

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cystadane 1 g poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de poudre contient 1 g de bétaine anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale

Poudre cristalline fluide blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement adjuvant de l'homocystinurie, avec déficiences ou anomalies au niveau de :

- la cystathionine bêta-synthase (CBS),
- la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR),
- la cobalamine, cofacteur du métabolisme (cbl).

Cystadane doit être utilisé en complément des autres traitements tels que la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine), l'acide folique et un régime spécifique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cystadane doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients souffrant d'homocystinurie.

Posologie

Enfants et adultes

La dose journalière totale recommandée est de 100 mg/kg/jour répartis en 2 prises quotidiennes. Cependant, la dose peut être augmentée individuellement en fonction des concentrations plasmatiques d'homocystéine et de méthionine. Chez certains patients, des doses supérieures à 200 mg/kg/jour ont été nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation des doses chez les patients présentant un déficit en CBS en raison du risque d'hyperméthioninémie. Les concentrations en méthionine doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience du traitement par la bétaine anhydre chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une stéato-hépatite non alcoolique n'a pas mis en évidence la nécessité d'adapter le schéma posologique de Cystadane.

Mode d'administration

Il convient d'agiter doucement le flacon avant ouverture. Trois cuillères-mesure sont fournies ; elles délivrent 100 mg, 150 mg ou bien 1 g de bétaine anhydre. Il est recommandé de prélever dans le flacon une cuillère-mesure pleine puis d'araser la surface à l'aide d'une surface plane telle que la lame d'un couteau. Cela permet d'obtenir les doses suivantes : 100 mg pour la petite mesure, 150 mg pour la mesure intermédiaire et 1 g de bétaine anhydre pour la grande mesure.

La poudre doit être mélangée à de l'eau, un jus de fruits, du lait, à une préparation pour nourrissons ou à des aliments, jusqu'à complète dissolution et immédiatement avalée après mélange.

Suivi thérapeutique

L'objectif du traitement est de maintenir les concentrations plasmatiques de l'homocystéine totale à un niveau inférieur à 15 µM ou aussi bas que possible. L'équilibre est généralement obtenu en un mois.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas peu fréquents d'œdème cérébral sévère associé à une hyperméthioninémie ont été décrits lors d'un traitement par bétaine anhydre chez des patients présentant un déficit en CBS (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement a entraîné une guérison complète.

- Les concentrations plasmatiques en méthionine doivent être maintenues en dessous de 1000 µM. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques en méthionine au début du traitement puis environ tous les ans ou tous les deux ans par la suite. Si la méthionine dépasse, en particulier, le premier seuil de sécurité de 700 µmol/L, le patient doit être surveillé plus fréquemment et son observance alimentaire doit être vérifiée. Afin de réduire les concentrations en méthionine, une modification du régime alimentaire et une réduction de la dose de Cystadane, ou une interruption temporaire du traitement par Cystadane, doivent être envisagées.
- En cas d'apparition de symptômes d'œdème cérébral, tels que des céphalées matinales avec vomissements et/ou troubles de la vision, les concentrations plasmatiques en méthionine et l'observance du régime doivent être contrôlées et le traitement par Cystadane doit être interrompu.
- Si des symptômes d'œdème cérébral réapparaissent après la réintroduction du traitement, le traitement par la bétaine anhydre doit être arrêté jusqu'à nouvel avis.

Pour diminuer le risque d'interactions médicamenteuses potentielles, il est conseillé d'attendre 30 minutes entre la prise de bétaine anhydre et celle de mélanges d'acides aminés et/ou de médicaments contenant de la vigabatrine ou des analogues du GABA (voir rubrique 4.5).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les données *in vitro* laissent penser que la bétaine anhydre pourrait interagir avec les mélanges d'acides aminés et les médicaments contenant de la vigabatrine ou des analogues du GABA.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la bétaine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun événement indésirable de la bétaine anhydre sur la grossesse ou sur la santé du fœtus / nouveau-né. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée épidémiologique pertinente. Aucune étude de reproduction n'a été effectuée chez l'animal. Pendant la grossesse, l'administration de bétaine anhydre en complément de la pyridoxine, de l'acide folique, d'un anticoagulant et d'un régime, sous surveillance étroite de l'homocystéine plasmatique, serait compatible avec une évolution favorable pour la mère et le fœtus. Toutefois, Cystadane ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la bétaine anhydre est excrétée dans le lait maternel (bien que son précurseur métabolique, la choline, soit retrouvé dans le lait maternel à des concentrations élevées). En l'absence de données, Cystadane doit être administré avec précaution aux femmes qui allaitent.

Fécondité

Aucune donnée disponible.

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

Cystadane n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En général, les effets indésirables observés avec un traitement par bétaine anhydre ne sont pas graves et concernent principalement le système gastro-intestinal. Des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, glossite, nausées, gêne de l'estomac, vomissements et troubles dentaires peuvent survenir de manière peu fréquente.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement est une augmentation de la méthionine sanguine. Une guérison complète a été observée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-après, par classe de systèmes d'organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent : anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent : agitation, irritabilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent : œdème cérébral*
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : diarrhée, glossite, nausées, inconfort gastrique, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : alopecie, urticaire, odeur corporelle désagréable
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : incontinence urinaire
Investigations	Très fréquent : élévation de la méthionine sanguine*

Description de certains effets indésirables

*Des cas peu fréquents d'œdème cérébral sévère et d'hyperméthioninémie ont été décrits chez des patients avec CBS, dans les 2 semaines à 6 mois suivant l'instauration d'un traitement par bétaine anhydre. L'arrêt du traitement a entraîné une guérison complète.

Les symptômes d'œdème cérébral incluent des céphalées matinales avec vomissements et/ou modifications de la vision.

Des élévations importantes des concentrations plasmatiques en méthionine dans un intervalle de 1000 à 3000 μM ont été observées chez ces patients. L'œdème cérébral ayant été également décrit chez les patients souffrant d'hyperméthioninémie, une hypothèse a été émise selon laquelle l'hyperméthioninémie secondaire due à un traitement par bétaine anhydre serait un mécanisme d'action possible.

Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations spécifiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique, code ATC : A16A A06.

Mécanisme d'action

Il a été montré que la bétaine anhydre abaissait les concentrations plasmatiques de l'homocystéine dans les trois types d'homocystinurie, soit un déficit en CBS, un déficit en MTHFR ou une anomalie relative à la cbl. L'ampleur de cet effet était dépendante du degré absolu de l'hyperhomocystéinémie et était plus importante dans les hyperhomocystéinémies graves.

Effets pharmacodynamiques

La bétaine anhydre agit comme donneur de groupe méthyle dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine chez les patients atteints d'homocystinurie. Il en résulte que les concentrations plasmatiques de l'homocystéine devraient diminuer de 20 à 30 % chez ces patients, comparativement aux concentrations prétraitement.

Il a également été montré que la bétaine anhydre augmente les concentrations plasmatiques de la méthionine et de la S-adenosyl méthionine (SAM) chez les patients ayant un déficit en MTHFR et des anomalies liées à la cbl. Chez les patients ayant un déficit en CBS sans restriction alimentaire de méthionine, une accumulation excessive de la méthionine a été observée.

Une supplémentation en bétaine anhydre a montré une amélioration des anomalies métaboliques du liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints d'homocystinurie.

Efficacité et sécurité clinique

Les concentrations plasmatiques élevées de l'homocystéine sont associées à des événements cardiovasculaires tels que thrombose, une ostéoporose, des anomalies du squelette et une luxation du cristallin. Dans les études observationnelles, les médecins traitants ont décrit une amélioration clinique (au niveau cardiovasculaire et du neurodéveloppement) chez environ 75 % des patients sous bétaine anhydre. La plupart de ces patients recevait également d'autres traitements comme la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine) et de l'acide folique avec des réponses biochimiques variables. Dans la plupart des cas, l'ajout de bétaine anhydre a engendré une meilleure réduction de la concentration plasmatique de l'homocystéine. En raison de la nature multiple du traitement (diététique, pharmacologique, d'appoint) chez ces patients, il est possible qu'il puisse y avoir un facteur de surestimation des effets cliniques du traitement par la bétaine anhydre. La détection tardive de l'homocystinurie dans les cas symptomatiques est responsable d'une morbidité résiduelle liée aux lésions irréversibles du tissu conjonctif (ophtalmologique, squelettique) ne pouvant pas être corrigées par un traitement supplémentaire. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de corréler la posologie et l'efficacité clinique. Il n'y a aucun signe d'apparition d'accoutumance.

Dans quelques cas, des concentrations plasmatiques de méthionine accrues ont été associées à un œdème cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La surveillance de la concentration plasmatique de l'homocystéine a démontré que la bétaine anhydre commençait à agir au bout de plusieurs jours et que l'état d'équilibre de la réponse était obtenu en un mois.

Population pédiatrique

Chez les enfants de moins de 10 ans, la posologie efficace habituelle est de 100 mg/kg/jour, répartis en 2 prises quotidiennes ; l'augmentation de la fréquence au-delà de deux prises par jour et/ou de la dose au-dessus de 150 mg/kg/jour n'améliore pas l'effet de diminution du taux d'homocystéine.

La surveillance des concentrations plasmatiques de bétaine ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement car ces concentrations ne correspondent pas directement au flux de la voie cytosolique de la bétaine-homocystéine méthyl transférase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques des patients atteints d'homocystinurie sous supplémentation en bétaine anhydre au long cours sont très similaires à celles obtenues chez les volontaires sains. Ceci démontre que les différences de la cinétique de la bétaine anhydre sont le plus probablement dues à une déficience en bétaine anhydre dans les homocystinuries non traitées et ne sont significatives que lors du traitement initial.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la bétaine anhydre n'a pas été déterminée. Chez des adultes volontaires sains (âgés de 21 à 49 ans), après une dose orale unique de bétaine anhydre (50 mg/kg), l'absorption a été rapide ($t_{\max} = 0,9 \pm 0,3$ heures et $C_{\max} = 0,9 \pm 0,2$ mM). Après administration de doses répétées de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours, la cinétique d'absorption n'a pas changé.

Distribution

La bétaine anhydre a été rapidement distribuée dans un volume relativement important ($V/F = 1,3$ l/kg). Après administration de doses répétées de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours, la demi-vie de distribution a été significativement prolongée (jusqu'à 36 h), signe d'un transport saturable et de processus de redistribution.

Biotransformation

La bétaine anhydre est un donneur de groupement méthyle.

Élimination

Avec une vitesse d'élimination lente (demi-vie moyenne = 14 h, clairance totale moyenne de l'organisme, $CL/F = 84$ ml/h/kg), la clairance rénale est négligeable (5 % de la clairance totale de l'organisme), en supposant une biodisponibilité de 100 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

À fortes doses, un effet dépresseur du SNC et une irritation du tractus gastro-intestinal ont été observés chez des rats. Aucune étude à long terme de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec la bétaine anhydre. Une batterie de tests standards de génotoxicité n'a mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans

Après ouverture : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD munis d'une fermeture de sécurité enfant.

Chaque conditionnement contient 1 flacon avec 180 g de poudre et trois cuillères-mesure.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92 800 Puteaux
France

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

EU/1/06/379/001

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

Date de première autorisation: 15 février 2007

Date de dernier renouvellement: 21 Novembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F - 92800 Puteaux
France

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTERNE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cystadane 1 g poudre orale
Bétaïne anhydre

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 g de poudre contient 1 g de bêtaïne anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 g de poudre orale et trois cuillères-mesure.
Trois cuillères-mesure (verte, bleue, rose) contiennent respectivement 100 mg, 150 mg ou 1 g de bêtaïne anhydre.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Agiter doucement le flacon avant ouverture.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Durée de conservation après ouverture : 3 mois

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92 800 Puteaux
France

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

EU/1/06/379/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cystadane 1 g poudre orale

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cystadane 1 g poudre orale
Bétaïne anhydre

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 g de poudre contient 1 g de bétaïne anhydre.
Trois cuillères-mesure (verte, bleue, rose) contiennent respectivement 100 mg, 150 mg ou 1 g de bétaïne anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 g de poudre orale.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Agiter doucement le flacon avant ouverture.
Lire la notice avant utilisation
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Durée de conservation après ouverture : 3 mois.
Date d'ouverture :

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92 800 Puteaux
France

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

EU/1/06/379/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cystadane 1 g poudre orale

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

B. NOTICE

Notice : information du patient

Cystadane 1 g poudre orale Bétaïne anhydre

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cystadane et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cystadane ?
3. Comment prendre Cystadane ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cystadane ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cystadane et dans quel cas est-il utilisé ?

Cystadane contient de la bétaïne anhydre, destinée au traitement adjuvant de l'homocystinurie, une maladie héréditaire (génétique) dans laquelle l'acide aminé méthionine ne peut pas être totalement dégradé par l'organisme.

La méthionine est présente dans les protéines d'une alimentation normale (par exemple viande, poisson, lait, fromage, œufs). Elle est convertie en homocystéine qui est ensuite normalement convertie en cystéine pendant la digestion. L'homocystinurie est une maladie provoquée par l'accumulation de l'homocystéine qui n'est pas convertie en cystéine. Elle se caractérise par la formation de caillots dans les veines, une fragilité des os et des anomalies du squelette et du cristallin. L'utilisation de Cystadane en complément des autres traitements tels que la vitamine B6, la vitamine B12, l'acide folique et un régime alimentaire spécifique a pour but de diminuer les concentrations élevées d'homocystéine dans votre corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cystadane ?

Ne prenez jamais Cystadane

Si vous êtes allergique à la bétaïne anhydre ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cystadane.

Si vous remarquez des effets indésirables tels que des maux de tête, des vomissements ou un changement de votre vue et si vous présentez un sous-type d'homocystinurie appelé CBS (déficit en cystathionine bêta-synthétase), veuillez contacter votre médecin immédiatement, car ils peuvent être le signe d'un gonflement du cerveau (œdème cérébral). Dans ce cas, votre médecin surveillera la concentration en méthionine dans votre corps et pourrait modifier votre régime alimentaire. Votre traitement par Cystadane pourrait être interrompu.

Si vous êtes traité(e) par Cystadane et par un mélange d'acides aminés et si vous avez besoin de prendre d'autres médicaments en même temps, attendez 30 minutes entre les prises (voir rubrique « Autres médicaments et Cystadane »).

Autres médicaments et Cystadane

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez un mélange d'acides aminés ou des médicaments tels que la vigabatrine ou des analogues du GABA (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie), car ils peuvent interagir avec votre traitement par Cystadane.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cystadane n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Cystadane ?

L'utilisation de ce médicament sera supervisée par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'homocystinurie.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien.

En cas de doute consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée chez les enfants et les adultes est de 100 mg/kg/jour réparti en 2 prises par jour. Chez certains patients, des doses supérieures à 200 mg/kg/jour ont été nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Votre médecin adaptera les doses en fonction de vos résultats biologiques.

Vous devrez donc faire régulièrement des analyses de sang pour la détermination de la dose journalière adaptée.

Vous devez prendre Cystadane par voie orale (par la bouche).

Pour mesurer la dose :

- agitez le flacon doucement avant ouverture.
- utilisez la cuillère-mesure qui convient :
 - la petite cuillère mesure 100 mg de poudre de bétaine anhydre ;
 - la cuillère de taille intermédiaire mesure 150 mg de poudre de bétaine anhydre ;
 - la grande cuillère mesure 1 g de poudre de bétaine anhydre.
- prélevez dans le flacon une cuillère bien pleine de poudre
- passez le côté plat de la lame d'un couteau au-dessus de la cuillère
- la poudre restant dans la cuillère correspond à une cuillère rase
- prélevez dans le flacon le nombre adéquat de cuillères rases de poudre

Mélangez la dose mesurée de poudre à de l'eau, un jus de fruits, à du lait, à une préparation pour nourrissons ou à des aliments, jusqu'à complète dissolution et avalez immédiatement après mélange.

Si vous avez pris plus de Cystadane que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de Cystadane, contactez immédiatement un médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Cystadane

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis prenez la dose suivante au moment prévu.

Si vous arrêtez de prendre Cystadane

N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin. Contactez votre médecin ou pharmacien avant d'arrêter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'effet indésirable le plus fréquent de Cystadane, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 (très fréquent) est une élévation de la méthionine dans le sang.

Le taux de méthionine peut être lié à un gonflement du cerveau (œdème cérébral), pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 (peu fréquent). Si vous souffrez de maux de tête matinaux avec vomissements et/ou troubles de la vision, vous devez contacter votre médecin immédiatement (ce sont peut-être des signes d'un gonflement du cerveau).

Des troubles gastro-intestinaux tels qu'une diarrhée, des nausées, des vomissements, une gêne de l'estomac et une inflammation de la langue peuvent survenir de façon peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Les autres effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) peuvent inclure une perte de l'appétit (anorexie), une agitation, une irritabilité, une chute de cheveux, une urticaire, une odeur anormale de la peau, une perte de contrôle des mictions (incontinence urinaire).

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Cystadane ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Le médicament doit être utilisé dans les 3 mois suivant l'ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cystadane

- Le principe actif est la bétaine anhydre. 1 g de poudre orale contient 1 g de bétaine anhydre.
- Il n'y a pas d'autre composant.

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

Cystadane est une poudre orale cristalline fluide blanche. Elle est conditionnée en flacons munis d'une fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 180 g de poudre. Chaque boîte contient un flacon et trois cuillères-mesure.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

Fabricant

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92 800 Puteaux
France

ou

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

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

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

Recordati Rare Diseases
Tel: +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

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti**Norge**

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

Ελλάδα
Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 (0)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

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

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
Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.emea.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

