

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

CYSTAGON 50 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele, neprosojne trde kapsule z oznako CYSTA 50 na spodnjem delu in RECORDATI RARE DISEASES na zgornjem delu.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

CYSTAGON je indiciran za zdravljenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin zmanjšuje nabiranje cistina v nekaterih celicah (npr. levkocitih, mišičnih in jetrnih celicah) pri bolnikih s cistinozo in, če se zdravljenje začne dovolj zgodaj, zavira nastanek ledvične odpovedi.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s CYSTAGONom se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistinoze.

Cilj zdravljenja je vzdrževati koncentracijo cistina v levkocitih pod vrednostjo 1 nmol hemicistina/mg beljakovin. Zaradi prilagajanja odmerka je zato treba spremljati koncentracijo cistina v belih krvničkah – levkocitih (L). Koncentracijo v L je treba določati 5 do 6 ur po odmerjanju ter jo v začetnem obdobju zdravljenja pogosto preverjati (npr. enkrat mesečno), ob že ustaljenem odmerjanju pa vsake 3 – 4 mesece.

- *Pri otrocih do 12. leta starosti* je treba CYSTAGON odmerjati na podlagi telesne površine ( $\text{g/m}^2/\text{dan}$ ). Priporočeni odmerek je  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dan}$  proste baze, porazdeljeno v 4 odmerke na dan.
- *Pri bolnikih starejših od 12 let in telesno maso nad 50 kg* znaša priporočeni odmerek CYSTAGONa  $2 \text{ g/dan}$ , porazdeljeno v 4 odmerke na dan.

Začetni odmerki znašajo  $1/4$  do  $1/6$  pričakovanega vzdrževalnega odmerka, povečujejo pa se postopoma skozi 4 do 6 tednov, da ne bi prišlo do neprenašanja. Odmerek je treba povečati, če je prenašanje primerno dobro in koncentracija cistina v levkocitih vztraja pri vrednosti  $> 1 \text{ nmol hemicistina/mg beljakovin}$ . Maksimalni odmerek CYSTAGONa v kliničnih študijah je znašal  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ .

Uporabe odmerkov, večjih od  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ , ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).

Toleranca prebavil za cisteamin se izboljša, če bolnik zdravilo jemlje neposredno po jedi ali med jedjo.

Pri otrocih do 6. leta starosti, pri katerih obstaja nevarnost aspiracije, je treba trde kapsule odpreti in vsebino stresti na obrok pripravljene hrane. Po izkušnjah sodeč so mleko, krompir in druge jedi na

osnovi škroba primerni za mešanje s praškom. Odsvetujejo pa uporabo kislih pijač, npr. pomarančnega soka, ker se slabo mešajo s praškom, ki lahko zato precipitira.

*Bolniki na dializi ali po presaditvi ledvic:*

Občasne izkušnje kažejo, da bolniki na dializi slabše prenašajo nekatere oblike cisteamina (t.j., nekatere oblike pri njih povzročajo več neželenih učinkov kot druge). Pri teh bolnikih je priporočljivo še bolj skrbno spremljati koncentracijo cistina v levkocitih.

*Bolniki z oslavljenim delovanjem jeter:*

Prilagajanje odmerka običajno ni potrebno; kljub temu pa je treba nadzorovati koncentracijo cistina v levkocitih.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba CYSTAGONa med dojenjem je kontraindicirana. CYSTAGON se ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti pa ne v prvem trimesečju, razen če to ni absolutno nujno (glejte poglavje 4.6 ter poglavje 5.3), ker se je pri živalih izkazal kot teratogen.

CYSTAGON je kontraindiciran pri bolnikih, ki so razvili preobčutljivost za penicilamin.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za doseglo maksimalnega učinka je treba zdravljenje s CYSTAGONom uvesti takoj po potrditvi diagnoze nefropatske cistinoze.

Diagnozo nefropatske cistinoze je treba ugotavljati ob upoštevanju kliničnih znakov kot tudi s pomočjo biokemičnih preiskav (merjenje cistina v levkocitih).

Pri otrocih, zdravljenih z velikimi odmerki različnih pripravkov cisteamina (cisteaminijev klorhidrat ali cistamin ali cisteaminijev bitartrat), večinoma večjimi od največjega odmerka 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, so poročali o primerih Ehlers-Danlosovemu podobnega sindroma in vaskularnih motnjah na komolcih. Te kožne lezije so bile povezane z vaskularno proliferacijo, kožnimi strijami in lezijami kosti. Zato priporočajo redno spremljanje kože in po potrebi rentgensko slikanje kosti. Bolniku ali staršem je treba priporočiti tudi samopregledovanje kože. Če se pojavijo kakšne podobne nenormalnosti kože ali kosti, priporočamo, da zmanjšate odmerek zdravila CYSTAGON. Uporabe odmerkov, večjih od 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, ne priporočajo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Priporočljivo je redno kontroliranje krvne slike.

Ni dokazano, da bi peroralna aplikacija cisteamina preprečevala nalaganje cistinskih kristalov v očesu. Kadar se v ta namen uporablja raztopina cisteamina za oči, je zato treba s to terapijo nadaljevati.

V nasprotju s fosfocisteaminom CYSTAGON ne vsebuje fosfata. Večina bolnikov bo že prejemale fosfatne dodatke in bo zato morda potrebno ob nadomestitvi fosfocisteamina s CYSTAGONom njihovo odmerjanje ustrezno spremeniti.

Otrokom, mlajšim od 6 let, ne smete dajati celih trdih kapsul CYSTAGONa zaradi tveganja aspiracije (glejte poglavje 4.2).

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

CYSTAGON se lahko daje skupaj s terapijo za nadomeščanje elektrolitov in mineralov, ki je potrebna za obvladovanje Fanconijevega sindroma, kot tudi z vitaminom D in ščitničnimi hormoni. Pri

nekaterih bolnikih sta bila sočasno uporabljena indometacin in CYSTAGON. V primeru bolnikov s presajenimi ledvicami so se skupaj s cisteaminom uporabljala tudi zdravila za preprečevanje zavrnitvene reakcije.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi cisteaminijevega bitartrata pri nosečnicah. V študijah na živalih je bila ugotovljena reproduktivna toksičnost vključno s teratogenezo (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka pa ni znano. Vpliv nezdravljene cistinoze na nosečnost tudi ni znan.

Torej se CYSTAGON ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti pa ne v prvem trimesečju, razen če to ni absolutno nujno.

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje, bolnico pa seznaniti z možnim tveganjem teratogenosti cisteamina.

##### Dojenje

Ni znano, če se CYSTAGON izloča v materino mleko. Vendar pa je - glede na rezultate študij na živalih pri doječih materah in novorojenih mladičih (glejte poglavje 5.3) – dojenje pri ženskah, ki jemljejo CYSTAGON, kontraindicirano.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

CYSTAGON ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

CYSTAGON lahko povzroča zaspanost. Ob uvedbi terapije se bolniki ne bi smeli ukvarjati s potencialno nevarnimi dejavnostmi, vse dokler ni pojasnjen učinek, ki ga ima zdravilo na posameznega bolnika.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pri približno 35 % bolnikov lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov. Ti običajno prizadenejo prebavni trakt in osrednji živčni sistem. Kadar se ti učinki pojavijo ob uvedbi zdravljenja s cisteaminom, lahko začasna prekinitve in ponovno postopno uvajanje terapije učinkovito izboljša toleranco.

V nadaljevanju so navedeni do sedaj opaženi neželeni učinki glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ); pogosto ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in občasno ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preiskave	<i>Pogosto:</i> nenormalni jetrni funkcijski testi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Občasno:</i> levkopenija
Bolezni živčevja	<i>Pogosto:</i> glavobol, encefalopatija <i>Občasno:</i> zaspanost, krči
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosto:</i> bruhanje, slabost, driska <i>Pogosto:</i> bolečine v trebuhu, ustni zadah, dispepsija, gastroenteritis <i>Občasno:</i> gastrointestinalne razjede
Bolezni sečil	<i>Občasno:</i> nefrotski sindrom
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosto:</i> nenormalen vonj kože, izpuščaji <i>Občasno:</i> spremembe barve las, kožne strije, nežna koža, ki se zlahka poškoduje (moluskoidni

	pseudotumor na komolcih)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasno:</i> hiperekstenzija sklepov, bolečine v spodnjih udih, genu valgum, osteopenija, kompresijska fraktura, skolioza
Presnovne in prehranske motnje	<i>Zelo pogosto:</i> anoreksija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosto:</i> letargija, pireksija <i>Pogosto:</i> oslabeledost
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasno:</i> anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje	<i>Občasno:</i> živčnost, halucinacije

V 6 mesecih od začetka terapije poročajo o primerih nefrotskega sindroma, kjer je po ukinitvi terapije prišlo do progresivnega izboljšanja. S histološko preiskavo sta bila v nekaj primerih ugotovljena glomerulonefritis presajene ledvice in preobčutljivostni intersticijski nefritis.

Pri otrocih, kronično zdravljenih z velikimi odmerki različnih pripravkov cisteamina (cisteaminijev klorhidrat ali cistamin ali cisteaminijev bitartrat), večinoma večjimi od največjega odmerka 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, so poročali o primerih Ehlers-Danlosovemu podobnega sindroma in vaskularnih motnjah na komolcih.

V nekaterih primerih so bile te kožne lezije povezane z vaskularno proliferacijo, kožnimi strijami in lezijami kosti, ki so jih najprej opazili pri rentgenskem slikanju. Kostne bolezni, o katerih so poročali, so bile genu valgum, bolečine v spodnjih udih in hiperekstenzija sklepov, osteopenija, kompresijske frakture in skolioza.

V nekaj primerih, pri katerih so opravili histopatološko preiskavo kože, so rezultati kazali na angioendoteliomatozo.

En bolnik je pozneje umrl zaradi akutne možganske ishemije z izrazito vaskulopatijo.

Pri nekaterih bolnikih so kožne lezije na komolcih po zmanjšanju odmerka zdravila CYSTAGON regredirale.

Postulirali so cisteaminski mehanizem delovanja z oviranjem nastajanja prečnih vezi med kolagenskimi vlakni (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cisteamina lahko povzroči progresivno letargijo.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uvesti ustrezno respiratorno in kardiovaskularno podporno zdravljenje. Specifično protisredstvo ni znano. Ni znano, če se cisteamin odstrani s hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AA04.

Pri normalnih osebah, je koncentracija cistina v levkocitih  $< 0,2$ , pri osebah, heterozigotnih za cistinozo, pa običajno nižja od 1 nmol hemicistina/mg beljakovin. Osebe z nefropatsko cistinozo imajo vrednosti cistina v levkocitih višje od 2 nmol hemicistina/mg beljakovin.

Cisteamin v reakciji s cistinom tvori mešani disulfid cisteamina in cisteina ter cistein. Mešani disulfid se nato prenaša iz lizosomov preko intaktnega sistema za transport lizina. Zmanjšanje koncentracije cistina v levkocitih je sorazmerno s plazemskimi koncentracijami cisteamina v šestih urah po aplikaciji CYSTAGONa.

Koncentracija cistina v levkocitih doseže svojo najnižjo vrednost (povprečje ( $\pm$  sd):  $1,8 \pm 0,8$  h) malo kasneje, kot je dosežena najvišja koncentracija cisteamina v plazmi (povprečje ( $\pm$  sd):  $1,4 \pm 0,4$  h), in se vrne na izhodiščno vrednost, ko se 6 ur po aplikaciji zniža koncentracija cisteamina v plazmi. V eni od kliničnih študij so bile izhodiščne vrednosti cistina v levkocitih 3,73 (razpon 0,13 – 19,8) nmol hemicistina/mg beljakovin, z odmerki cisteamina med 1,3 – 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan pa so uspeli ohraniti koncentracijo približno 1 nmol hemicistina/mg beljakovin.

V eni od zgodnejših študij je bilo 94 otrok z nefropatsko cistinozo zdravljenih z naraščajočimi odmerki cisteamina, da bi dosegli padeč koncentracije cistina v levkocitih pod vrednost 2 nmol hemicistina/mg beljakovin 5 do 6 ur po odmerku, dobljene rezultate pa so primerjali z arhivsko kontrolno skupino 17 otrok, ki so prejeli placebo. Glavna merila učinkovitosti so bila: serumski kreatinin, izračunani očistek kreatinina in rast (višina). Povprečna vrednost cistina v levkocitih, ki so jo dosegli med zdravljenjem, je znašala  $1,7 \pm 0,2$  nmol hemicistina/mg beljakovin. Pri bolnikih, ki so prejeli cisteamin, je bila glomerularna funkcija ves čas ohranjena. Nasprotno pa se je pri bolnikih, ki so prejeli placebo, serumski kreatinin začel postopno zviševati. Zdravljeni bolniki so v primerjavi z nezdravljenimi še naprej rasli. Vendar pa se hitrost rasti ni povečala do te mere, da bi bolniki uspeli dohiteti za svojo starost primerne vrednosti. Zdravljenje ni prizadelo tubularne funkcije ledvic. Dve drugi študiji sta dali podobne rezultate.

V vseh študijah je bil odgovor bolnikov boljši, kadar se je zdravljenje začelo v zgodnji starosti, ob ustrezno dobrem delovanju ledvic.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enkratnem peroralnem odmerku cisteaminijevega bitartrata, ki ustreza 1,05 g proste baze cisteamina, je pri zdravih prostovoljcih povprečni ( $\pm$  sd) čas do dosežene najvišje koncentracije 1,4 ( $\pm$  0,5) h, najvišja plazemska koncentracija pa znaša 4,0 ( $\pm$  1,0)  $\mu$ g/ml. Po odmerku v razponu od 225 do 550 mg so pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja te vrednosti 1,4 ( $\pm$  0,4) h in 2,6 ( $\pm$  0,9)  $\mu$ g/ml.

Cisteaminijev bitartrat (CYSTAGON) je bioekvivalenten cisteaminijevemu kloridu in fosfocisteaminu.

In vitro vezava cisteamina na plazemske proteine, pretežno na albumin, ni odvisna od koncentracije zdravila v plazmi v terapevtskem razponu, s povprečno vrednostjo ( $\pm$  sd) 54,1 % ( $\pm$  1,5). Vezava na plazemske proteine pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja je podobna: 53,1 % ( $\pm$  3,6) in 51,1 % ( $\pm$  4,5) 1,5 in 6 ur po odmerku.

V 24-urni farmakokinetični študiji pri 24 zdravih prostovoljcih je bila povprečna ( $\pm$  sd) končna razpolovna doba izločanja 4,8 ( $\pm$  1,8) h.

Pri 4 bolnikih se je izločanje cisteamina v nespremenjeni obliki gibalo med 0,3 % in 1,7 % celotnega dnevnega odmerka; večina cisteamina se izloča v obliki sulfata.

Zelo omejeni podatki kažejo, da se farmakokinetični parametri za cisteamin pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ne morejo bistveno spreminjati. Ni na razpolago podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Opravljene so bile študije genotoksičnosti: Čeprav v objavljenih študijah cisteamina poročajo o pojavu kromosomskih aberacij pri gojenih vrstah eukariotskih celic, v posebnih študijah s cisteaminijevim bitartratom Amesov test ni potrdil mutagenega učinka, enako kot tudi test mikrojedr pri miših ni potrdil klastogenosti.

Študije reprodukcije so pokazale embriofetotoksične učinke (resorpcije in poimplantacijske izgube) pri podganah v odmerku 100 mg/kg/dan in pri kuncih, ki so dobivali cisteamin, v odmerku 50 mg/kg/dan. Teratogeni učinki so opisani pri podganah, ki so dobivale cisteamin v odmerkih 100 mg/kg/dan v obdobju organogeneze.

To odgovarja pri podganah 0,6 g/m<sup>2</sup>/dan, kar je manj kot polovica priporočanega kliničnega vzdrževalnega odmerka cisteamina, tj. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dan. Zmanjšanje fertilitnosti pri podganah so opazili pri 375 mg/kg/dan, tj. pri odmerku, pri katerem je prišlo do zastoja v porastu telesne mase. Pri tem odmerku se je zmanjšal tudi prirastek telesne mase in preživetje mladičev v obdobju laktacije. Visoki odmerki cisteamina zmanjšujejo sposobnost samic, da v obdobju laktacije prehranjujejo svoje mladiče. Enkratni odmerki zdravila pri živalih zavirajo izločanje prolaktina. Prejemanje cisteamina je pri novorojenih podganah povzročilo nastanek sive mreže.

Visoki odmerki cisteamina, bodisi peroralni ali parenteralni, povzročajo razjede na dvanajstniku pri podganah in miših, ne pa tudi pri opicah. Eksperimentalno dajanje zdravila je pri mnogih vrstah živali povzročilo znižanje vrednosti somatostatina. Posledice tega za klinično uporabo zdravila niso znane.

Študij kancerogenosti CYSTAGONa niso izvajali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:  
mikrokristalna celuloza  
predgelirani škrob  
magnezijev stearat/natrijev lavrilsulfat  
koloidni silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
Ovoj kapsule:  
želatina  
titanov dioksid,

črnilo na trdi kapsuli, ki vsebuje E172.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo po 100 ali 500 trdih kapsul. V plastenki je še sušilno sredstvo, ki vsebuje aktivno oglje in zrnca silicijevega dioksida.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/97/039/001 (100 trdih kapsul v plastenki), EU/1/97/039/002 (500 trdih kapsul v plastenki).

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23. junij 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. IME ZDRAVILA

CYSTAGON 150 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele, neprosojne trde kapsule z oznako CYSTAGON 150 na spodnjem delu in RECORDATI RARE DISEASES na zgornjem delu.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

CYSTAGON je indiciran za zdravljenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin zmanjšuje nabiranje cistina v nekaterih celicah (npr. levkocitih, mišičnih in jetrnih celicah) pri bolnikih s cistinozo in, če se zdravljenje začne dovolj zgodaj, zavira nastanek ledvične odpovedi.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s CYSTAGONom se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistinoze.

Cilj zdravljenja je vzdrževati koncentracijo cistina v levkocitih pod vrednostjo 1 nmol hemicistina/mg beljakovin. Zaradi prilagajanja odmerka je zato treba spremljati koncentracijo cistina v belih krvničkah – levkocitih (L). Koncentracijo v L je treba določati 5 do 6 ur po odmerjanju ter jo v začetnem obdobju zdravljenja pogosto preverjati (npr. enkrat mesečno), ob že ustaljenem odmerjanju pa vsake 3 – 4 mesece.

- *Pri otrocih do 12. leta starosti* je treba CYSTAGON odmerjati na podlagi telesne površine ( $\text{g/m}^2/\text{dan}$ ). Priporočeni odmerek je  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dan}$  proste baze, porazdeljen v 4 odmerke na dan.
- *Pri bolnikih, starejših od 12 let, in s telesno maso nad 50 kg* znaša priporočeni odmerek CYSTAGONa  $2 \text{ g/dan}$ , porazdeljen v 4 odmerke na dan.

Začetni odmerki znašajo  $1/4$  do  $1/6$  pričakovanega vzdrževalnega odmerka, povečujejo pa se postopoma skozi 4 do 6 tednov, da ne bi prišlo do neprenašanja. Odmerek je treba povečati, če je prenašanje primerno dobro in koncentracija cistina v levkocitih vztraja pri vrednosti  $> 1 \text{ nmol hemicistina/mg beljakovin}$ . Maksimalni odmerek CYSTAGONa v kliničnih študijah je znašal  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ .

Uporabe odmerkov, večjih od  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ , ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).

Toleranca prebavil za cisteamin se izboljša, če bolnik zdravilo jemlje neposredno po jedi ali med jedjo.

Pri otrocih do 6. leta starosti, pri katerih obstaja nevarnost aspiracije, je treba trde kapsule odpreti in vsebino stresti na obrok pripravljene hrane. Po izkušnjah sodeč so mleko, krompir in druge jedi na osnovi škroba primerni za mešanje s praškom. Odsvetujejo pa uporabo kislih pijač, npr. pomarančnega soka, ker se slabo mešajo s praškom, ki lahko zato precipitira.

*Bolniki na dializi ali po presaditvi ledvic:*

Občasne izkušnje kažejo, da bolniki na dializi slabše prenašajo nekatere oblike cisteamina (t.j., nekatere oblike pri njih povzročajo več neželenih učinkov kot druge). Pri teh bolnikih je priporočljivo še bolj skrbno spremljati koncentracijo cistina v levkocitih.

*Bolniki z oslABLJENIM delovanjem jeter:*

Prilagajanje odmerka običajno ni potrebno; kljub temu pa je treba nadzorovati koncentracijo cistina v levkocitih.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Uporaba CYSTAGONa med dojenjem je kontraindicirana. CYSTAGON se ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti pa ne v prvem trimesečju, razen če to ni absolutno nujno (glejte poglavje 4.6 ter poglavje 5.3), ker se je pri živalih izkazal kot teratogen.

CYSTAGON je kontraindiciran pri bolnikih, ki so razvili preobčutljivost za penicilamin.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za doseg maksimalnega učinka je treba zdravljenje s CYSTAGONom uvesti takoj po potrditvi diagnoze nefropatske cistinoze.

Diagnozo nefropatske cistinoze je treba ugotavljati ob upoštevanju kliničnih znakov kot tudi s pomočjo biokemičnih preiskav (merjenje cistina v levkocitih).

Pri otrocih, zdravljenih z velikimi odmerki različnih pripravkov cisteamina (cisteaminijev klorhidrat ali cistamin ali cisteaminijev bitartrat), večinoma večjimi od največjega odmerka 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, so poročali o primerih Ehlers-Danlosovemu podobnega sindroma in vaskularnih motnjah na komolcih. Te kožne lezije so bile povezane z vaskularno proliferacijo, kožnimi strijami in lezijami kosti. Zato priporočajo redno spremljanje kože in po potrebi rentgensko slikanje kosti. Bolniku ali staršem je treba priporočiti tudi samopregledovanje kože. Če se pojavijo kakšne podobne nenormalnosti kože ali kosti, priporočamo, da zmanjšate odmerek zdravila CYSTAGON. Uporabe odmerkov, večjih od 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, ne priporočajo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Priporočljivo je redno kontroliranje krvne slike.

Ni dokazano, da bi peroralna aplikacija cisteamina preprečevala nalaganje cistinskih kristalov v očesu. Kadar se v ta namen uporablja raztopina cisteamina za oči, je zato treba s to terapijo nadaljevati.

V nasprotju s fosfocisteaminom CYSTAGON ne vsebuje fosfata. Večina bolnikov bo že prejemale fosfatne dodatke in bo zato morda potrebno ob nadomestitvi fosfocisteamina s CYSTAGONom njihovo odmerjanje ustrezno spremeniti.

Otrokom, mlajšim od 6 let, ne smete dajati celih trdih kapsul CYSTAGONa zaradi tveganja aspiracije (glejte poglavje 4.2).

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

CYSTAGON se lahko daje skupaj s terapijo za nadomeščanje elektrolitov in mineralov, ki je potrebna za obvladovanje Fanconijevega sindroma, kot tudi z vitaminom D in ščitničnimi hormoni. Pri nekaterih bolnikih sta bila sočasno uporabljena indometacin in CYSTAGON. V primeru bolnikov s

presajenimi ledvicami so se skupaj s cisteaminom uporabljala tudi zdravila za preprečevanje zavrnitvene reakcije.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi cisteaminijevega bitartrata pri nosečnicah. V študijah na živalih je bila ugotovljena reproduktivna toksičnost vključno s teratogenezo (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka pa ni znano. Vpliv nezdravljene cistinoze na nosečnost tudi ni znan.

Torej se CYSTAGON ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti pa ne v prvem trimesečju, razen če to ni absolutno nujno.

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje, bolnico pa seznaniti z možnim tveganjem teratogenosti cisteamina.

##### Dojenje

Ni znano, če se CYSTAGON izloča v materino mleko. Vendar pa je - glede na rezultate študij na živalih pri doječih materah in novorojenih mladičih (glejte poglavje 5.3) – dojenje pri ženskah, ki jemljejo CYSTAGON, kontraindicirano.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

CYSTAGON ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

CYSTAGON lahko povzroča zaspanost. Ob uvedbi terapije se bolniki ne bi smeli ukvarjati s potencialno nevarnimi dejavnostmi, vse dokler ni pojasnjen učinek, ki ga ima zdravilo na posameznega bolnika.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pri približno 35 % bolnikov lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov. Ti običajno prizadenejo prebavni trakt in osrednji živčni sistem. Kadar se ti učinki pojavijo ob uvedbi zdravljenja s cisteaminom, lahko začasna prekinitve in ponovno postopno uvajanje terapije učinkovito izboljša toleranco.

V nadaljevanju so navedeni do sedaj opaženi neželeni učinki glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ); pogosto ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in občasno ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preiskave	<i>Pogosto</i> : nenormalni jetrni funkcijski testi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Občasno</i> : levkopenija
Bolezni živčevja	<i>Pogosto</i> : glavobol, encefalopatija <i>Občasno</i> : zaspanost, krči
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosto</i> : bruhanje, slabost, driska <i>Pogosto</i> : bolečine v trebuhu, ustni zadah, dispepsija, gastroenteritis <i>Občasno</i> : gastrointestinalne razjede
Bolezni sečil	<i>Občasno</i> : nefrotski sindrom
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosto</i> : nenormalen vonj kože, izpuščaji <i>Občasno</i> : spremembe barve las, kožne strije, nežna koža, ki se zlahka poškoduje (moluskoidni psevdotumor na komolcih)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasno:</i> hiperekstenzija sklepov, bolečine v spodnjih udih, genu valgum, osteopenija, kompresijska fraktura, skolioza
Presnovne in prehranske motnje	<i>Zelo pogosto:</i> anoreksija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosto:</i> letargija, pireksija <i>Pogosto:</i> oslabelost
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasno:</i> anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje	<i>Občasno:</i> živčnost, halucinacije

V 6 mesecih od začetka terapije poročajo o primerih nefrotskega sindroma, kjer je po ukinitvi terapije prišlo do progresivnega izboljšanja. S histološko preiskavo sta bila v nekaj primerih ugotovljena glomerulonefritis presajene ledvice in preobčutljivostni intersticijski nefritis.

Pri otrocih, kronično zdravljenih z velikimi odmerki različnih pripravkov cisteamina (cisteaminijev klorhidrat ali cistamin ali cisteaminijev bitartrat), večinoma večjimi od največjega odmerka 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan, so poročali o primerih Ehlers-Danlosovemu podobnega sindroma in vaskularnih motnjah na komolcih.

V nekaterih primerih so bile te kožne lezije povezane z vaskularno proliferacijo, kožnimi strijami in lezijami kosti, ki so jih najprej opazili pri rentgenskem slikanju. Kostne bolezni, o katerih so poročali, so bile genu valgum, bolečine v spodnjih udih in hiperekstenzija sklepov, osteopenija, kompresijske frakture in skolioza.

V nekaj primerih, pri katerih so opravili histopatološko preiskavo kože, so rezultati kazali na angioendoteliomatozo.

En bolnik je pozneje umrl zaradi akutne možganske ishemije z izrazito vaskulopatijo.

Pri nekaterih bolnikih so kožne lezije na komolcih po zmanjšanju odmerka zdravila CYSTAGON regredirale.

Postulirali so cisteaminski mehanizem delovanja z oviranjem nastajanja prečnih vezi med kolagenskimi vlakni (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cisteamina lahko povzroči progresivno letargijo.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uvesti ustrezno respiratorno in kardiovaskularno podporno zdravljenje. Specifično protisredstvo ni znano. Ni znano, če se cisteamin odstrani s hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AA04.

Pri normalnih osebah je koncentracija cistina v levkocitih  $< 0,2$ , pri osebah, heterozigotnih za cistinozo, pa običajno nižja od 1 nmol hemicistina/mg beljakovin. Osebe z nefropatsko cistinozo imajo vrednosti cistina v levkocitih višje od 2 nmol hemicistina/mg beljakovin.

Cisteamin v reakciji s cistinom tvori mešani disulfid cisteamina in cisteina ter cistein. Mešani disulfid se nato prenaša iz lizosomov preko intaktnega sistema za transport lizina. Zmanjšanje koncentracije cistina v levkocitih je sorazmerno s plazemskimi koncentracijami cisteamina v šestih urah po aplikaciji CYSTAGONa.

Koncentracija cistina v levkocitih doseže svojo najnižjo vrednost (povprečje ( $\pm$  sd):  $1,8 \pm 0,8$  h) malo kasneje, kot je dosežena najvišja koncentracija cisteamina v plazmi (povprečje ( $\pm$  sd):  $1,4 \pm 0,4$  h), in se vrne na izhodiščno vrednost, ko se 6 ur po aplikaciji zniža koncentracija cisteamina v plazmi.

V eni od kliničnih študij so bile izhodiščne vrednosti cistina v levkocitih 3,73 (razpon 0,13 – 19,8) nmol hemicistina/mg beljakovin, z odmerki cisteamina med 1,3 – 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan pa so uspeli ohraniti koncentracijo približno 1 nmol hemicistina/mg beljakovin.

V eni od zgodnejših študij je bilo 94 otrok z nefropatsko cistinozo zdravljenih z naraščajočimi odmerki cisteamina, da bi dosegli padeč koncentracije cistina v levkocitih pod vrednost 2 nmol hemicistina/mg beljakovin 5 do 6 ur po odmerku, dobljene rezultate pa so primerjali z arhivsko kontrolno skupino 17 otrok, ki so prejeli placebo. Glavna merila učinkovitosti so bila: serumski kreatinin, izračunani očistek kreatinina in rast (višina). Povprečna vrednost cistina v levkocitih, ki so jo dosegli med zdravljenjem, je znašala  $1,7 \pm 0,2$  nmol hemicistina/mg beljakovin. Pri bolnikih, ki so prejeli cisteamin, je bila glomerularna funkcija ves čas ohranjena. Nasprotno pa se je pri bolnikih, ki so prejeli placebo, serumski kreatinin začel postopno zviševati. Zdravljeni bolniki so v primerjavi z nezdravljenimi še naprej rasli. Vendar pa se hitrost rasti ni povečala do te mere, da bi bolniki uspeli dohiteti za svojo starost primerne vrednosti. Zdravljenje ni prizadelo tubularne funkcije ledvic. Dve drugi študiji sta dali podobne rezultate.

V vseh študijah je bil odgovor bolnikov boljši, kadar se je zdravljenje začelo v zgodnji starosti, ob ustrezno dobrem delovanju ledvic.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enkratnem peroralnem odmerku cisteaminijevega bitartrata, ki ustreza 1,05 g proste baze cisteamina, je pri zdravih prostovoljcih povprečen ( $\pm$  sd) čas do dosežene najvišje koncentracije  $1,4 (\pm 0,5)$  h, najvišja plazemska koncentracija pa znaša  $4,0 (\pm 1,0)$   $\mu$ g/ml. Po odmerku v razponu od 225 do 550 mg so pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja te vrednosti  $1,4 (\pm 0,4)$  h in  $2,6 (\pm 0,9)$   $\mu$ g/ml.

Cisteaminijev bitartrat (CYSTAGON) je bioekvivalenten cisteaminijevemu kloridu in fosfocisteaminu.

In vitro vezava cisteamina na plazemske proteine, pretežno na albumin, ni odvisna od koncentracije zdravila v plazmi v terapevtskem razponu, s povprečno vrednostjo ( $\pm$  sd)  $54,1 \% (\pm 1,5)$ . Vezava na plazemske proteine pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja je podobna:  $53,1 \% (\pm 3,6)$  in  $51,1 \% (\pm 4,5)$  1,5 in 6 ur po odmerku.

V 24-urni farmakokinetični študiji pri 24 zdravih prostovoljcih je bila povprečna ( $\pm$  sd) končna razpolovna doba izločanja  $4,8 (\pm 1,8)$  h.

Pri 4 bolnikih se je izločanje cisteamina v nespremenjeni obliki gibalo med 0,3 % in 1,7 % celotnega dnevnega odmerka; večina cisteamina se izloča v obliki sulfata.

Zelo omejeni podatki kažejo, da se farmakokinetični parametri za cisteamin pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ne morejo bistveno spreminjati. Ni na razpolago podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Opravljene so bile študije genotoksičnosti: Čeprav v objavljenih študijah cisteamina poročajo o pojavu kromosomskih aberacij pri gojenih vrstah eukariotskih celic, v posebnih študijah z cisteaminijevim bitartratom Amesov test ni potrdil mutagenega učinka, enako kot tudi test mikroejder pri miših ni potrdil klastogenosti.

Študije reprodukcije so pokazale embriofetotoksične učinke (resorpcije in poimplantacijske izgube) pri podganah v odmerku 100 mg/kg/dan in pri kuncih, ki so dobivali cisteamin, v odmerku 50 mg/kg/dan. Teratogeni učinki so opisani pri podganah, ki so dobivale cisteamin v odmerkih 100 mg/kg/dan v obdobju organogeneze.

To odgovarja pri podganah 0,6 g/m<sup>2</sup>/dan, kar je manj kot polovica priporočanega kliničnega vzdrževalnega odmerka cisteamina, tj. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dan. Zmanjšanje fertilitnosti pri podganah so opazili pri 375 mg/kg/dan, tj. pri odmerku, pri katerem je prišlo do zastoja v porastu telesne mase. Pri tem odmerku se je zmanjšal tudi prirastek telesne mase in preživetje mladičev v obdobju laktacije. Visoki odmerki cisteamina zmanjšujejo sposobnost samic, da v obdobju laktacije prehranjujejo svoje mladiče. Enkratni odmerki zdravila pri živalih zavirajo izločanje prolaktina. Prejemanje cisteamina je pri novorojenih podganah povzročilo nastanek sive mreže.

Visoki odmerki cisteamina, bodisi peroralni ali parenteralni, povzročajo razjede na dvanajstniku pri podganah in miših, ne pa tudi pri opicah. Eksperimentalno dajanje zdravila je pri mnogih vrstah živali povzročilo znižanje vrednosti somatostatina. Posledice tega za klinično uporabo zdravila niso znane.

Študij kancerogenosti CYSTAGONa niso izvajali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:  
mikrokristalna celuloza  
predgelirani škrob  
magnezijev stearat/natrijev lavrilsulfat  
koloidni silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
Ovoj kapsule:  
želatina  
titanov dioksid,

črnilo na trdi kapsuli, ki vsebuje E172.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo po 100 ali 500 trdih kapsul. V plastenki je še sušilno sredstvo, ki vsebuje aktivno oglje in zrnca silicijevega dioksida.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

#### **8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/97/039/003 (100 trdih kapsul v plastenki), EU/1/97/039/004 (500 trdih kapsul v plastenki).

#### **9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23. junij 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2007

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA KARTONSKA OVOJNINA CYSTAGON 50 mg x 100 trdih kapsul**  
**ZUNANJA KARTONSKA OVOJNINA CYSTAGON 50 mg x 500 trdih kapsul**

**1. IME ZDRAVILA**

CYSTAGON 50 mg trde kapsule  
cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul (v platenki s sušilnim sredstvom)  
500 trdih kapsul (v platenki s sušilnim sredstvom)

**5. POSTOPEK IN POT(D) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v platenki.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILK(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/1/97/039/001 – 100 trdih kapsul  
EU/1/97/039/002 – 500 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska številka

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cystagon 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA KARTONSKA OVOJNINA CYSTAGON 150 mg x 100 trdih kapsul**  
**ZUNANJA KARTONSKA OVOJNINA CYSTAGON 150 mg x 500 trdih kapsul**

**1. IME ZDRAVILA**

CYSTAGON 150 mg trde kapsule  
cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul (v platenki s sušilnim sredstvom)  
500 trdih kapsul (v platenki s sušilnim sredstvom)

**5. POSTOPEK IN POT(D) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v platenki.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/97/039/003 – 100 trdih kapsul  
EU/1/97/039/004 – 500 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {števila}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cystagon 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI CYSTAGON 50 mg x 100 trdih kapsul**  
**NALEPKA NA PLASTENKI CYSTAGON 50 mg x 500 trdih kapsul**

**1. IME ZDRAVILA**

CYSTAGON 50 mg trde kapsule  
cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul (v plastenki s sušilnim sredstvom)  
500 trdih kapsul (v plastenki s sušilnim sredstvom)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/97/039/001 – 100 trdih kapsul  
EU/1/97/039/002 – 500 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska številka {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI CYSTAGON 150 mg x 100 trdih kapsul**  
**NALEPKA NA PLASTENKI CYSTAGON 150 mg x 500 trdih kapsul**

**1. IME ZDRAVILA**

CYSTAGON 150 mg trde kapsule  
cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul (v plastenki s sušilnim sredstvom)  
500 trdih kapsul (v plastenki s sušilnim sredstvom)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/97/039/003 – 100 trdih kapsul  
EU/1/97/039/004 – 500 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številk}

**14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **CYSTAGON 50 mg trde kapsule** **CYSTAGON 150 mg trde kapsule** cisteaminijev bitartrat (merkaptaminijev bitartrat)

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CYSTAGON in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CYSTAGON
3. Kako uporabljati zdravilo CYSTAGON
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CYSTAGON
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo CYSTAGON in za kaj ga uporabljamo**

Cistinoza je presnovna bolezen, ki se imenuje 'nefropatska cistinoza' in za katero je značilno nenormalno kopičenje aminokislina cistina v različnih telesnih organih, npr. ledvicah, očeh, mišicah, trebušni slinavki in možganih. Kopičenje cistina povzroča ledvično okvaro in izločanje čezmernih količin glukoze, beljakovin in elektrolitov. Prizadetost različnih organov se pokaže v različnih starostih bolnika.

CYSTAGON se predpisuje za zdravljenje te redke dedne bolezni. CYSTAGON je zdravilo, ki reagira s cistinom in tako znižuje njegovo raven znotraj celic.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CYSTAGON**

##### **Ne uporabljajte zdravila CYSTAGON:**

- če ste sami ali če je vaš otrok alergičen na cisteaminijev bitartrat ali penicilamin ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči, to je še posebno pomembno v prvem trimesečju;
- če dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

- Ko vašo bolezen ali bolezen vašega otroka potrdijo z meritvami cistina v levkocitih, se mora zdravljenje z zdravilom CYSTAGON začeti čimprej.
- Pri otrocih, zdravljenih z velikimi odmerki različnih pripravkov cisteamina, so poročali o nekaj primerih kožnih lezij na komolcih, ki so bili podobni trdim bulicam. Te lezije so bile povezane s kožnimi strijami in deformacijami kosti ter ohlapnostjo sklepov. Zdravnik bo mogoče potreboval redne telesne preglede in rentgenske preiskave kože in kosti, da bo lahko kontroliral učinke zdravila. Priporočamo samopregledovanje vaše kože ali kože vašega otroka. Če se pojavijo kakršnekoli nenormalnosti kože ali kosti, prosimo, da nemudoma obvestite svojega zdravnika.
- Mogoče bo zdravnik potreboval redne kontrolne preiskave krvne slike.

- Ni dokazano, da bi CYSTAGON preprečeval kopičenje cistinskih kristalov v očesu. Kadar se v ta namen uporablja raztopina cisteamina za oči, je treba s to terapijo nadaljevati.
- V nasprotju s fosfocisteaminom, ki je druga zdravilna učinkovina, sorodna cisteaminijevemu bitartratu, CYSTAGON ne vsebuje fosfata. Če že prejimate fosfatne dodatke, bo morda potrebno ob nadomestitvi fosfocisteamina z zdravilom CYSTAGON njihovo odmerjanje ustrezno spremeniti.
- Do približno 6. leta starosti otrokom ne smete dajati trdih kapsul, ker obstaja nevarnost, da bi otrok kapsulo aspiriral v pljuča.
- Ne zaužijte vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

### **Druga zdravila in zdravilo CYSTAGON**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Zdravilo CYSTAGON skupaj s hrano in pijačo**

Pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko trde kapsule odprete in vsebino stresete na obrok hrane (npr. mleko, krompir ali močnate jedi) ali primešate nadomestnemu mleku. Ne dodajajte zdravila kislim pijačam, npr. pomarančnemu soku. Za podrobnejša navodila se posvetujte z zdravnikom.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, zdravila CYSTAGON ne smete uporabljati. Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

### **Dojenje**

Zdravila CYSTAGON med dojenjem ne smete uporabljati.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

CYSTAGON lahko povzroča zaspanost. Ob uvedbi terapije se vi ali vaš otrok ne smete ukvarjati s potencialno nevarnimi dejavnostmi, dokler učinki zdravila niso povsem znani.

## **3. Kako uporabljati zdravilo CYSTAGON**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega ali otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek zdravila CYSTAGON, ki ga predpišejo vam ali vašemu otroku, bo odvisen od starosti in telesne teže vas samih ali vašega otroka.

Pri otrocih do 12. leta starosti bo odmerek temeljil na velikosti telesa (površini), običajni odmerek je 1,30 g/m<sup>2</sup> telesne površine na dan.

Pri bolnikih, starejših od 12 let in težjih od 50 kg, je običajni odmerek 2 g/dan.

Običajni odmerek v nobenem primeru ne sme preseči 1,95 g/m<sup>2</sup>/dan.

CYSTAGON se sme dajati oz. jemati le peroralno (z zaužitjem) in to natančno po navodilih vašega ali otrokovega zdravnika. Da bi CYSTAGON deloval pravilno, morate upoštevati naslednje:

- Natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne povečujte ali zmanjšujte količine zdravila brez odobritve svojega zdravnika.
- Do približno 6. leta starosti otrokom ne smete dajati trdih kapsul, ker jih morda ne bodo mogli pogoltniti in se lahko zadušijo. Pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko trde kapsule odprete in vsebino stresete na obrok hrane (npr. mleko, krompir ali močnate jedi) ali primešate nadomestnemu mleku. Ne dodajajte zdravila kislim pijačam, npr. pomarančnemu soku. Za podrobnejša navodila se posvetujte z zdravnikom.
- Vaše ali otrokovo zdravljenje lahko vključuje poleg zdravila CYSTAGON še enega ali več dodatkov za nadomeščanje pomembnih elektrolitov, ki se izgubljajo skozi ledvice. Važno je, da se ti dodatki dajejo oz. jemljejo točno po navodilih. Če ste izpustili več odmerkov dodatkov ali se pojavi oslabeledost ali zaspanost, pokličite zdravnika in ga vprašajte za nasvet.
- Redni pregledi krvi z merjenjem količine cistina v belih krvničkah so potrebni za lažje določanje pravilnega odmerka zdravila CYSTAGON. Vaš ali otrokov zdravnik bo odredil izvajanje krvnih testov. Redni krvni oz. urinski testi za merjenje pomembnih elektrolitov v

telesu so potrebni tudi zato, ker pomagajo vašemu oz. otrokovemu zdravniku pravilno prilagoditi odmerke teh dodatkov.

CYSTAGON je treba jemati 4-krat na dan, vsakih 6 ur, po možnosti takoj po jedi ali med jedjo. Pomembno je jemati odmerke kar se da točno vsakih 6 ur.

Zdravljenje s CYSTAGONom je treba nadaljevati neprekinjeno, tako kot vam je naročil vaš zdravnik.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila CYSTAGON, kot bi smeli:**

Če je prišlo do zaužitja večje količine zdravila od predpisane ali če se pojavi zaspanost, se morate nemudoma obrniti na svojega ali otrokovega zdravnika oz. na urgentni oddelek bolnišnice.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo CYSTAGON:**

Če je bil odmerek zdravila izpuščen, ga je treba vzeti, kakor hitro je to mogoče. Vendar pa, v primeru, da manjka do naslednjega odmerka manj kot dve uri, izpuščeni odmerek preskočite in nadaljujte z jemanjem po ustaljenem urniku. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek!

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

CYSTAGON lahko pri nekaterih ljudeh povzroči, da postanejo zaspani ali manj pozorni kot običajno. Ugotovite, kako vi ali vaš otrok reagira na to zdravilo, preden se lotite česa takega, kar bi ob zmanjšani pozornosti lahko bilo nevarno.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih: zelo pogostih (pojavijo se pri najmanj 1 od 10 bolnikov), pogostih (pojavijo se pri najmanj 1 od 100 bolnikov), občasnih (pojavijo se pri najmanj 1 od 1.000 bolnikov), redkih (pojavijo se pri najmanj 1 od 10.000 bolnikov), zelo redkih (pojavijo se pri najmanj 1 od 100.000 bolnikov).

- Zelo pogosto: bruhanje, slabost, driska, izguba teka, zvišana telesna temperatura in občutek zaspanosti.
- Pogosto: bolečine ali nelagodje v trebuhu, neprijeten zadah iz ust in telesni vonj, kožni izpuščaji, gastroenteritis (prebavne motnje), utrujenost, glavobol, encefalopatija (bolezen možganov) in nenormalni izvidi testov jetrnih funkcij.
- Občasno: kožne strije, kožne lezije (trde bulice na komolcih), ohlapni sklepi, bolečine v spodnjih udih, zlomi kosti, skolioza (deformacija hrbtenice), deformacije in krhkost kosti, sprememba barve las, težke alergijske reakcije, zaspanost, krči, živčnost, halucinacije, padec števila belih krvničk, razjeda prebavnega trakta, ki se kaže kot krvavitev iz prebavil, ter prizadetost ledvic, ki je razvidna iz oteklih okončin in porasta telesne mase.

Ker so nekateri od teh neželenih učinkov resni, se o njihovih opozorilnih znakih posvetujte s svojim ali otrokovim zdravnikom.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte zdravniku ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CYSTAGON**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C, v vsebniku, ki mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CYSTAGON**

- Učinkovina je cisteaminijev bitartrat (merkaptaminijev bitartrat). Ena trda kapsula zdravila CYSTAGON 50 mg vsebuje 50 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata). Ena trda kapsula zdravila CYSTAGON 150 mg vsebuje 150 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob, magnezijev stearat/natrijev lavrilsulfat, koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, ovoj kapsule: želatina, titanov dioksid, črnilo na trdih kapsulah (E172).

### **Izgled zdravila CYSTAGON in vsebina pakiranja**

Trde kapsule

- Cystagon 50 mg: bele, neprosojne trde kapsule z napisom CYSTA 50 na spodnjem delu in RECORDATI RARE DISEASES na zgornjem delu.

Steklenice, ki vsebujejo po 100 ali 500 trdih kapsul. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

- Cystagon 150 mg: bele, neprosojne trde kapsule z napisom CYSTAGON 150 na spodnjem delu in RECORDATI RARE DISEASES na zgornjem delu.

Steklenice, ki vsebujejo po 100 ali 500 trdih kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francija

### **Proizvajalec**

Recordati Rare Diseases

Immeuble 'Le Wilson'

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francija

ali

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Francija



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**Belgique/België/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>