta. Kahdessa muussa tutkimuksessa tulokset ovat olleet samansuuntaiset.

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin potilaiden vasteen olevan optimaalinen, jos hoito aloitetaan varhaisessa iässä munuaisfunktion vielä ollessa normaali.

**5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta otetun kysteamiinibitartraattikerta-annoksen jälkeen, joka vastasi 1,05 grammaa vapaaemäksistä kysteamiinia, keskiarvot (± sd)maksimipitoisuuden ajankohdalle ja plasman huippupitoisuudelle terveillä vapaaehtoisilla oli 1,4 (± 0,5) tuntia ja 4,0 (± 1,0) µg/ml. Nämä arvot ovat potilailla vakiotilassa 1,4 (± 0,4) tuntia ja 2,6 (± 0,9) µg/ml annosvälillä 225 – 550 mg olevien annosten jälkeen.

Kysteamiinibitartraatti (CYSTAGON) on kysteamiinihydrokloridiin ja fosfokysteamiiniin nähden bioekvivalentti.

Kysteamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin, enimmäkseen albumiiniin, on riippumaton plasman lääkepitoisuudesta koko hoitoalueella keskiarvon (± sd) ollessa 54,1 % (± 1,5). Sitoutuminen plasman proteiineihin vakiotilassa olevilla potilailla on 53,1 % (± 3,6) ja 51,1 % (± 4,5) 1,5 ja 6 tunnin kuluttua annoksesta.

Vuorokauden pituinen 24 terveellä vapaaehtoisella suoritettu farmakokineettinen tutkimus osoitti, että lopullisen eliminoinnin puoliintumisajan keskiarvo (± keskihajonta) oli 4,8 (± 1,8) tuntia.

Neljällä potilaalla todettiin kysteamiinista poistuvan virtsaan muuttumattomana 0,3 % - 1,7 % koko päiväannoksesta; suurin osa kysteamiinista erittyy sulfaattina.

Hyvin rajoitettu tutkimusaineisto viittasi siihen, että kysteamiinin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole käytettävissä vakavista munuaisten vajaatoimintatapauksista.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuustutkimuksia on tehty: vaikka julkaistuissa tutkimuksissa, joissa on käytetty kysteamiinia, kromosomipoikkeamien induktiota viljellyissä eukaryoottisissa solulinjoissa on raportoitu, spesifiset tutkimukset kysteamiinibitartraatilla eivät osoittaneet mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä tai klastogeenisia vaikutuksia hiiren mikronukleustestissä.

Lisääntymiskokeissa rotilla on ilmennyt alkioon/sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia (resorptioita ja postimplantaatio menetyksiä) annostasolla 100 mg/kg/vrk ilman teratogeenisiä vaikutuksia. Kaneilla alkioon/sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia havaittiin 50 mg/kg/vrkannostasolla. Teratogeenistä vaikutusta rottiin on kuvattu, kun kysteamiinia on annettu elinten kehityskauden aikana annoksina 100 mg/kg/päivä. Tämä vastaa rotilla 0,6 g/m²/päivä, joka on alle puolet suositellusta kliinisestä kysteamiinin ylläpitoannostasosta, eli 1,30 g/m²/päivä. Rotilla havaittiin lisääntymiskyvyn heikkeneminen annostasolla 375 mg/kg/vrk ja tähän annostasoon liittyi painon lisäyksen hidastu­minen. Myös painonlisäys ja poikasten henkiinjääminen imetyksen aikana aleni. Korkeat kystaemiiniannokset estävät imettävien emojen kykyä imettää jälkeläisiään. Yksittäisannokset estävät prolaktiinin erityksen eläimillä. Vastasyntyneillä rotilla kysteamiini aiheutti harmaakaihia.

Korkeat kysteamiiniannokset, sekä suun kautta että parenteraalisesti annettuna, aiheuttavat pohjukaissuolihaavaumia rotissa ja hiirissä mutta ei apinoissa. Lääkkeen kokeellinen anto aiheuttaa monissa lajeissa somatostatiinin depleetiota. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Lääkkeellä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö:

mikrokiteinen selluloosa

esigelatinoitu tärkkelys

magnesium stearaatti/natrium lauryylisulfaatti

kolloidinen piidioksidi

kroskarmelloosinatrium

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi

Kovien kapseleiden painomuste sisältää E172.

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

2 vuotta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE tölkit joissa 100 ja 500 kovaa kapselia. Tölkissä on myös mustaa aktiivihiiltä ja piigeeliä sisältävä kuivausainesäiliö.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/97/039/001 (100 kovaa kapselia tölkissä), EU/1/97/039/002 (500 kovaa kapselia tölkissä).

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23 kesäkuuta 1997.

Viimeisin uudistamispäivämäära: 23 kesäkuuta 2007.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMEA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 150 mg kovat kapselit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kova kapseli

Valkoinen, himmeä, kova kapseli, jonka pohjaosassa on merkintä CYSTAGON 150 ja kansiosassa MYLAN.

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

CYSTAGONIA käytetään todetun nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kysteamiini vähentää kystiinin keräytymistä määrätyissä soluissa (esim. valkosolut, lihassolut ja maksasolut) nefropaattista kystinoosia sairastavilla potilailla ja jos hoito aloitetaan taudin varhaisvaiheessa pystytään sillä viivyttämään munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä.

**4.2 Annostus ja antotapa**

CYSTAGON-hoito tulee aloittaa vain kystinoosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon tavoite on pitää valkosolujen kystiinipitoisuus alle 1 nmol hemikystiini/mg proteiinia. Näin ollen valkosolujen kystiinipitoisuutta tulisi mitata oikean annostuksen arvioimiseksi. Valkosolujen kystiinipitoisuus tulisi mitata 5-6 tuntia annostuksen jälkeen ja sitä tulisi, varsinkin hoidon alkuvaiheessa seurata tiheästi (esim. kuukausittain). Kun hoitotasapaino on saavutettu riittää kun kystiinipitoisuuksia monitoroidaan 3-4 kuukauden välein.

1. *Alle 12-vuotiailla lapsilla* CYSTAGON annoksen tulee olla kehon pinta-alan (g/m2/vrk) mukainen. Suositeltu annos on 1.30 g/m2/vrk vapaata emästä jaettuna neljään annokseen.
2. *Yli 12 vuotiaille ja yli 50 kg paina*ville on suositeltu CYSTAGON annos 2 g/vrk, jaettuna neljään annokseen.

Aloitusannoksen tulisi olla 1/4 - 1/6 ylläpitoannoksesta, joka saavutetaannostamalla alkuannosta asteittain 4-6 viikon kuluessa hyvän siedettävyyden varmistamiseksi. Annosta tulisi nostaa vain mikäli potilas sietää lääkettä ja kystiinipitoisuus valkosoluissa pysyy tasolla > 1 nmol hemikystiini/ mg proteiini; suurin suositeltu CYSTAGON annos on 1.95 g/m2/vrk.

Suurempien annosten kuin 1.95 g/m2/vrk käyttöä ei suositella (ks. Kohta 4.4).

Kysteamiinin sietokyky ruoansulatuselimistössä paranee, jos lääke otetaan ruoan kanssa tai heti sen jälkeen.

Lapsille, jotka eivät kykene nielemään kapseleita (noin kuusi vuotiaat ja sitä nuoremmat) tulee kova kapseli avata ja sisältö sirotella ruoan päälle (suositeltavia ruoka-aineita ovat: maito, perunat tai muut tärkkelystä sisältävät valmisteet). Kapselin sisältöä ei tulisi sekoittaa happamiin juomiin (kuten appelsiinimehu), koska lääkepulveri ei sekoitu siihen hyvin tai se voi sakkautua.

*Potilaat, jotka käyvät dialyysissä tai olleet munuaisten siirrossa:*

Kokemus on osoittanut, että kysteamiinin eräät muodot ovat huonommin siedettyjä (aiheuttaen enemmän haittatapahtumia) dialyysipotilailla. Näillä potilailla suositellaan valkosolujen kystiinipitoisuuden tarkkaa seuraamista.

*Potilaat, joilla on maksantoiminnanvajaus:*

Valkosolujen kystiinipitoisuuksia tulee seurata ja CYSTAGON annostusta muuttaa tarpeen mukaan. Yleensä annosmuutokset eivät ole tarpeen.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille

CYSTAGON on kontraindikoitu imettäville potilaille. CYSTAGONIA ei pitäisi käyttää raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisten kolmen kuukauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (katso kohta 4.6. ja kohta 5.3) koska se aiheuttaa eläimillä epämuodostumia.

CYSTAGON on kontraindikoitu potilaille, jotka ovat allergisia penisillamiinille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

CYSTAGON on sitä tehokkaampi lääke mitä varhaisemmin hoito nefropaattisen kystinoosin diagnoosin varmistumisen jälkeen aloitetaan.

Nefropaattinen kystinoosi tulee olla diagnostisoitu sekä kliinisin että biokemiallisin tutkimuksin (valkosolujen kystiinin mittaukset).

Ehlers-Danlosin oireyhtymän kaltaisia tapauksia ja verenkiertohäiriöitä kyynärpäissä on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu erilaisilla kysteamiinivalmisteilla (kysteamiinikloorihydraatti, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti) useimmiten maksimiannosta 1.95 g/m2/vrk suuremmilla annoksilla.Nämä iholeesiot liittyivät verisuonten proliferaatioon, ihon arpijuoviin ja luustoleesioihin.

Täten on suositeltavaa tarkkailla ihoa säännöllisesti ja harkita luiden röntgentutkimuksia tarvittaessa.

Potilaalle tai vanhemmille tulee myös neuvoa ihon omatarkkailua. Mikäli samanlaisia ihon tai luuston häiriöitä ilmenee, suositellaan CYSTAGON-annoksen alentamista.

Suurempien annosten kuin 1.95 g/m2/vrk käyttöä ei suositella (ks. Kohta 4.2 ja 4.8).

Säännöllinen verenkuvan seuranta on suositeltavaa.

Suun kautta otetun kysteamiinin ei ole osoitettu estävän kystiinikiteiden kertymistä silmään, joten mikäli potilas on käyttänyt kysteamiinisilmätippoja tähän tarkoitukseen, tulee niiden käyttöä jatkaa.

Toisin kuin fosfokysteamiini, CYSTAGON ei sisällä fosfaattia. Monella potilaalla saattaa jo olla fosfaattikorvaushoito ja tämän annostusta saattaa olla tarpeellista muuttaa jos CYSTAGON hoito korvaa fosfokysteamiinihoidon.

Kokonaisia CYSTAGON kovia kapseleita ei tulisi antaa 6 vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille aspiraatiovaaran vuoksi (katso kohta 4.2).

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. CYSTAGONIA voidaan antaa elektrolyytti- ja mineraalisubstituution kanssa esimerkiksi Fanconin syndrooman hoidon yhteydessä samoin kuin vitamiini D:n ja kilpirauhashormonin kanssa. Indometasiinia on käytetty muutamilla potilailla yhdessä CYSTAGONIN kanssa. Munuaissiirtopotilailla on kysteamiinia käytetty yhdessä hylkimistä estävien hoitojen kanssa.

**4.6 Raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa riittäviä tietoja kysteamiinibitartraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissaon todettu lisääntymistoksisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hoitamattoman kystinoosin vaikutusta raskauteen ei myöskään tunneta.

Siksi CYSTAGONIA ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ei varsinkaan kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoito on harkittava tarkkaan ja potilasta on varoitettava mahdollisista kysteamiinin aiheuttamista epämuodostumista.

CYSTAGONIN erittymisestä äidinmaitoon ei tiedetä. Johtuen eläinkoetuloksista imettävillä emoilla ja vastasyntyneillä (ks. kohta 5.3) rintaruokinta on kontraindikoitu CYSTAGON-hoidon aikana.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CYSTAGONILLA on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CYSTAGON saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten potilaiden tulisi välttää riskialttiita tehtäviä kunnes lääkkeen vaikutukset potilaan omaan suorituskykyyn ovat selvillä.

**4.8 Haittavaikutukset**

On odotettavissa, että noin 35 % potilaista kokee haittavaikutuksia. Ne koskevat etupäässä ruoansulatuselimiä ja keskushermostoa.Jos nämä reaktiot ilmenevät kysteamiini-hoidon alkuvaiheissa, sietokykyä voidaan parantaa keskeyttämällä hoito väliaikaisesti ja aloittamalla se asteittain uudelleen.

Alla on lueteltu elimistöluokan mukaiset haittavaikutukset ja niiden yleisyydet. Esiintymistiheydet määritellään: Hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10) ja melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

|  |  |
| --- | --- |
| Tutkimukset | *Yleinen*: Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet |
| Veri-ja imukudos | *Melko harvinainen*: Leukopenia (valkosoluniukkuus) |
| Hermosto | *Yleinen*: Päänsärky, enkefalopatia  *Melko harvinainen*: Uneliaisuus , kouristukset |
| Ruoansulatuselimistö | *Erittäin yleinen*: Oksentelu, pahoinvointi, ripuli  *Yleinen*: Vatsakipu, pahanhajuinen hengitys, ruoansulatushäiriö, maha-suolitulehdus  *Melko harvinainen*: Ruoansulatuskanavan haavauma |
| Munuaiset ja virtsatiet | *Melko harvinainen*: Nefroottinen oireyhtymä |
| Iho- ja ihonalainen kudos | *Yleinen*: Ihon epämiellyttävä haju, ihottuma  *Melko harvinainen*: Hiusten muuttunut väri, ihon arpijuovat, ihon hauraus (ontelosyylämäinen valekasvain kyynärpäissä) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | *Melko harvinainen*: Nivelten hyperekstensio, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtuma, skolioosi |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemus | *Erittäin yleinen*: Ruokahaluttomuus |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | *Erittäin yleinen*: Uneliaisuus, kuumetila  *Yleinen*: Voimattomuus |
| Immuunijärjestelmä | *Melko harvinainen*: Anafylaktinen (herkistys) reaktio |
| Psyykkiset häiriöt | *Melko harvinainen*: Hermostuneisuus, hallusinaatiot |

Nefroottista oireyhtymää on ilmoitettu puolen vuoden kuluttua hoidon alkamisesta. Tila korjaantui asteittain hoidon lopettamisen jälkeen. Joissain tapauksissa kudostutkimus (histologia) osoitti munuaissiirteen membranoottisen glumerulonefriitin ja interstitiellinefriitin.

Ehlers-Danlosin oireyhtymän kaltaisia tapauksia ja verenkiertohäiriöitä kyynärpäissä on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu pitkäaikaisesti erilaisilla kysteamiinivalmisteilla (kysteamiinikloorihydraatti, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti) useimmiten maksimiannosta 1.95 g/m2/vrk suuremmilla annoksilla. Joissakin tapauksissa iholeesiot liittyivät verisuonten proliferaatioon, ihon arpijuoviin ja luuleesioihin, jotka havaittiin ensimmäisen kerran röntgentutkimuksen aikana. Raportoituja luuhäiriöitä olivat pihtipolvet, jalkakipu ja hyperekstensiiviset nivelet, osteopenia, kompressiomurtuma ja skolioosi.

Tapauksissa, joissa tehtiin ihon histopatologinen tutkimus, tulokset viittasivat angioendoteliomatoosiin.

Yksi potilas kuoli selkeästi verisuonisairaudesta johtuvan akuutin aivoinfarktin jälkeen.

Joillakin potilailla iholeesiot kyynärpäissä hävisivät CYSTAGON annoksen pienentämisen jälkeen.

On ehdotettu, että kysteamiinin vaikutusmekanismina on estää kollageenisäikeiden ristiin liittyminen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

Kysteamiinin yliannostus voi aiheuttaa etenevän horrostilan.

Yliannostustapauksessa tulisi kiinnittää asianmukaista huomiota hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintojen tukemiseen. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa. Ei tiedetä, voidaanko kysteamiini poistaa hemodialyysillä.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ruoansulatuselinten- ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC: A16AA04.

Normaalien henkilöiden ja kystinoosin suhteen heterotsygoottisten henkilöiden valkosolujen kystiinipitoisuudet ovat < 0.2 nmol hemikystiini/ mg proteiini ja normaalisti alle 1 nmol hemikystiini/ mg proteiini. Henkilöillä, joilla on nefropaattinen kystinoosi, tavataan kohonneita kystiinipitoisuuksia, jotka ovat yli 2 nmol hemikystiini/mg proteiini.

Kysteamiini reagoi kystiinin kanssa muodostaen disulfidin kysteamiinin ja kysteiinin sekä kysteiinin kanssa. Disulfidi kuljetetaan lysosomista toimivan lysiinikuljetusjärjestelmän avulla. Leukosyyttien kystiinitason aleneminen korreloi plasman kysteamiinipitoisuuden kanssa kuuden tunnin ajan CYSTAGONIN antamisesta. Leukosyyttien kystiinitaso saavuttaa minimin (keskiarvo (± keskihajonta): 1,8 ±0,8 tuntia) hieman myöhemmin kuin plasman kysteamiinipitoisuus (keskiarvo (± keskihajonta): 1,4 ± 0,4 tuntia) ja se palautuu perustasolle, kun verinesteen kysteamiinipitoisuus alenee annostusta seuraavien 6 tunnin aikana.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, valkosolujen basaaliarvot kystiinille olivat 3,73 (vaihteluväli 0,13 – 19,8) nmol hemikystiini/mg proteiini ja voitiin pitää tasolla 1 nmol hemikystiinia/mg proteiinia kun kysteamiini hoidon annoksena käytettiin 1,3-1,95 g/m2/vrk.

Eräässä aikaisemmassa tutkimuksessa hoidettiin 94 nefropaattista kystinoosia sairastavaa lasta nousevin kysteamiini annoksin niin, että matalampi pitoisuus kuin 2 nmol hemikystiini/mg proteiini saavutettaisiin 5-6 tuntia annostuksen alkamisesta. Tämän tutkimuksen tuloksia verrattiin sitten kirjallisuudesta 17 lasten ryhmään joka oli saanut lumehoitoa. Hoidon tehon ensisijaisina mittareina käytettiin seerumin kreatiniinia, laskennallista kreatiininin poistumaa sekä pituuskasvua. Keskimääräinen valkosolujen kystiinipitoisuus saavutettiin hoidolla 1,7 ± 0,2 nmol hemikystiini/mg proteiini. Kysteamiinia saaneilla potilailla glomerulusten toiminta säilyi hyvänä seurannassa. Potilailla, jotka saivat lumelääkettä, lähti seerumin kreatiniini asteittaiseen nousuun. Kysteamiinihoitoa saaneiden potilaiden pituuskasvu oli parempi kuin niiden potilaiden, jotka eivät saaneet lääkehoitoa. Yllämainitussa tutkimuksessa kasvunopeus ei kuitenkaan lisääntynyt niin paljon, että hoitoa saaneet potilaat olisivat kasvaneet ikäänsä vastaavaan pituuteen. Munuaistubulusten funktioon ei hoidolla ollut vaikutusta. Kahdessa muussa tutkimuksessa tulokset ovat olleet samansuuntaiset.

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin potilaiden vasteen olevan optimaalinen, jos hoito aloitetaan varhaisessa iässä munuaisfunktion vielä ollessa normaali.

**5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta otetun kysteamiinibitartraattikerta-annoksen jälkeen, joka vastasi 1,05 grammaa vapaaemäksistä kysteamiinia, keskiarvot (± sd)maksimipitoisuuden ajankohdalle ja plasman huippupitoisuudelle terveillä vapaaehtoisilla oli 1,4 (± 0,5) tuntia ja 4,0 (± 1,0) µg/ml. Nämä arvot ovat potilailla vakiotilassa 1,4 (± 0,4) tuntia ja 2,6 (± 0,9) µg/ml annosvälillä 225 – 550 mg olevien annosten jälkeen.

Kysteamiinibitartraatti (CYSTAGON) on kysteamiinihydrokloridiin ja fosfokysteamiiniin nähden bioekvivalentti.

Kysteamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin, enimmäkseen albumiiniin, on riippumaton plasman lääkepitoisuudesta koko hoitoalueella keskiarvon (± sd) ollessa 54,1 % (± 1,5). Sitoutuminen plasman proteiineihin vakiotilassa olevilla potilailla on 53,1 % (± 3,6) ja 51,1 % (± 4,5) 1,5 ja 6 tunnin kuluttua annoksesta.

Vuorokauden pituinen 24 terveellä vapaaehtoisella suoritettu farmakokineettinen tutkimus osoitti, että lopullisen eliminoinnin puoliintumisajan keskiarvo (± keskihajonta) oli 4,8 (± 1,8) tuntia.

Neljällä potilaalla todettiin kysteamiinista poistuvan virtsaan muuttumattomana 0,3 % - 1,7 % koko päiväannoksesta; suurin osa kysteamiinista erittyy sulfaattina.

Hyvin rajoitettu tutkimusaineisto viittasi siihen, että kysteamiinin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole käytettävissä vakavista munuaisten vajaatoimintatapauksista.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuustutkimuksia on tehty: vaikka julkaistuissa tutkimuksissa, joissa on käytetty kysteamiinia, kromosomipoikkeamien induktiota viljellyissä eukaryoottisissa solulinjoissa on raportoitu, spesifiset tutkimukset kysteamiinibitartraatilla eivät osoittaneet mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä tai klastogeenisia vaikutuksia hiiren mikronukleustestissä.

Lisääntymiskokeissa rotilla on ilmennyt alkioon/sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia (resorptioita ja postimplantaatio menetyksiä) annostasolla 100 mg/kg/vrk ilman teratogeenisiä vaikutuksia. Kaneilla alkioon/sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia havaittiin 50 mg/kg/vrkannostasolla. Teratogeenistä vaikutusta rottiin on kuvattu, kun kysteamiinia on annettu elinten kehityskauden aikana annoksina 100 mg/kg/päivä. Tämä vastaa rotilla 0,6 g/m²/päivä, joka on alle puolet suositellusta kliinisestä kysteamiinin ylläpitoannostasosta, eli 1,30 g/m²/päivä. Rotilla havaittiin lisääntymiskyvyn heikkeneminen annostasolla 375 mg/kg/vrk ja tähän annostasoon liittyi painon lisäyksen hidastu­minen. Myös painonlisäys ja poikasten henkiinjääminen imetyksen aikana aleni. Korkeat kystaemiiniannokset estävät imettävien emojen kykyä imettää jälkeläisiään. Yksittäisannokset estävät prolaktiinin erityksen eläimillä. Vastasyntyneillä rotilla kysteamiini aiheutti harmaakaihia.

Korkeat kysteamiiniannokset, sekä suun kautta että parenteraalisesti annettuna, aiheuttavat pohjukaissuolihaavaumia rotissa ja hiirissä mutta ei apinoissa. Lääkkeen kokeellinen anto aiheuttaa monissa lajeissa somatostatiinin depleetiota. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Lääkkeellä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö:

mikrokiteinen selluloosa

esigelatinoitu tärkkelys

magnesium stearaatti/natrium lauryylisulfaatti

kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi

Kovien kapseleiden painomuste sisältää E172

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta

**6.3 Kestoaika**

2 vuotta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE tölkit joissa 100 ja 500 kovaa kapselia. Tölkissä on myös mustaa aktiivihiiltä ja piigeeliä sisältävä kuivausainesäiliö.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/97/039/003 (100 kovaa kapselia tölkissä), EU/1/97/039/004 (500 kovaa kapselia tölkissä).

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäära: 23 kesäkuuta 1997.

Viimeisin uudistamispäivämäära: 23 kesäkuuta 2007.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMEA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

**LIITE II**

# **ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA**

**VALMISTAJA**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

1. **ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Recordati Rare Diseases,

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux,

Ranska

tai

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

1. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

* **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS CYSTAGON 50 mg x 100 kovat kapselit**

**ULKOPAKKAUS CYSTAGON 50 mg x 500 kovat kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 50 mg kovat kapselit

Kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

500 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

**9. ERIKOISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

|  |
| --- |
| **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble ”Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/039/001 – 100 kovaa kapselia

EU/1/97/039/002 – 500 kovaa kapselia

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Cystagon 50 mg

1. **YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS CYSTAGON 150 mg x 100 kovat kapselit**

**ULKOPAKKAUS CYSTAGON 150 mg x 500 kovat kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 150 mg kovat kapselit

Kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova CYSTAGON 150 mg kapseli sisältää 150 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

500 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

**9. ERIKOISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

|  |
| --- |
| **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble ”Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/039/003 – 100 kovaa kapselia

EU/1/97/039/004 – 500 kovaa kapselia

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Cystagon 150 mg

1. **YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS CYSTAGON 50 mg x 100 kovat kapselit**

**SISÄPAKKAUS CYSTAGON 50 mg x 500 kovat kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 50 mg kovat kapselit

Kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

500 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

**9. ERIKOISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

|  |
| --- |
| **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble ”Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/039/001 – 100 kovaa kapselia

EU/1/97/039/002 – 500 kovaa kapselia

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

1. **YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS CYSTAGON 150 mg x 100 kovat kapselit**

**SISÄPAKKAUS CYSTAGON 150 mg x 500 kovat kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CYSTAGON 150 mg kovat kapselit

Kysteamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova CYSTAGON 150 mg kapseli sisältää 150 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

500 kovaa kapselia (tölkki sisältää kuivausainesäiliön)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

**9. ERIKOISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle +25°C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

|  |
| --- |
| **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble ”Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/039/003 – 100 kovaa kapselia

EU/1/97/039/002 – 500 kovaa kapselia

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

1. **YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

**PAKKAUSSELOSTE**

**CYSTAGON 50 mg, kovat kapselit**

**CYSTAGON 150 mg, kovat kapselit**

Kysteamiinibitartraatti (merkaptamiinibitartraatti)

|  |
| --- |
| **Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**   1. Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin. 2. Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen. 3. Tämä lääke on määrätty Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun. 4. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin. |

**Tässä selosteessa esitetään**:

1. Mitä CYSTAGON on ja mihin sitä käytetään.

2. Ennen kuin käytät CYSTAGONIA.

3. Miten CYSTAGONIA käytetään.

4. Mahdolliset haittavaikutukset.

1. CYSTAGONIN säilyttäminen.
2. Muuta tietoa
3. **MITÄ CYSTAGON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Kystinoosi on aineenvaihduntasairaus, niin kutsuttu ”nefropaattinen kystinoosi”, jolle on tyypillistä epänormaali kystiini-aminohapon kerääntyminen kehon eri elimiin, kuten munuaiseen, silmään, lihakseen, haimaan ja aivoihin. Kystiinin kerääntyminen aiheuttaa munuaisvaurion sekä liiallisen sokerin, proteiinien ja elektrolyyttien erittymisen. Eri elimet sairastuvat eri iässä.

CYSTAGONIA käytetään tämän harvinaisen perinnöllisen sairauden hoitoon. CYSTAGON on lääke, joka reagoi kystiinin kanssa vähentäen sen pitoisuutta soluissa.

1. **ENNEN KUIN KÄYTÄT CYSTAGONIA**

**Älä käytä CYSTAGONIA**

* jos Sinä tai lapsesi olette allergisia (yliherkkiä) kysteamiinibitartraatille, penisillamiinille tai jollekin muulle CYSTAGONIN sisältämälle aineelle.jos olet raskaana. Tämä on erittäin olennaista ensimmäisellä raskauskolmanneksella.
* jos imetät.

**Ole erityisen varovainen CYSTAGONIN suhteen**

- CYSTAGON hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian, kun Sinun tai lapsesi sairaus on todettu valkosolujen kystiinimittauksilla.

* Muutamia ihohäiriötapauksia kyynärpäissä, kuten pieniä kovia kyhmyjä on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu suurilla annoksilla eri kysteamiinivalmisteita. Nämä häiriöt liittyivät ihon arpijuoviin ja luuleesioihin, kuten murtumaan ja luun epämuodostumaan sekä nivelten löystymiseen.

Lääkärisi saattaa vaatia säännöllistäihon ja luiden fysikaalista tutkimusta ja röntgentutkimusta valvoakseen lääkkeen vaikutuksia. Sinun tai lapsesi ihon omatarkkailu on suositeltavaa. Jos iho- tai luuhäiriöitä ilmenee, kerro niistä välittömästi lääkärillesi.

* Lääkärisi saattaa vaatia verenkuvan säännöllistä tarkastamista.
* CYSTAGONIN ei ole osoitettu estävän kysteiinikiteiden kerääntymistä silmään. Mikäli kysteamiinisilmätippoja on käytetty tähän tarkoitukseen, on niiden käyttöä syytä jatkaa.

Toisin kun fosfokysteamiini, toinen kysteamiinibitartraatin kaltainen vaikuttava aine CYSTAGON ei sisällä fosfaattia. Jos Sinulle jo annetaan fosfaattikorvaushoitoa, sen annostusta voidaan joutua muuttamaan, jos fosfokysteamiinihoito korvataan CYSTAGONILLA.

* Aspiraatiovaaran (henkeen vetämisen) vuoksi kapseleita ei saa antaa 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

**Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

**CYSTAGONIN otto ruuan ja juoman kanssa**

Noin 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille kovat kapselit voidaan avata ja sisältö sirotella ruokaan (suositeltavia ruoka-aineita ovat: maito, perunat tai muut tärkkelystä sisältävät valmisteet) tai sekoittaa äidinmaidonvastikkeeseen. Kapselin sisältöä ei tule sekoittaa happamiin juomiin kuten appelsiinimehuun. Keskustele hoitavan lääkärin kanssa tarkemmista ohjeista.

**Raskaus**

CYSTAGONIA ei tule käyttää raskauden aikana. Mikäli Sinulla on suunnitelmissa tulla raskaaksi keskustele lääkkeen käytöstä lääkärisi kanssa.

**Imettäminen**

CYSTAGONIA ei tule käyttää imetyksen aikana.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

CYSTAGON saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joten Sinun tai lapsesi tulisi välttää riskialttiita tehtäviä kunnes lääkkeen vaikutukset suorituskykyyn ovat selvillä.

**3. MITEN CYSTAGONIA KÄYTETÄÄN**

Käytä CYSTAGONIA juuri sen verran kuin lääkärisi tai lapsesi lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Sinulle tai lapsellesi määrätty CYSTAGON annos riippuu Sinun tai lapsesi iästä ja painosta.

Alle 12-vuotiailla lapsilla, annos on kehon koon (pinta-alan) mukainen, tavallisen annoksen ollessa 1.30 g/m2 kehon pinta-alasta vuorokaudessa.

Yli 12-vuotiaille ja yli 50 kg painaville potilaille tavallinen annos on 2 g/vrk.

Joka tapauksessa annos ei saa ylittää 1.95 g/m2/vrk.

CYSTAGON tulee nauttia suun kautta Sinun tai lapsesi lääkärin antamien ohjeiden mukaan. Jotta CYSTAGON-hoito onnistuisi, tulisi huomioida seuraavat seikat:

- Noudata tarkasti lääkärin ohjeita. Älä muuta lääkkeen annosta ilman lääkärisi suostumusta.

- Kovia kapseleita ei tulisi antaa sellaisenaan noin 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille tukehtumisvaaran vuoksi (kapselit saattavat olla liian suuria nieltäviksi). Kovat kapselit voidaan avata ja sisältö sirotella ruokaan (suositeltavia ruoka-aineita ovat: maito, perunat tai muut tärkkelystä sisältävät valmisteet) tai sekoittaa äidinmaidonvastikkeeseen. Kapselin sisältöä ei tule sekoittaa happamiin juomiin kuten appelsiinimehuun. Keskustele hoitavan lääkärin kanssa tarkemmista ohjeista.

- CYSTAGONIN lisäksi Sinun tai lapsesi hoitoon voi liittyä elektrolyyttitasapainoa ylläpitävä korvaushoito. On tarkeää, että korvaushoito nautitaan annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos useita korvaushoitoannoksia jää ottamatta tai tunnet olosi heikoksi tai uneliaaksi ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

- Säännölliset verikokeet veren valkosolujen kystiinipitoisuuden selvittämiseksi ovat välttämättömiä määritettäessä oikea CYSTAGON-annos. Verikokeet ja virtsakokeet ovat välttämättömiä sekä kehon elektrolyyttitasapainon seuraamiseksi että korvaushoidon oikean tason määrittämiseksi.

CYSTAGON tulee ottaa neljä (4) kertaa vuorokaudessa kuuden (6) tunnin välein mieluimmin aterioinnin yhteydessä tai heti sen jälkeen. On tärkeää, että ottokertojen väli on mahdollisimman lähellä kuutta (6) tuntia.

CYSTAGON-hoidon on oltava jatkuvaa kuten lääkärisi on määrännyt.

**Jos otat enemmän CYSTAGONIA kuin Sinun pitäisi**

Mikäli olet ylittänyt lääkärin määräämän CYSTAGON-annoksen tai tunnet olon vetämättömäksi ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan.

**Jos unohdat ottaa CYSTAGONIA**

Mikäli lääkeannos on jäänyt ottamatta, tulisi se ottaa mahdollisimman pian. Näin tulee kuitenkin menetellä vain mikäli seuraavaan lääkkeenottokertaan on enemmän kuin kaksi tuntia. Mikäli aikaa on vähemmän kuin kaksi tuntia odota seuraavaan ottokertaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikilla lääkkeillä, CYSTAGONKIN voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

CYSTAGON saattaa aiheuttaa joillakin henkilöillä normaalia enemmän uneliaisuutta tai heikentää valppautta. Varmistu siitä, kuinka itse tai lapsesi reagoi tähän lääkkeeseen ennen kuin teet mitään, joka saattaisi ilman valppautta olla vaarallista.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin seuraavasti: Hyvin yleinen (esiintyy yli 1 potilaalla 10:stä), yleinen (esiintyy 1-10 potilaalla 100:sta) ja melko harvinainen (esiintyy 1-10 potilaalla 1000), harvinainen (esiintyy 1-10 potilaalla 10000) ja hyvin harvinainen. (esiintyy alle 1 potilaalla 100000)

* Hyvin yleinen: oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ruokahalun menetys, kuume ja uneliaisuus.
* Yleinen: vatsakipu tai epämukavuus vatsassa, epämiellyttävä hengityksen tai kehon haju, ihottuma, ruoansulatuskanavan tulehdus, voimattomuus, pääkipu, enkefalopatia (aivosairaus) ja epänormaalit maksakokeiden tulokset.
* Melko harvinainen: ihon arpijuovat, ihohäiriö (pienet kovat kyhmyt kyynerpäissä), nivelten löystyminen, jalkakipu, luumurtuma, skolioosi (kieroselkäisyys), luun epämuodostuma ja hauraus, hiusten värinlähtö, vakava allerginen reaktio, uneliaisuus, kouristukset, hermostuneisuus, hallusinaatiot, valkoisten verisolujen väheneminen, ruoansulatuskanavan haavauma ja verenvuoto sekä munuaishäiriö, joka ilmenee raajojen turvotuksena ja painon lisääntymisenä.

Koska eräät näistä haittavaikutuksista ovat vakavia, pyydä omaa tai lapsesi lääkäriä selittämään varoittavat oireet.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. CYSTAGONIN SÄILYTTÄMINEN**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle +25°C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valoa ja kosteutta vastaan.

**6. MUUTA TIETOA**

**Mitä CYSTAGON sisältää**

1. Vaikuttava aine on kysteamiinibitartraatti (merkaptamiinibitartraatti). Yksi CYSTAGON 50 mg kova kapseli sisältää 50 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia). Yksi CYSTAGON 150 mg kova kapseli sisältää 150 mg kysteamiinia (merkaptamiinibitartraattia).

* Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, tärkkelys, magnesiumstearaatti / natriumlauryylisulfaatti, kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi, kovien kapseleiden painomuste (E172).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kova kapseli

* Cystagon 50 mg: Valkoinen, himmeä, kova kapseli, jonka pohjaosassa on merkintä CYSTA 50 ja kansiosassa MYLAN.

Pakkauskoko: 100 ja 500 kapselin pakkaus. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

* Cystagon 150 mg: Valkoinen, himmeä, kova kapseli, jonka pohjaosassa on merkintä CYSTAGON 150 ja kansiosassa MYLAN.

Pakkauskoko: 100 ja 500 kapselin pakkaus. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

**Valmistaja**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

tai

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Tämä seloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>