

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oraal gebruik  
Wit kristallijn los vloeïend poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in:

- cystathionine-bèta-synthase (CBS),
- 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR),
- cobalaminecofactormetabolisme (cbl).

Cystadane dient te worden gebruikt als supplement bij andere therapieën zoals vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B12 (cobalamine), folaat en specifiek dieet.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Cystadane dient onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met homocystinurie.

#### Dosering

##### Kinderen en volwassenen

De aanbevolen totale dagelijkse dosis is 100 mg/kg/dag, verstrekt in 2 doses per dag. De dosis dient echter individueel te worden getitreerd in overeenstemming met de plasmaspiegels van homocysteïne en methionine. Bij sommige patiënten waren doses van meer dan 200 mg/kg/dag nodig om therapeutische doelen te bereiken. Men dient voorzichtig te zijn met het optitreren van doses bij patiënten met CBS-deficiëntie vanwege het risico op hypermethioninemie. Bij deze patiënten moet de methioninespiegel nauwlettend worden gecontroleerd.

##### Speciale patiëntgroepen

##### Lever- of nierinsufficiëntie

Uit ervaring met de behandeling met watervrij betaïne bij patiënten met nierinsufficiëntie of niet-alcoholische leversteatose is geen noodzaak gebleken voor het aanpassen van het dosisregime van Cystadane.

##### Wijze van toediening

De fles dient vóór opening licht geschud te worden. Er worden drie maatlepels gegeven die 100 mg, 150 mg of 1 g watervrij betaïne afmeten. Het is raadzaam een volle maatlepel uit de fles te nemen en met een vlak oppervlak, bijv. een mes, over de bovenkant van het poeder te strijken. Hierdoor ontstaan de volgende doses: kleine maat 100 mg, middenmaat 150 mg en grote maat 1 g watervrij betaïne. Het poeder dient vermengd te worden met water, sap, melk, flesvoeding of voedsel tot het volledig is opgelost en moet onmiddellijk na het mengen ingenomen worden.

#### Therapeutische observatie

Het doel van de behandeling is de plasmaspiegels van totaalhomocysteïne onder de 15 µM of zo laag mogelijk houden. De steady-state respons treedt gewoonlijk binnen een maand op.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Soms werden na de behandeling met watervrij betaïne (zie rubriek 4.8) gevallen van ernstig cerebraal oedeem die verband houden met hypermethioninemie gemeld bij patiënten met CBS-deficiëntie. Na het stoppen met de behandeling werd volledig herstel gezien:

- De plasmamethionineconcentraties dienen onder de 1000 µM gehouden te worden. Het wordt aanbevolen de plasmamethioninespiegel aan het begin van de behandeling en daarna jaarlijks of tweemaal per jaar te meten. Als methionine toeneemt, met name tot boven de eerste veiligheidsdrempel van 700 µmol/l, dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd en moet naleving van het dieet worden gecontroleerd. Aanpassing van het dieet en dosisverlaging van Cystadane of tijdelijke onderbreking van de behandeling met Cystadane moeten worden overwogen om de methioninespiegel omlaag te brengen.
- Wanneer zich enige symptomen van cerebraal oedeem voordoen, zoals hoofdpijn in de ochtend met braken en/of visuele veranderingen, dient de plasmamethioninespiegel en het zich houden aan het dieet gecontroleerd en de behandeling met Cystadane onderbroken te worden.
- Wanneer symptomen van cerebraal oedeem na herintroductie van de behandeling terugkomen, dient de behandeling met watervrij betaïne voor onbepaalde tijd te worden gestopt.

Om het risico van mogelijke geneesmiddelinteracties tot een minimum te beperken, is het raadzaam 30 minuten te wachten tussen het innemen van watervrij betaïne en aminozuurmengsels en/of geneesmiddelen die vigabatrine en GABA-analogen bevatten (zie rubriek 4.5).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Op basis van *in vitro* gegevens, kan watervrij betaïne interactie geven met aminozuurmengsels en geneesmiddelen die vigabatrine en GABA-analogen bevatten.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap geeft watervrij betaïne geen nadelige gebeurtenis op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Vooralnog zijn er geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar. Er zijn geen reproductie-onderzoeken bij dieren gedaan. Tijdens zwangerschap zou het toedienen van watervrij betaïne naast pyridoxine, folaat, anticoagulans en dieet onder nauwlettende controle van plasmahomocysteïne compatibel zijn met goede resultaten voor moeder en foetus. Cystadane mag echter niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of watervrij betaïne wordt uitgescheiden in moedermelk (hoewel de metabolische precursor, choline, in grote hoeveelheden voorkomt in moedermelk). In verband met het ontbreken van gegevens dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Cystadane aan vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cystadane heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen van een behandeling met watervrij betaïne zijn meestal niet ernstig en hebben gewoonlijk betrekking op het gastro-intestinale stelsel. Gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, ontsteking van de tong (glossitis), misselijkheid, maagklachten, braken en gebitsstoornissen kunnen af en toe optreden.

De meest gemelde bijwerking tijdens de behandeling is een stijging van de methioninespiegel in het bloed. Na stopzetting van de behandeling trad volledig herstel op (zie rubriek 4.4).

### Overzichtstabel van bijwerkingen

Gemelde nadelige reacties worden hieronder vermeld, zowel op systeemorgaanklasse als op frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $<1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

|  |  |
|--|--|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Soms: anorexia   |
| Psychische stoornissen                 | Soms: agitatie, prikkelbaarheid                                |
| Zenuwstelselaandoeningen               | Soms: hersenoedeem*  |
| Maagdarmsstelselaandoeningen           | Soms: diarree, glossitis, misselijkheid, maagproblemen, braken |
| Huid- en onderhuidaandoeningen         | Soms: haaruitval, netelroos, abnormale geur van de huid        |
| Nier- en urinewegaandoeningen          | Soms: urine-incontinentie                                      |
| Onderzoeken                            | Zeer vaak: verhoogd bloedmethionine*                           |

### Beschrijving van enkele bijwerkingen

\*Soms werden binnen 2 weken tot 6 maanden na het begin van de behandeling met watervrij betaïne gevallen van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie gemeld bij patiënten met CBS-deficiëntie, met volledig herstel na het stoppen met de behandeling.

Symptomen van cerebraal oedeem omvatten hoofdpijn in de ochtend met braken en/of veranderingen in het gezichtsvermogen

Bij deze patiënten werden sterke verhogingen van plasmamethioninespiegels binnen een bereik van 1.000 tot 3.000  $\mu\text{M}$  opgemerkt. Daar cerebraal oedeem ook is gemeld bij patiënten met hypermethioninemie, is secundaire hypermethioninemie als gevolg van behandeling met watervrij betaïne gepostuleerd als een mogelijk werkingsmechanisme.

Zie rubriek 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, ATC-code: A16A A06.

#### Werkingmechanisme

Van watervrij betaïne werd aangetoond dat het de plasmahomocysteïnespiegels verlaagt bij de drie types homocystinurie, d.w.z. CBS-deficiëntie; MTHFR-deficiëntie en cbl-defect. De mate van dit effect was afhankelijk van de absolute mate van hyperhomocysteinemie en dit effect is hoger bij ernstige hyperhomocysteinemie.

#### Farmacodynamische effecten

Watervrij betaïne werkt als een methylgroepdonor bij de remethylering van homocysteïne in methionine bij patiënten met homocystinurie. Daardoor zouden plasmaspiegels van homocysteïne bij deze patiënten moeten dalen tot 20-30 % van de spiegels van vóór de behandeling.

Daarnaast verhoogt watervrij betaïne de plasmamethionine- en S-adenosylmethionine (SAM)-spiegels bij patiënten met MTHFR-deficiëntie en cbl-defecten. Bij patiënten met CBS-deficiëntie zonder dieetbeperking van methionine, is excessieve accumulatie van methionine waargenomen. Van betaïnesuppletie werd aangetoond dat het de metabolische afwijkingen in het cerebrospinale vocht van patiënten met homocystinurie verbetert.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verhoogde homocysteïneplasmaspiegels worden in verband gebracht met cardiovasculaire events zoals trombose, osteoporose, skeletafwijkingen en optische lensdislocatie. Bij observatie-onderzoeken werd klinische verbetering (cardiovasculair en neuro-ontwikkeling) gemeld door de behandelend arts bij ongeveer 75% van de patiënten die watervrij betaïne gebruikten. De meeste van deze patiënten ontvingen ook andere behandelingen zoals vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B12 (cobalamine) en folaat met variabele biochemische responses. In de meeste gevallen resulteerde het toevoegen van watervrij betaïne in een verdere verlaging van de plasmahomocysteïnespiegel. Het is waarschijnlijk dat als gevolg van de multiële aard van de therapie (dieet, farmaceutisch, ondersteunend) bij deze patiënten, er een element van overschatting kan zijn in de klinische effecten van behandeling met watervrij betaïne. Late detectie van homocystinurie bij symptomatische status is verantwoordelijk voor residuale morbiditeit als gevolg van irreversibele schade aan bindweefsel (oftalmologisch, van het skelet) die niet gecorrigeerd kan worden door verdere therapie. De beschikbare klinische gegevens laten geen correlerende dosering en klinische werkzaamheid toe. Er zijn geen aanwijzingen voor het ontwikkelen van tolerantie.

In een paar gevallen gingen verhoogde plasmamethioninespiegels gepaard met cerebraal oedeem (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Het observeren van plasmahomocysteïnespiegels heeft aangetoond dat het begin van de werking van watervrij betaïne binnen een aantal dagen optrad en dat een steady-state respons binnen één maand werd bereikt.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen die jonger zijn dan 10 jaar, is het gebruikelijke effectieve dosisregime 100 mg/kg/dag gegeven in 2 dagelijkse doses; door het verhogen van de frequentie tot meer dan tweemaal daags en/of de dosis tot meer dan 150 mg/kg/dag wordt het homocysteïne-verlagende effect niet verbeterd.

Het observeren van betaïneplasmaconcentraties helpt niet bij het definiëren van de werkzaamheid van behandeling, daar deze concentraties niet rechtstreeks corresponderen met de flux via de cytosolische betaïnehomocysteïnemethyltransferaseroute.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van homocystinurie-patiënten op langdurige watervrij betaïnesuppletie komen zeer veel overeen met die van gezonde vrijwilligers. Hierdoor wordt aangetoond dat de verschillen in watervrij betaïnekinetica zeer waarschijnlijk het gevolg zijn van watervrij betaïne-depletie bij onbehandelde homocystinurie en alleen betekenis hebben voor de eerste behandeling.

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van watervrij betaïne is niet vastgesteld. Bij gezonde volwassen vrijwilligers (leeftijd tussen 21 tot 49 jaar) was, na een enkele orale dosis watervrij betaïne (50 mg/kg), absorptie snel ( $t_{\max} = 0,9 \pm 0,3$  uur en een  $C_{\max} = 0,9 \pm 0,2$  mM).

Na een herhaald dosisregime van 100 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, veranderde de absorptiekinetiek niet.

### Distributie

Watervrij betaïne werd snel gedistribueerd in een relatief groot volume ( $V/F = 1,3$  l/kg).

Na een herhaald dosisregime van 100 mg/dag gedurende 5 dagen was de distributiehelfwaardetijd aanzienlijk verlengd (tot 36 uur), hetgeen wijst op verzadigbare transport- en herdistributieprocessen.

### Biotransformatie

Watervrij betaïne werkte als een methylgroepdonor.

### Eliminatie

Met een trage eliminatiesnelheid (gemiddelde halfwaardetijd = 14 u, gemiddelde totale lichaamsklaring,  $CL/F = 84$  ml/u/kg) is de nierklaring te verwaarlozen (5% van totale lichaamsklaring), uitgaande van 100% biologische beschikbaarheid.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten werd in hoge doses een kalmerend effect op het CZS en irritatie van het maagdarmkanaal opgemerkt. Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de carcinogeniteit en reproductieve toxiciteit van watervrij betaïne op de lange termijn. Uit een standaardbatterij van genotoxiciteitstests blijkt geen specifiek gevaar voor de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 3 jaar

Na het voor de eerste keer openen: 3 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden  $25^{\circ}\text{C}$

Houd de fles ter bescherming tegen vocht zorgvuldig gesloten.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-flessen met een kindveilige sluiting.

Elke verpakking bevat 1 fles met 180 g poeder en drie maatlepels.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrijk

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/379/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2007

Datum van laatste verlenging: 21 november 2016

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst van Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik  
Watervrij betaïne

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 g poeder voor oraal gebruik en drie maatlepels.  
Drie maatlepels (groen, blauw, roze) geven 100 mg, 150 mg of 1 g watervrij betaïne.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De fles voor het openen licht schudden.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Houdbaarheid na het voor de eerste keer openen: 3 maanden

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C  
Houd de fles ter bescherming tegen vocht zorgvuldig gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/379/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik  
Watervrij betaïne

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.  
Drie maatlepels (groen, blauw, roze) geven 100 mg, 150 mg of 1 g watervrij betaïne.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 g poeder voor oraal gebruik.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De fles voor het openen licht schudden.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET <sup>2</sup> ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Houdbaarheid na het voor de eerste keer openen: 3 maanden.  
Geopend:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 ° C  
Houd de fles ter bescherming tegen vocht zorgvuldig gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/379/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: Informatie voor de patiënt**

### **Cystadane, 1 g poeder voor oraal gebruik**

Watervrij betaïne

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Cystadane bevat watervrij betaïne, dat is bedoeld als aanvullende behandeling van homocystinurie, een erfelijke (genetische) ziekte die wordt veroorzaakt doordat het aminozuur methionine niet volledig door het lichaam kan worden afgebroken.

Methionine is aanwezig in normaal voedselproteïne (bijv. vlees, vis, melk, kaas, eieren). Het wordt omgezet in homocysteïne dat dan normaal tijdens de spijsvertering wordt omgezet in cysteïne. Homocystinurie is een ziekte die wordt veroorzaakt door de accumulatie van homocysteïne die niet wordt omgezet in cysteïne en wordt gekenmerkt door het vormen van stolsels in de aderen, botzwakte, skeletafwijkingen en kristallijne lensafwijkingen. Het gebruik van Cystadane samen met andere behandelingen zoals vitamine B6, vitamine B12, folaat en een specifiek dieet is gericht op het verlagen van verhoogde homocysteïnespiegels in uw lichaam.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Cystadane gebruikt.

Als u bijwerkingen opmerkt zoals hoofdpijn, braken of een verandering in uw gezichtsvermogen en u heeft het subtype homocystinurie dat CBS (cystathionine- $\beta$ -synthase) wordt genoemd, dan dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, want deze symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor een zwelling in de hersenen (cerebraal oedeem). In dat geval zal uw arts uw methioninespiegel in uw lichaam observeren en kan hij uw dieet herzien. Het is mogelijk dat uw behandeling met Cystadane moet worden onderbroken.

Wanneer u wordt behandeld met Cystadane en met een mengsel van aminozuur en wanneer u tegelijkertijd andere geneesmiddelen inneemt, moet u tussen het innemen 30 minuten wachten (zie rubriek "Andere geneesmiddelen en Cystadane").

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Cystadane nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Informeer uw arts als u een aminozuurmengsel of geneesmiddelen zoals vigabatrine of GABA-analogen gebruikt (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie), daar deze een interactie kunnen geven met uw behandeling met Cystadane.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal beslissen of dit geneesmiddel kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Cystadane heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Het gebruik van dit geneesmiddel zal onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met homocystinurie. Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis voor kinderen en volwassenen is 100 mg/kg/dag, verdeeld over 2 doses per dag. Bij sommige patiënten waren doses van meer dan 200 mg/kg/dag nodig om therapeutische doelen te bereiken. Afhankelijk van de laboratoriumwaarden kan uw arts de dosis aanpassen.

U zult daarom regelmatig bloedonderzoek moeten ondergaan voor het bepalen van de juiste dagelijkse dosis.

U moet Cystadane oraal (via de mond) innemen.

Om de dosis te meten:

- de fles voor het openen licht schudden
- de juiste maatlepel pakken:
  - de kleine groene lepel meet 100 mg watervrij betaïne-poeder;
  - de middelgrote blauwe lepel meet 150 mg watervrij betaïne-poeder;
  - de grote roze lepel meet 1 g watervrij betaïne-poeder.
- neem een volle lepel poeder uit de fles
- haal de vlakke kant van een mes over de bovenkant van de lepel
- het poeder dat achterblijft in de lepel is één lepel
- neem het juiste aantal lepels poeder uit de fles

Meng de afgemeten dosis poeder met water, sap, melk, flesvoeding of voedsel tot het volledig is opgelost en neem onmiddellijk na het mengen in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker indien u per ongeluk teveel Cystadane hebt ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Indien u vergeten bent een dosis in te nemen, neem die dan zo snel mogelijk in nadat u zich dit gerealiseerd hebt en ga dan verder met de volgende dosis zoals voorzien.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Zet de behandeling niet stop zonder eerst uw arts te raadplegen. Neem contact op met uw arts of apotheker vooraleer te stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij een behandeling met Cystadane is de meeste vermelde bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 personen optreedt (zeer vaak voorkomend) een verhoogde methioninespiegel in het bloed. De methioninespiegel kan verband houden met zwelling in de hersenen (cerebraal oedeem), wat bij 1 op de 100 personen kan voorkomen (soms voorkomend). Indien u last hebt van hoofdpijn in de ochtend met braken en/of veranderingen in het gezichtsvermogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (dit kan een symptoom zijn van zwelling in de hersenen).

Maagdarmselstaandoeningen zoals diarree, misselijkheid, braken, maagklachten en ontsteking van de tong kunnen soms voorkomen (bij 1 op 100 personen).

Andere soms optredende bijwerkingen (bij 1 op 100 personen) zijn onder meer verminderde eetlust (anorexia), onrust, prikkelbaarheid, haaruitval, netelroos, abnormale huidgeur, en gebrek aan controle over urineren (urine-incontinentie).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buitenhet zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en op de doos na “EXP”. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 ° C

Houd de fles ter bescherming tegen vocht zorgvuldig gesloten.

Nadat de fles voor het eerst is geopend dient het geneesmiddel binnen 3 maanden te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is watervrij betaïne. 1 g poeder voor oraal gebruik bevat 1 g watervrij betaïne.
- Er zijn geen ander bestanddelen.

### Hoe ziet Cystadane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cystadane is a wit kristallijn los vloeïend poeder. Het wordt geleverd in flessen met kindveilige sluitingen. Elke fles bevat 180 g poeder. Elke verpakking bevat een fles en drie maatlepels.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

of

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### **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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien  
**Magyarország**  
Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

### **Danmark**

Recordati AB.

### **Malta**

Recordati Rare Diseases

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 (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: +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**

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

Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.