**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CYSTAGON 50 mg kietos kapsulės

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 50 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato pavidalu )).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. vaisto forma**

Kietosios kapsulės

Baltos, nepermatomos kietos kapsulės su užrašu CYSTA 50 ant kapsulės pagrindo ir MYLAN ant gaubtelio.

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

CYSTAGON gydoma įrodyta nefropatinė cistinozė. Cisteaminas mažina cistino kaupimąsi kai kuriose nefropatine cistinoze sergančių pacientų ląstelėse (pavyzdžiui, leukocituose, raumenų ir kepenų ląstelėse) bei anksti pradėjus gydymą lėtina inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimą.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

CYSTAGON vartojimas pradedamas prižiūrint gydytojui, patyrusiam gydyti cistinozę.

Gydymo tikslas – išlaikyti, kad cistino koncentracija leukocituose būtų mažesnė kaip 1 nmol hemicistino/mg baltymo. Parenkant dozę, reikia sekti cistino koncentraciją leukocituose. Ji tiriama praėjus 5 – 6 valandoms po dozės pavartojimo, pradėjus gydymą – dažniau (pavyzdžiui, kas mėnesį), nustačius reikiamą dozę kas 3 – 4 mėnesius.

• *Iki 12 metų vaikams* CYSTAGON paros dozė turi būti parenkama atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (g/m2). Rekomenduojama paros dozė yra 1,30 g/m2 kūno paviršiaus laisvosios bazės. Ji išgeriama per keturis kartus.

• *Vyresniems nei 12 metų bei sveriantiems daugiau nei 50 kg* ligoniams rekomenduojama CYSTAGON paros dozė yra 2 g. Ji išgeriama per keturis kartus.

Pradinė dozė turi būti 1/4 ‑ 1/6 numatomos palaikomosios dozės, kuri palaipsniui (kad būtų išvengta netoleravimo) didinama 4 ‑ 6 savaites. Dozė didinama, jei ji toleruojama ir cistino koncentracija leukocituose išlieka > 1 nmol hemicistino/mg baltymo. Maksimali klinikinių tyrimų metu vartota CYSTAGON paros dozė buvo 1,95 g/m2 kūno paviršiaus.

Vartoti didesnę nei 1,95 g/m2 paros dozę nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Cisteamino toleravimas pagerėja, kai šis vaistas išgeriamas iš karto po valgio ar jo metu.

Vaikams, kurie gali aspiruoti (maždaug 6 metų ir jaunesniems), kapsules reikia atverti ir jų turinį suberti į maistą. Patirtis rodo, kad miltelius galima maišyti su pienu, bulvėmis ar kitais produktais, kuriuose yra daug krakmolo. Nepatariama maišyti su rūgščiais gėrimais, pavyzdžiui, apelsinų sultimis, kadangi milteliai gerai nesusimaišo, todėl gali atsirasti nuosėdų.

*Pacientai, kuriems atliekama dializė ar kuriems persodinti organai*

Pastebėta, kad kai kurie ligoniai, kuriems atliekama dializė, blogiau toleruoja (t. y., dažniau atsiranda nepageidaujamų reiškinių) kai kurias cisteamino formas. Tokių pacientų cistino koncentraciją leukocituose rekomenduojama tirti dažniau.

*Kepenų nepakankamumu sergantys pacientai*

Paprastai dozės koreguoti nereikia; tačiau cistino koncentraciją leukocituose reikia sekti.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

CYSTAGON draudžiama vartoti žindamoms moterims. CYSTAGON vartoti nėštumo metu, ypač pirmuosius tris mėnesius, galima tik būtinu atveju (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius), kadangi tyrimų su gyvūnais metu nustatytas teratogeninis poveikis.

CYSTAGON draudžiama vartoti pacientams, kurių organizmo jautrumas penicilaminui yra padidėjęs.

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kad poveikis būtų maksimalus, CYSTAGON reikia pradėti vartoti iš karto, kai tik nustatoma, jog ligonis serga nefropatine cistinoze.

Nefropatinė cistinozė diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais bei biocheminiais tyrimais, t. y. matuojant cistino koncentraciją leukocituose.

Vaikams, gydytiems didelėmis įvairių cisteamino preparatų (cisteamino chlorhidrato, cistamino ar cisteamino bitartrato) dozėmis, daugiausia viršijusiomis maksimalią 1,95 g/m2 paros dozę, buvo nustatyti panašūs į Ehlers-Danlos sindromo ir kraujagyslių sutrikimų ant alkūnių atvejai. Šie odos pakitimai buvo siejami su kraujagyslių proliferacija, odos strijomis ir kaulų pakitimais.

Todėl rekomenduojama reguliariai stebėti odą ir, jei reikia, atlikti rentgenografinius kaulų tyrimus. Taip pat reikėtų rekomenduoti pacientui ar tėvams patiems apžiūrėti odą. Atsiradus bet kokioms panašioms odos ar kaulų anomalijoms, CYSTAGON dozę rekomenduojama sumažinti.

Vartoti didesnę nei 1,95 g/m2 paros dozę nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kraujo ląstelių koncentraciją rekomenduojama tirti reguliariai.

Geriamasis cisteaminas nestabdo cistino kristalų nusėdimo akyse. Todėl, jei tam vartojama cisteamino akių lašų, šį gydymą reikia tęsti.

Priešingai nei fosfocisteamino, CYSTAGON sudėtyje nėra fosfatų. Dauguma pacientų vartoja fosfatų papildų ir CYSTAGON pradėjus vartoti vietoj fosfocisteamino jų dozę gali reikėti keisti.

Sveikų CYSTAGON kietų kapsulių draudžiama skirti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kadangi jiems yra aspiracijos pavojus (žr. 4.2skyrių).

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveika netirta**.**

CYSTAGON galima vartoti su Fanconi sindromui gydyti būtinais elektrolitų bei mineralų papildais bei vitaminu D ir skydliaukės hormonais. Kai kurie pacientai vartojo indometacino su CYSTAGON. Ligoniams, kuriems buvo persodintas inkstas, kartu su cisteaminu buvo taikomas gydymas nuo atmetimo reakcijos.

**4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Duomenų apie cisteamino bitartrato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Bandymų su gyvūnais metu pasireiškė toksinis poveikis dauginimuisi, įskaitant teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Ar toks poveikis galimas žmonėms, nežinoma. Kaip nėštumą veikia negydyta cistinozė, taip pat nežinoma.

Todėl CYSTAGON vartoti nėštumo metu, ypač pirmuosius tris mėnesius, galima tik būtinu atveju.

Jeigu moteris pastoja ar planuoja pastoti, reikia gerai apsvarstyti gydymą ir pacientę įspėti dėl galimo teratogeninio cisteamino poveikio.

Ar CYSTAGON išsiskiria su moters pienu, nežinoma, tačiau, atsižvelgus į žindamų patelių ir jauniklių tyrimų rezultatus (žr. 5.3 skyrių), žindymo laikotarpiu CYSTAGON vartoti draudžiama.

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CYSTAGON gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nežymiai arba vidutiniškai.

CYSTAGON gali sukelti mieguistumą, todėl gydymo pradžioje pacientai turi vengti su galima rizika susijusios veiklos, kol paaiškės vaistinio preparato poveikis ligoniui.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Maždaug 35 % pacientų pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Dažniausiai jis būna susijęs su virškinimo traktu ir centrine nervų sistema. Jeigu toks poveikis atsiranda gydymo cisteaminu pradžioje, gerinant toleranciją veiksminga laikinai gydymą nutraukti ir palaipsniui vėl pradėti.

Pastebėtas nepageidaujamas poveikis išvardytas lentelėje, suklasifikuotas pagal organų sistemas ir pasireiškimo dažnumą. Dažnumas apibrėžtas kaip labai dažnas (≥1/10), dažnas (≥1/100 ir <1/10) ir nedažnas (≥1/1 000 ir <1/100).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

|  |  |
| --- | --- |
| Tyrimai | *Dažni:* nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | *Nedažni*: leukopenija |
| Nervų sistemos sutrikimai | *Dažni*: galvos skausmas, encefalopatija  *Nedažni*: mieguistumas, traukuliai |
| Virškinimo trakto sutrikimai | *Labai dažni*: pykinimas, vėmimas, viduriavimas  *Dažni*: pilvo skausmas, nemalonus kvapas iš burnos, dispepsija, gastroenteritas  *Nedažni*: skrandžio ir žarnų opa |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | *Nedažni*: nefrozinis sindromas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | *Dažni*: nenormalus odos kvapas, bėrimas  *Nedažni*: plaukų spalvos pokytis, odos strijos, odos trapumas (moliuskoidinis pseudonavikas ant alkūnių) |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | *Nedažni*: sąnarių hiperekstenzija, kojų skausmas, į vidų iškrypęs kelis, osteopenija, kompresinis lūžis, skoliozė. |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | *Labai dažni*: anoreksija |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | *Labai dažni*: letargija, karščiavimas  *Dažni*: astenija |
| Imuninės sistemos sutrikimai | *Nedažni*: anafilaksinė reakcija |
| Psichikos sutrikimai | *Nedažni*: nervingumas, haliucinacijos |

Buvo užregistruoti nefrozinio sindromo atvejai, pasireiškę per pirmus 6 mėnesius nuo gydymo pradžios su sparčiu gijimu gydymą nutraukus. Kai kuriais atvejais histologinio tyrimo metu rastas persodinto inksto membraninis glomerulonefritas ir padidėjusio jautrumo intersticinis nefritas.

Vaikams, ilgą laiką gydytiems didelėmis įvairių cisteamino preparatų (cisteamino chlorhidrato, cistamino ar cisteamino bitartrato) dozėmis, daugiausia viršijusiomis maksimalią 1,95 g/m2 paros dozę, buvo nustatyti panašūs į Ehlers-Danlos sindromo ir kraujagyslių sutrikimo ant alkūnių atvejai.

Kai kuriais atvejais šie odos pakitimai buvo siejami su kraujagyslių proliferacija, odos strijomis ir kaulų pakitimais, pirmą kartą pastebėtais rentgenografinio tyrimo metu. Buvo pastebėti šie kaulų sutrikimai: į vidų iškrypęs kelis, kojų skausmai ir sąnarių hiperekstenzija, osteopenija, kompresiniai lūžiai ir skoliozė.

Atliekant histopatologinį tyrimą buvo nustatyta angioendoteliomatozė.

Vienas pacientas vėliau mirė dėl ūmios cerebralinės išemijos su žymia vaskulopatija.

Sumažinus CYSTAGON dozę, kai kuriems pacientams odos pakitimai ant alkūnių sumažėjo.

Buvo postuluotas cisteamino veikimo interferuojant su kryžminiu kolageno skaidulų jungimusi mechanizmas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Cisteamino perdozavimas gali sukelti progresuojančią letargiją.

Perdozavus reikia užtikrinti kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų funkciją. Specifinis priešnuodis nežinomas. Ar cisteaminas pasišalina hemodializės metu, nežinoma.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AA04.

Cistino koncentracija normalių individų leukocituose būna < 0,2 nmol hemicistino/mg baltymo, o cistinozės heterozigotų – paprastai <1 nmol hemicistino/mg baltymo. Nefropatine cistinoze sergančių ligonių cistino koncentracija leukocituose būna didesnė negu 2 nmol hemicistino/mg baltymo.

Cisteaminas reaguoja su cistinu, sudarydamas mišrų cisteamino ir cisteino disulfidą bei cisteiną. Vėliau mišrus disulfidas iš lizosomų pašalinamas, dalyvaujant nepažeistai lizino pernešimo sistemai. Cistino koncentracijos leukocituose sumažėjimas šešias valandas po CYSTAGON pavartojimo koreliuoja su cisteamino koncentracija plazmoje.

Cistino koncentracija leukocituose labiausiai sumažėja [vidurkis (± SN): 1,8 ± 0,8 valandos] kiek vėliau nei cisteamino koncentracija plazmoje tampa didžiausia [vidurkis (± SN): 1,4 (± 0,4) valandos] ir tampa tokia kokia buvo iš pradžių, kai praėjus 6 valandoms po pavartojimo sumažėja cisteamino koncentracija plazmoje.

Vieno klinikinio tyrimo metu pradinė cistino koncentracija leukocituose buvo 3,73 (0,13 – 19,8) nmol hemicistino/mg baltymo, o vartojant 1,3 ‑ 1,95 g/m2 kūno paviršiaus cisteamino paros dozę buvo apie 1 nmol hemicistino/mg baltymo.

Ankstesnio tyrimo metu 94 nefropatine cistinoze sergantys vaikai buvo gydomi didinamomis cisteamino dozėmis, kad praėjus 5 – 6 valandoms po pavartojimo cistino koncentracija leukocituose būtų mažesnė kaip 2 nmol hemicistino/mg baltymo. Gydymo rezultatai buvo lyginti su kontroline 17 vaikų, seniau vartojusių placebo, grupe. Efektyvumas buvo vertinamas daugiausia pagal kreatinino koncentraciją serume, apskaičiuotąjį kreatinino klirensą bei augimą (ūgį). Vidutinė cistino koncentracija leukocituose gydymo metu buvo 1,7 (+ 0,2) nmol hemicistino/mg baltymo. Cisteamino vartojusių pacientų glomerulų funkcija laikui bėgant nekito. Priešingai, placebo vartojusių pacientų kreatinino koncentracija serume palaipsniui kilo. Gydytų pacientų, palyginti su negydytais, ūgis didėjo, tačiau ne tiek, kad pasiektų normalų savo amžiaus ūgį. Gydymo metu inkstų kanalėlių funkcija nekito. Dviejų kitų tyrimų metu gauti panašūs rezultatai.

Visų tyrimų metu poveikis buvo geresnis, kai gydyti buvo pradedama, kol žmogus dar jaunas ir kol jo inkstų funkcija gera.

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Sveikų savanorių, išgėrusių 1,05 g laisvosios cisteamino bazės ekvivalentišką cisteamino bitartrato dozę, plazmoje vidutinė (±SN) maksimali koncentracija buvo 4,0 (± 1,0) µg/ml, tokia ji buvo vidutiniškai (±SN) po 1,4 (± 0,5) valandos. Nusistovėjus stabiliai koncentracijai, šie dydžiai buvo atitinkamai 2,6 (± 0,9) µg/ml ir 1,4 (± 0,4) valandos, vartojant 225 – 550 mg dozes.

Cisteamino bitartrato (CYSTAGON) biologinis prieinamumas yra toks pat kaip cisteamino hidrochlorido bei fosfocisteamino.

*In vitro* cisteamino prisijungimas prie plazmos baltymų, daugiausia albumino, nuo vaisto koncentracijos plazmoje nepriklausė (skiriant vaistą gydomosiomis dosėmis) ir vidutiniškai buvo (± SN) 54,1 (± 1,5) %. Prisijungimas prie ligonių plazmos baltymų, kai koncentracija nusistovėjusi, buvo panašus: 53,1 (± 3,6)  % ir 51,1 (± 4,5) %, atitinkamai praėjus 1,5 val. ir 6 val. po pavartojimo.

Farmakokinetinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 24 sveiki savanoriai ir kurie truko 24 valandas, metu nustatytas vidutinis (± SN) galutinis išsiskyrimo pusperiodis buvo 4,8 (± 1,8) valandos.

Ištyrus keturis pacientus nustatyta, kad nepakitusio cisteamino su šlapimu išskiriama nuo 0,3 % iki 1,7 % bendros paros dozės, o didžioji dalis išskiriama sulfato pavidalu.

Yra šiek tiek duomenų, kad tuo atveju, jei inkstų funkcijos nepakankamumas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, cisteamino farmakokinetikos parametrai pastebimai nekinta. Duomenų apie sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu sergančius pacientus nėra.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nors genotoksiškumo tyrimų duomenimis, cisteaminas sukelia išaugintų eukariotinių ląstelių chromosomų aberaciją, specialių cisteamino bitartrato tyrimų metu, atliekant *Ames* testą, mutageninio poveikio bei pelių mikrobranduolių testą – klastogeninio poveikio nepastebėta.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu nustatytas embriotoksinis ir fetotoksinis poveikis (rezorbcija ar žuvimas po implantacijos). Žiurkėms buvo duodamos 100 mg/kg kūno svorio, triušiams 50 mg/kg kūno svorio cisteamino paros dozės. Žiurkėms, kurioms organų vystymosi laikotarpiu buvo duodama 100 mg/kg kūno svorio cisteamino paros dozė, pasireiškė teratogeninis poveikis.

Ši dozė ekvivalentiška 0,6 g/m2 kūno paviršiaus žiurkių paros dozei, kuri yra mažesnė už pusę rekomenduojamos palaikomosios dozės (1,30 g/m2 kūno paviršiaus). Žiurkėms duodant 375 mg/kg kūno svorio paros dozę, kuri sustabdė kūno svorio augimą, sumažėjo vaisingumas. Vartojant tokią dozę, sulėtėjo palikuonių svorio augimas bei sutrumpėjo išgyvenamumas žindymo periodu. Didelės cisteamino dozės pakenkė žindamų patelių gebėjimui maitinti palikuonis. Vienkartinės vaisto dozės sumažino gyvūnų prolaktino sekreciją. Cisteaminas atsivestiems žiurkiukams sukėlė kataraktą.

Tiek geriamosios, tiek parenteraliniu būdu vartotos didelės cisteamino dozės žiurkėms ir pelėms (bet ne beždžionėms) sukėlė dvylikapirštės žarnos opaligę. Kai kurių gyvūnų rūšių organizme po vaisto pavartojimo sumažėjo somatostatino. Kokia tokio poveikio įtaka žmonėms, nežinoma.

CYSTAGON kancerogeninis poveikis netirtas.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Kapsulės turinys:

mikrokristalinė celiuliozė,

gelifikuotas krakmolas,

magnio stearatas/natrio laurilsulfatas,

koloidinis silicio dioksidas,

natrio kroskarmeliozė.

Kapsulės apvalkalas:

želatina,

titano dioksidas,

juodi kietų kapsulių dažai, kurių sudėtyje yra E172.

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

**6.5 Pakuotė ir jos** **turinys**

Didelio tankio polietileno buteliukai, kuriuose yra 100 arba 500 kietų kapsulių. Buteliuke yra sausiklio, kurio sudedamosios medžiagos yra juodoji aktyvinta anglis bei silikagelis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

**8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO numeris**

EU/1/97/039/001 (kai buteliuke yra 100 kietųjų kapsulių), EU/1/97/039/002 (kai buteliuke yra 500 kietųjų kapsulių).

**9. pirmoJO REGISTRAVIMO/perregistravimo data**

Pirmojo registravimo data: 1997 m. birželio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2007 m. birželio 23 d.

**10. teksto peržiūros data**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CYSTAGON 150 mg kietos kapsulės

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 150 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. vaisto forma**

Kietosios kapsulės

Baltos, nepermatomos kietos kapsulės su užrašu CYSTAGON 150 ant kapsulės pagrindo ir MYLAN ant gaubtelio.

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

CYSTAGON gydoma įrodyta nefropatinė cistinozė. Cisteaminas mažina cistino kaupimąsi kai kuriose nefropatine cistinoze sergančių pacientų ląstelėse (pavyzdžiui, leukocituose, raumenų ir kepenų ląstelėse) bei anksti pradėjus gydymą lėtina inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimą.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

CYSTAGON vartojimas pradedamas prižiūrint gydytojui, patyrusiam gydyti cistinozę.

Gydymo tikslas – išlaikyti, kad cistino koncentracija leukocituose būtų mažesnė kaip 1 nmol hemicistino/mg baltymo. Parenkant dozę, reikia sekti cistino koncentraciją leukocituose. Ji tiriama praėjus 5 – 6 valandoms po dozės pavartojimo, pradėjus gydymą – dažniau (pavyzdžiui, kas mėnesį), nustačius reikiamą dozę kas 3 – 4 mėnesius.

• *Iki 12 metų vaikams* CYSTAGON paros dozè turi būti parenkama atsižvelgiant i kūno paviršiaus plota (g/ m2). Rekomenduojama paros dozė yra 1,30 g/m2 kūno paviršiaus laisvosios bazės. Ji išgeriama per keturis kartus.

• *Vyresniems nei 12 metų bei sveriantiems daugiau nei 50 kg* ligoniams rekomenduojama CYSTAGON paros dozė yra 2 g. Ji išgeriama per keturis kartus.

Pradinė dozė turi būti 1/4 ‑ 1/6 numatomos palaikomosios dozės, kuri palaipsniui (kad būtų išvengta n netoleravimo) didinama 4 ‑ 6 savaites. Dozė didinama, jei ji toleruojama ir cistino koncentracija leukocituose išlieka > 1 nmol hemicistino/mg baltymo. Maksimali klinikinių tyrimų metu vartota CYSTAGON paros dozė buvo 1,95 g/m2 kūno paviršiaus.

Vartoti didesnę nei 1,95 g/m2 paros dozę nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Cisteamino toleravimas pagerėja, kai šis vaistas išgeriamas iš karto po valgio ar jo metu.

Vaikams, kurie gali aspiruoti (maždaug 6 metų ir jaunesniems), kapsules reikia atverti ir jų turinį suberti į maistą. Patirtis rodo, kad miltelius galima maišyti su pienu, bulvėmis ar kitais produktais, kuriuose yra daug krakmolo. Nepatariama maišyti su rūgščiais gėrimais, pavyzdžiui, apelsinų sultimis, kadangi milteliai gerai nesusimaišo, todėl gali atsirasti nuosėdų.

*Pacientai, kuriems atliekama dializė ar kuriems persodinti organai*

Pastebėta, kad kai kurie ligoniai, kuriems atliekama dializė, blogiau toleruoja (t.y., dažniau atsiranda nepageidaujamų reiškinių) kai kurias cisteamino formas. Tokių pacientų cistino koncentraciją leukocituose rekomenduojama tirti dažniau.

*Kepenų nepakankamumu sergantys pacientai*

Paprastai dozės koreguoti nereikia; tačiau cistino koncentraciją leukocituose reikia sekti.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

CYSTAGON draudžiama vartoti žindamoms moterims. CYSTAGON vartoti nėštumo metu, ypač pirmuosius tris mėnesius, galima tik būtinu atveju (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius), kadangi tyrimų su gyvūnais metu nustatytas teratogeninis poveikis.

CYSTAGON draudžiama vartoti pacientams, kurių organizmo jautrumas penicilaminui yra padidėjęs.

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kad poveikis būtų maksimalus, CYSTAGON reikia pradėti vartoti iš karto, kai tik nustatoma, jog ligonis serga nefropatine cistinoze.

Nefropatinė cistinozė diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais bei biocheminiais tyrimais, t.y. matuojant cistino koncentraciją leikocituose.

Vaikams, gydytiems didelėmis įvairių cisteamino preparatų (cisteamino chlorhidrato, cistamino ar cisteamino bitartrato) dozėmis, daugiausia viršijusiomis maksimalią 1,95 g/m2 paros dozę, buvo nustatyti panašūs į Ehlers-Danlos sindromo ir kraujagyslių sutrikimų ant alkūnių atvejai. Šie odos pakitimai buvo siejami su kraujagyslių proliteracija, odos strijomis ir kaulų pakitimais.

Todėl rekomenduojama reguliariai stebėti odą ir, jei reikia, atlikti rentgenografinius kaulų tyrimus. Taip pat reikėtų rekomenduoti pacientui ar tėvams patiems apžiūrėti odą. Atsiradus bet kokioms panašioms odos ar kaulų anomalijoms, CYSTAGON dozę rekomenduojama sumažinti.

Vartoti didesnę nei 1,95 g/m2 paros dozę nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kraujo ląstelių koncentraciją rekomenduojama tirti reguliariai.

Geriamasis cisteaminas nestabdo cistino kristalų nusėdimo akyse. Todėl, jei tam vartojama cisteamino akių lašų, šį gydymą reikia tęsti.

Priešingai nei fosfocisteamino, CYSTAGON sudėtyje nėra fosfatų. Dauguma pacientų vartoja fosfatų papildų ir CYSTAGON pradėjus vartoti vietoj fosfocisteamino jų dozę gali reikėti keisti.

Sveikų CYSTAGON kietų kapsulių draudžiama skirti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kadangi jiems yra aspiracijos pavojus (žr. 4.2skyrių).

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveika netirta**.**

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais netirta. CYSTAGON galima vartoti su Fanconi sindromui gydyti būtinais elektrolitų bei mineralų papildais bei vitaminu D ir skydliaukės hormonais. Kai kurie pacientai vartojo indometacino su CYSTAGON. Ligoniams, kuriems buvo persodintas inkstas, kartu su cisteaminu buvo taikomas gydymas nuo atmetimo reakcijos.

**4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Duomenų apie cisteamino bitartrato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Bandymų su gyvūnais metu pasireiškė toksinis poveikis dauginimuisi, įskaitant teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Ar toks poveikis galimas žmonėms, nežinoma. Kaip nėštumą veikia negydyta cistinozė, taip pat nežinoma.

Todėl CYSTAGON vartoti nėštumo metu, ypač pirmuosius tris mėnesius, galima tik būtinu atveju.

Jeigu moteris pastoja ar planuoja pastoti, reikia gerai apsvarstyti gydymą ir pacientę įspėti dėl galimo teratogeninio cisteamino poveikio.

Ar CYSTAGON išsiskiria su moters pienu, nežinoma, tačiau, atsižvelgus į žindamų patelių ir jauniklių tyrimų rezultatus (žr. 5.3 skyrių), žindymo laikotarpiu CYSTAGON vartoti draudžiama.

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CYSTAGON gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nežymiai arba vidutiniškai.

CYSTAGON gali sukelti mieguistumą, todėl gydymo pradžioje pacientai turi vengti su galima rizika susijusios veiklos, kol paaiškės vaistinio preparato poveikis ligoniui.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Maždaug 35 % pacientų pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Dažniausiai jis būna susijęs su virškinimo traktu ir centrine nervų sistema. Jeigu toks poveikis atsiranda gydymo cisteaminu pradžioje, gerinant toleranciją veiksminga laikinai gydymą nutraukti ir palaipsniui vėl pradėti.

Pastebėtas nepageidaujamas poveikis išvardytas lentelėje, suklasifikuotas pagal organų sistemas ir pasireiškimo dažnumą. Dažnumas apibrėžtas kaip labai dažnas (≥1/10), dažnas (≥1/100 ir <1/10) ir nedažnas (≥1/1 000 ir <1/100).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

|  |  |
| --- | --- |
| Tyrimai | *Dažni*: nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | *Nedažni*: leukopenija |
| Nervų sistemos sutrikimai | *Dažni*: galvos skausmas, encefalopatija  Nedažni: mieguistumas, traukuliai |
| Virškinimo trakto sutrikimai | *Labai dažni*: pykinimas, vėmimas, viduriavimas  *Dažni*: pilvo skausmas, nemalonus kvapas iš burnos, dispepsija, gastroenteritas  *Nedažni*: skrandžio ir žarnos opa |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | *Nedažni*: nefrozinis sindromas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | *Dažni*: nenormalus odos kvapas, išbėrimas  *Nedažni*: plaukų spalvos pokytis, odos strijos, odos trapumas (moliuskoidinis pseudonavikas ant alkūnių) |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | *Nedažni*: sąnarių hiperekstenzija, kojų skausmai, į vidų iškrypęs kelis, osteopenija, kompresinis lūžis, skoliozė. |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | *Labai dažni*: anoreksija |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | *Labai dažni*: letargija, karščiavimas  *Dažni*: astenija |
| Imuninės sistemos sutrikimai | *Nedažni*: anafilaksinė reakcija |
| Psichikos sutrikimai | *Nedažni*: nervingumas, haliucinacijos |

Buvo užregistruoti nefrozinio sindromo atvejai, pasireiškę per pirmus 6 mėnesius nuo gydymo pradžios su sparčiu gijimu gydymą nutraukus. Kai kuriais atvejais histologinio tyrimo metu rastas persodinto inksto membraninis glomerulonefritas ir padidėjusio jautrumo intersticinis nefritas.

Vaikams, ilgą laiką gydytiems didelėmis įvairių cisteaminopreparatų (cisteamino chlorhidrato, cistamino ar cisteamino bitartrato) dozėmis, daugiausia viršijusiomis maksimalią 1,95 g/m2 paros dozę, buvo nustatyti panašūs į Ehlers-Danlos sindromo ir kraujagyslių sutrikimo ant alkūnių atvejai.

Kai kuriais atvejais šie odos pakitimai buvo siejami su kraujagyslių proliferacija, odos strijomis ir kaulų pakitimais, pirmą kartą pastebėtais rentgenografinio tyrimo metu. Buvo pastebėti šie kaulų sutrikimai: į vidų iškrypęs kelis, kojų skausmai ir sąnarių hiperekstenzija, osteopenija, kompresiniai lūžiai ir skoliozė.

Atliekant histopatologinį tyrimą buvo nustatyta angioendoteliomatozę.

Vienas pacientas vėliau mirė dėl ūmios cerebralinės išemijos su žymia vaskulopatija.

Sumažinus CYSTAGON dozę, kai kuriems pacientams odos pakitimai ant alkūnių sumažėjo.

Buvo postuluotas cisteamino veikimo interferuojant su kryžminiu kolageno skaidulų jungimusi mechanizmas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Cisteamino perdozavimas gali sukelti progresuojančią letargiją.

Perdozavus reikia užtikrinti kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų funkciją. Specifinis priešnuodis nežinomas. Ar cisteaminas pasišalina hemodializės metu, nežinoma.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AA04.

Cistino koncentracija normalių individų leukocituose būna < 0,2 nmol hemicistino/mg baltymo, o cistinozės heterozigotų – paprastai <1 nmol hemicistino/mg baltymo. Nefropatine cistinoze sergančių ligonių cistino koncentracija leukocituose būna didesnė negu 2 nmol hemicistino/mg baltymo.

Cisteaminas reaguoja su cistinu, sudarydamas mišrų cisteamino ir cisteino disulfidą bei cisteiną. Vėliau mišrus disulfidas iš lizosomų pašalinamas, dalyvaujant nepažeistai lizino pernešimo sistemai. Cistino koncentracijos leukocituose sumažėjimas šešias valandas po CYSTAGON pavartojimo koreliuoja su cisteamino koncentracija plazmoje.

Cistino koncentracija leukocituose labiausiai sumažėja [vidurkis (± SN): 1,8 (± 0,8) valandos] kiek vėliau nei cisteamino koncentracija plazmoje tampa didžiausia [vidurkis (± SN): 1,4 (± 0,4) valandos] ir tampa tokia kokia buvo iš pradžių, kai praėjus 6 valandoms po pavartojimo sumažėja cisteamino koncentracija plazmoje.

Vieno klinikinio tyrimo metu pradinė cistino koncentracija leukocituose buvo 3,73 (0,13 – 19,8) nmol hemicistino/mg baltymo, o vartojant 1,3 ‑ 1,95 g/m2 kūno paviršiaus cisteamino paros dozę buvo apie 1 nmol hemicistino/mg baltymo.

Ankstesnio tyrimo metu 94 nefropatine cistinoze sergantys vaikai buvo gydomi didinamomis cisteamino dozėmis, kad praėjus 5 – 6 valandoms po pavartojimo cistino koncentracija leukocituose būtų mažesnė kaip 2 nmol hemicistino/mg baltymo. Gydymo rezultatai buvo lyginti su kontroline 17 vaikų, seniau vartojusių placebo, grupe. Efektyvumas buvo vertinamas daugiausia pagal kreatinino koncentraciją serume, apskaičiuotąjį kreatinino klirensą bei augimą (ūgį). Vidutinė cistino koncentracija leukocituose gydymo metu buvo 1,7 (+ 0,2) nmol hemicistino/mg baltymo. Cisteamino vartojusių pacientų glomerulų funkcija laikui bėgant nekito. Priešingai, placebo vartojusių pacientų kreatinino koncentracija serume palaipsniui kilo. Gydytų pacientų, palyginti su negydytais, ūgis didėjo, tačiau ne tiek, kad pasiektų normalų savo amžiaus ūgį. Gydymo metu inkstų kanalėlių funkcija nekito. Dviejų kitų tyrimų metu gauti panašūs rezultatai.

Visų tyrimų metu poveikis buvo geresnis, kai gydyti buvo pradedama, kol žmogus dar jaunas ir kol jo inkstų funkcija gera.

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Sveikų savanorių, išgėrusių 1,05 g laisvosios cisteamino bazės ekvivalentišką cisteamino bitartrato dozę, plazmoje vidutinė (±SN) maksimali koncentracija buvo 4,0 (± 1,0) µg/ml, tokia ji buvo vidutiniškai (±SN) po 1,4 (± 0,5) valandos. Nusistovėjus stabiliai koncentracijai, šie dydžiai buvo atitinkamai 2,6 (± 0,9) µg/ml ir 1,4 (± 0,4) valandos, vartojant 225 – 550 mg dozes.

Cisteamino bitartrato (CYSTAGON) biologinis prieinamumas yra toks pat kaip cisteamino hidrochlorido bei fosfocisteamino.

*In vitro* cisteamino prisijungimas prie plazmos baltymų, daugiausia albumino, nuo vaisto koncentracijos plazmoje nepriklausė (skiriant vaistą gydomosiomis dosėmis) ir vidutiniškai buvo (± SN) 54,1 (± 1,5) %. Prisijungimas prie ligonių plazmos baltymų, kai koncentracija nusistovėjusi, buvo panašus: 53,1 (± 3,6)  % ir 51,1 (± 4,5) %, atitinkamai praėjus 1,5 val. ir 6 val. po pavartojimo.

Farmakokinetinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 24 sveiki savanoriai ir kurie truko 24 valandas, metu nustatytas vidutinis (± SN) galutinis išsiskyrimo pusperiodis buvo 4,8 (± 1,8) valandos.

Ištyrus keturis pacientus nustatyta, kad nepakitusio cisteamino su šlapimu išskiriama nuo 0,3 % iki 1,7 % bendros paros dozės, o didžioji dalis išskiriama sulfato pavidalu.

Yra šiek tiek duomenų, kad tuo atveju, jei inkstų funkcijos nepakankamumas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, cisteamino farmakokinetikos parametrai pastebimai nekinta. Duomenų apie sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu sergančius pacientus nėra.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nors genotoksiškumo tyrimų duomenimis, cisteaminas sukelia išaugintų eukariotinių ląstelių chromosomų aberaciją, specialių cisteamino bitartrato tyrimų metu, atliekant *Ames* testą, mutageninio poveikio bei pelių mikrobranduolių testą – klastogeninio poveikio nepastebėta.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu nustatytas embriotoksinis ir fetotoksinis poveikis (rezorbcija ar žuvimas po implantacijos). Žiurkėms buvo duodamos 100 mg/kg kūno svorio, triušiams 50 mg/kg kūno svorio cisteamino paros dozės. Žiurkėms, kurioms organų vystymosi laikotarpiu buvo duodama 100 mg/kg kūno svorio cisteamino paros dozė, pasireiškė teratogeninis poveikis.

Ši dozė ekvivalentiška 0,6 g/m2 kūno paviršiaus žiurkių paros dozei, kuri yra mažesnė už pusę rekomenduojamos palaikomosios dozės (1,30 g/m2 kūno paviršiaus). Žiurkėms duodant 375 mg/kg kūno svorio paros dozę, kuri sustabdė kūno svorio augimą, sumažėjo vaisingumas. Vartojant tokią dozę, sulėtėjo palikuonių svorio augimas bei sutrumpėjo išgyvenamumas žindymo periodu. Didelės cisteamino dozės pakenkė žindamų patelių gebėjimui maitinti palikuonis. Vienkartinės vaisto dozės sumažino gyvūnų prolaktino sekreciją. Cisteaminas atsivestiems žiurkiukams sukėlė kataraktą.

Tiek geriamosios, tiek parenteraliniu būdu vartotos didelės cisteamino dozės žiurkėms ir pelėms (bet ne beždžionėms) sukėlė dvylikapirštės žarnos opaligę. Kai kurių gyvūnų rūšių organizme po vaisto pavartojimo sumažėjo somatostatino. Kokia tokio poveikio įtaka žmonėms, nežinoma.

CYSTAGON kancerogeninis poveikis, netirtas.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Kapsulės turinys:

mikrokristalinė celiuliozė,

gelifikuotas krakmolas,

magnio stearatas/natrio laurilsulfatas,

koloidinis silicio dioksidas,

natrio kroskarmeliozė.

Kapsulės apvalkalas:

želatina,

titano dioksidas,

juodi kietų kapsulių dažai, kurių sudėtyje yra E172.

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

**6.5 Pakuotė ir jos** **turinys**

Didelio tankio polietileno buteliukai, kuriuose yra 100 arba 500 kietų kapsulių. Buteliuke yra sausiklio, kurio sudedamosios medžiagos yra juodoji aktyvinta anglis bei silikagelis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

**8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO numeris**

EU/1/97/039/003 (kai buteliuke yra 100 kietųjų kapsulių), EU/1/97/039/004 (kai buteliuke yra 500 kietųjų kapsulių).

**9. pirmoJO REGISTRAVIMO arba perregistravimo data**

Pirmojo registravimo data: 1997 m. birželio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2007 m. birželio 23 d.

**10. teksto peržiūros data**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>/.

**II PRIEDAS**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

1. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
2. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
3. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

arba

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo “Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

1. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

1. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

|  |
| --- |
| **Informacija ant IŠORINĖS** **pakuotės**  **CYSTAGON 50 mg × 100 kietų kapsulių KARTONINĖ DĖŽUTĖ**  **CYSTAGON 50 mg × 500 kietų kapsulių KARTONINĖ DĖŽUTĖ** |

|  |
| --- |
| **1. vaistinio preparato pavadinimas** |

CYSTAGON 50 mg kietos kapsulės

Cisteaminas

|  |
| --- |
| **2. veikliOJI medžiagA ir JOS kiekis** |

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 50 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato pavidalu).

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medžiagų sąrašas** |

|  |
| --- |
| **4. vaisto forma ir KIEKIS PAKUOTĖJE** |

100 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

500 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

|  |
| --- |
| **5. vartojimo METODAS IR būdas** |

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas**, **JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje** |

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. kitas specialus Įspėjimas (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **8. tinkamumo laikas** |

Tinka iki {MMMM/mm}

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS laikymo sąlygos** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS** **(jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. registravimo liudijimo turėtojo pavadinimas ir adresas** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

|  |
| --- |
| **12. registravimo liudijimo numeris** |

EU/1/97/039/001 – 100 kietų kapulių

EU/1/97/039/002 – 500 kietų kapulių

|  |
| --- |
| **13. serijos numeris** |

Serija {numeris}

|  |
| --- |
| **14. Įsigijimo tvarka** |

Receptinis vaistinis preparatas.

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cystagon 50 mg

* 1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

* 1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **Informacija ant IŠORINĖS** **pakuotės**  **CYSTAGON 150 mg × 100 kietų kapsulių KARTONINĖ DĖŽUTĖ**  **CYSTAGON 150 mg × 500 kietų kapsulių KARTONINĖ DĖŽUTĖ** |

|  |
| --- |
| **1. vaistinio preparato pavadinimas** |

CYSTAGON 150 mg kietos kapsulės

Cisteaminas

|  |
| --- |
| **2. veikliOJI medžiagA ir JOS kiekis** |

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 150 mg cisteamino bitartrato (merkaptamino bitartrato pavidalu).

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medžiagų sąrašas** |

|  |
| --- |
| **4. vaisto forma ir KIEKIS PAKUOTĖJE** |

100 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

500 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

|  |
| --- |
| **5. vartojimo METODAS IR būdas** |

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas**, **JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje** |

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. kitas specialus Įspėjimas (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **8. tinkamumo laikas** |

Tinka iki {MMMM/mm}

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS laikymo sąlygos** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS** **(jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. registravimo liudijimo turėtojo pavadinimas ir adresas** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

|  |
| --- |
| **12. registravimo liudijimo numeris** |

EU/1/97/039/003 – 100 kietų kapulių

EU/1/97/039/004 – 500 kietų kapulių

|  |
| --- |
| **13. serijos numeris** |

Serija {numeris}

|  |
| --- |
| **14. Įsigijimo tvarka** |

Receptinis vaistinis preparatas.

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cystagon 150 mg

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **Informacija ant VIDINĖS pakuotės**  **CYSTAGON 50 mg × 100 kietų kapsulių BUTELIUKO ETIKETĖ**  **CYSTAGON 50 mg × 500 kietų kapsulių BUTELIUKO ETIKETĖ** |

|  |
| --- |
| **1. vaistinio preparato pavadinimas** |

CYSTAGON 50 mg kietos kapsulės

Cisteaminas

|  |
| --- |
| **2. veikliOJI medžiagA ir JOS kiekis** |

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 50 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato pavidalu).

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medžiagų sąrašas** |

|  |
| --- |
| **4. vaisto forma ir KIEKIS PAKUOTĖJE** |

100 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

500 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

|  |
| --- |
| **5. vartojimo METODAS IR būdas** |

Vartoti per burną

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas**, **JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje** |

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. kitas specialus Įspėjimas (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **8. tinkamumo laikas** |

Tinka iki {MMMM/mm}

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS laikymo sąlygos** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS** **(jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. registravimo liudijimo turėtojo pavadinimas ir adresas** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

|  |
| --- |
| **12. registravimo liudijimo numeris** |

EU/1/97/039/001 – 100 kietų kapulių

EU/1/97/039/002 – 500 kietų kapulių

|  |
| --- |
| **13. serijos numeris** |

Serija {numeris}

|  |
| --- |
| **14. Įsigijimo tvarka** |

Receptinis vaistinis preparatas.

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **Informacija ant VIDINĖS pakuotės**  **CYSTAGON 150 mg × 100 kietų kapsulių BUTELIUKO ETIKETĖ**  **CYSTAGON 150 mg × 500 kietų kapsulių BUTELIUKO ETIKETĖ** |

|  |
| --- |
| **1. vaistinio preparato pavadinimas** |

CYSTAGON 150 mg kietos kapsulės

Cisteaminas

|  |
| --- |
| **2. veikliOJI medžiagA ir JOS kiekis** |

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 150 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato).

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medžiagų sąrašas** |

|  |
| --- |
| **4. vaisto forma ir KIEKIS PAKUOTĖJE** |

100 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

500 kietų kapsulių (buteliuke dar yra sausiklis)

|  |
| --- |
| **5. vartojimo METODAS IR būdas** |

Vartoti per burną

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas**, **JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje** |

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. kitas specialus Įspėjimas (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **8. tinkamumo laikas** |

Tinka iki {MMMM/mm}

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS laikymo sąlygos** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS** **(jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. registravimo liudijimo turėtojo pavadinimas ir adresas** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

|  |
| --- |
| **12. registravimo liudijimo numeris** |

EU/1/97/039/003 – 100 kietų kapulių

EU/1/97/039/004 – 500 kietų kapulių

|  |
| --- |
| **13. serijos numeris** |

Serija {numeris}

|  |
| --- |
| **14. Įsigijimo tvarka** |

Receptinis vaistinis preparatas.

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

1. **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**B. informacinis lapelis**

**informacinis lapelis: INFORMACIJA VARTOTOJUI**

**CYSTAGON 50 mg kietos kapsulės**

**CYSTAGON 150 mg kietos kapsulės**

Cisteamino bitartratas (merkaptamino bitartratas)

|  |
| --- |
| **Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.**   1. Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti. 2. Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. 3. Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų. 4. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. |

**Lapelio turinys**

1. Kas yra CYSTAGON ir nuo ko jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant CYSTAGON

3. Kaip vartoti CYSTAGON

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti CYSTAGON

6. Kita informacija

**1. KAS YRA CYSTAGON IR NUO KO JIS VARTOJAMAS**

Cistinozė – tai metabolinė liga, vadinama „nefropatine cistinoze”, kuriai būdingas nenormalus aminorūgšties cistino kaupimasis įvairiuose organuose, pavyzdžiui, inkstuose, akyse, raumenyse, kasoje ir smegenyse. Cistino kaupimasis, išsiskiriant dideliam gliukozės, baltymų ir elektrolitų kiekiui, pažeidžia inkstus. Įvairiame amžiuje pažeidžiami skirtingi organai.

Ši reta įgimta liga yra gydoma CYSTAGON. CYSTAGON yra vaistas, kuris reaguoja su cistinu ir mažina jo koncentraciją ląstelėse.

1. **KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT CYSTAGON**

**CYSTAGON vartoti draudžiama:**

* jeigu Jums ar Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) cisteamino bitartratui arba bet kuriai pagalbinei Cystagon medžiagai;
* jeigu Jūs laukiatės; tai ypač svarbu pirmąjį nėštumo trimestrą;
* jeigu Jūs maitinate krūtimi.

**Specialių atsargumo priemonių reikia**

* Patvirtinus Jums ar Jūsų vaikui ligą cistino koncentracijos leukocituose tyrimais, gydymą CYSTAGON reikia pradėti kiek galima greičiau.
* Vaikams, gydytiems didelėmis įvairių cisteamino preparatų dozėmis, buvo pastebėti keli odos pakitimų ant alkūnių (pvz., kieti guziukai) atvejai. Šie odos pakitimai buvo siejami su odos strijomis ir kaulų pakitimais, pvz., lūžiais ir kaulų deformacijomis bei sąnarių silpnumu.   
  Jūsų arba Jūsų vaiko gydytojui gali prireikti reguliariai atlikti fizinius ir rentgenografinius odos ir kaulų tyrimus, kad galėtų kontroliuoti šio vaistinio preparato poveikį. Rekomenduojama patiems apžiūrėti savo ar savo vaiko odą. Atsiradus bet kokioms odos ar kaulų anomalijoms, reikia nedelsiant informuoti gydytoją.
* Jūsų gydytojui gali prireikti reguliariai tikrinti kraujo kūnelių skaičių.
* CYSTAGON nestabdo cistino kristalų nusėdimo akyse, todėl, jei tam vartojama cisteamino akių lašų, šį gydymą reikia tęsti.
* Priešingai nei fosfocisteamino (kitos į cisteamino bitartratą panašios veikliosios medžiagos), CYSTAGON sudėtyje nėra fosfatų. Jeigu Jūs vartojate fosfatų papildų ir CYSTAGON pradedate vartoti vietoj fosfocisteamino, jų dozę gali reikėti keisti.
* Šių kapsulių negalima duoti vaikams maždaug iki 6 metų, nes gali įkvėpti į plaučius.

**Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**CYSTAGON vartojimas su maistu ir gėrimais**

Jeigu vaikas 6 metų arba jaunesnis, kapsules reikia atverti ir jų turinį suberti į pieno mišinį ar kitokį maistą (pavyzdžiui, pieną, bulves ar kitus produktus, kuriuose yra krakmolo). Neberkite į rūgščius gėrimus, pavyzdžiui, apelsinų sultis. Tikslius nurodymus duos gydytojas.

**Nėštumas**

Nevartokite CYSTAGON, jeigu esate nėščia. Jei planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju.

# Žindymo laikotarpis

CYSTAGON žindymo laikotarpiu vartoti draudžiama.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CYSTAGON gali sukelti mieguistumą. Gydymo pradžioje būtina vengti su galima rizika susijusios veiklos, kol vaisto poveikis taps akivaizdus.

**3. KAIP VARTOTI CYSTAGON**

CYSTAGON visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė Jūsų ar Jūsų vaiko gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

CYSTAGON dozė parenkama atsižvelgiant į Jūsų ar Jūsų vaiko amžių ir kūno svorį.

Iki 12 metų vaikams dozė turi būti parenkama atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą. Rekomenduojama paros dozė yra 1,30 g/m2 kūno paviršiaus ploto.

Vyresniems nei 12 metų bei sveriantiems daugiau nei 50 kg ligoniams rekomenduojama paros dozė yra 2 g.

Bet kokiu atveju įprastinė paros dozė neturi viršyti 1,95 g/m2.

CYSTAGON reikia gerti tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Kad CYSTAGON poveikis būtų tinkamas:

* tiksliai vykdykite gydytojo nurodymus. Nedidinkite ir nemažinkite vaisto dozės be gydytojo leidimo;
* 6 metų ar jaunesniems vaikams kietų kapsulių duoti negalima, kadangi jie gali nesugebėti jų praryti ir užspringti. Kapsules reikia atverti ir jų turinį suberti į maistą (pavyzdžiui, pieną, bulves ar kitus krakmolo turinčius produktus) ar pieno mišinį. Neberkite į rūgščius gėrimus, pavyzdžiui, apelsinų sultis;
* Jums ar Jūsų vaikui, be CYSTAGON, dar gali tekti vartoti ir vieno ar kelių papildų, kompensuojančių svarbių elektrolitų išskyrimą per inkstus. Labai svarbu jų vartoti tiksliai pagal nurodymus. Jei praleidžiamos kelios papildų dozės bei atsiranda silpnumas ar mieguistumas, kreipkitės į gydytoją;
* norint nustatyti tinkamą CYSTAGON dozę, būtina reguliariai tirti kraują, t. y. nustatyti cistino koncentraciją leukocituose. Gydytojas pasakys, kada tyrimus reikia atlikti. Be to, būtina reguliariai tirti svarbių elektrolitų koncentraciją kraujyje bei šlapime, kad gydytojas galėtų parinkti tinkamą papildų dozę.

CYSTAGON reikia vartoti 4 kartus per parą, kas 6 valandas, geriausia iš karto po valgio ar valgant. Svarbu dozę vartoti kiek įmanoma tiksliau, t. y. kas 6 valandas.

CYSTAGON vartojama neribotą laiką pagal Jūsų gydytojo nurodymus.

**Pavartojus per didelę CYSTAGON dozę**

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vaisto pavartojote daugiau, nei paskirta, atsirado mieguistumas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninės skubios pagalbos skyrių.

**Pamiršus pavartoti CYSTAGON**

Jei pamiršote pavartoti vaisto, išgerkite jo kiek įmanoma greičiau, tačiau jei iki kitos dozės liko mažiau kaip dvi valandos, pamirštąją dozę praleiskite ir vaisto toliau vartokite pagal nustatytą grafiką. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

**4. galimAS ŠALUTINIS poveikiS**

CYSTAGON, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

CYSTAGON kai kuriems žmonėms gali sukelti mieguistumą ir sumažinti budrumą. Prieš atlikdami pavojingą ar budrumo reikalaujantį darbą, įsitikinkite, kad žinote, kaip vaistas veikia Jus ar Jūsų vaiką.

Pastebėtas toks šalutinis poveikis: labai dažni (pasireiškia bent vienam iš 10 pacientų), dažni (pasireiškia bent vienam iš 100 pacientų), nedažni (pasireiškia bent vienam iš 1 000 pacientų), reti (pasireiškia bent vienam iš 10 000 pacientų), labai reti (pasireiškia bent vienam iš 100 000 pacientų).

- Labai dažnas: vėmimas, pykinimas, viduriavimas, apetito netekimas, karščiavimas ir mieguistumas.

- Dažnas: pilvo skausmas ar diskomfortas, nemalonus burnos bei kūno kvapas, odos išbėrimas, gastroenteritas, nuovargis, galvos skausmas, encefalopatija (smegenų sutrikimas) ir nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys.

- Nedažnas: odos strijos, odos pakitimai (kieti guziukai ant alkūnių), sąnarių silpnumas, kojų skausmai, kaulų lūžiai, skoliozė (stuburo iškrypimas), kaulų deformacijos ir trapumas, plaukų spalvos pokytis, sunki alerginė reakcija, mieguistumas, traukuliai, nervingumas, haliucinacijos, leukocitų kiekio sumažėjimas, kraujavimu į virškinimo traktą pasireiškianti skrandžio ar žarnos opa bei patinimu ir svorio didėjimu pasireiškiantis poveikis inkstams.

Kadangi kai kuris šalutinis poveikis yra sunkus, paprašykite gydytojo nurodyti pavojingus simptomus.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. KAIP LAIKYTI CYSTAGON**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; pakuotę lakyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos bei drėgmės.

**6.** **KITA INFORMACIJA**

**CYSTAGON sudėtyje yra**

* Veiklioji medžiaga yra cisteamino bitartratas (merkaptamino bitartratas). Kiekvienoje CYSTAGON 50 mg kietoje kapsulėje yra 50 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato pavidalu). Kiekvienoje CYSTAGON 150 mg kietoje kapsulėje yra 150 mg cisteamino (merkaptamino bitartrato pavidalu);
* Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, gelifikuotas krakmolas, magnio stearatas/natrio laurilsulfatas, koloidinis silicio dioksidas, natrio kroskarmeliozė; kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas, juodi kietų kapsulių dažai (E172).

**Kaip atrodo CYSTAGON ir jo pakuotės turinys**

Kietos kapsulės

- Cystagon 50 mg: baltos, nepermatomos kietos kapsulės su užrašu CYSTA 50 ant kapsulės pagrindo ir MYLAN ant gaubtelio. 100 ar 500 kietų kapsulių buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

- Cystagon 150 mg: baltos, nepermatomos kietos kapsulės su užrašu CYSTAGON 150 ant kapsulės pagrindo ir MYLAN ant gaubtelio.

100 ar 500 kietų kapsulių buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

##### Registravimo liudijimo turėtojas

##### Recordati Rare Diseases

##### Immeuble “Le Wilson”

##### 70, Avenue du Général de Gaulle

##### F-92800 Puteaux

##### Prancūzija

**amintojas**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Prancūzija

arba

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Prancūzija

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

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

#### Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.