

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Pulver enthält 1 g Betain.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zum Einnehmen.  
Weißes, kristallines, lockeres Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Adjuvante Therapie der Homocystinurie, die folgende Mängel oder Defekte umfasst:

- Cystathioninbetasynthase (CBS),
- 5,10-Methylen tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR),
- Cobalamin-Cofaktor-Metabolismus (Cbl).

Cystadane sollte als Zusatz zu anderen Therapien wie Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin), Folsäure und spezieller Diät verwendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Cystadane-Therapie muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Homocystinurie hat.

#### Dosierung

##### Kinder und Erwachsene

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis beträgt 100 mg/kg/Tag, angewendet in 2 Tagesdosen. Es sollte jedoch eine individuelle Dosistitration nach den Homocystein- und Methioninplasmaspiegeln erfolgen. Bei einigen Patienten waren Dosierungen von über 200 mg/kg/Tag erforderlich, um therapeutische Ziele zu erreichen. Bei Patienten mit CBS-Mangel ist aufgrund des Risikos einer Hypermethioninämie erhöhte Vorsicht bei der Dosiserhöhung geboten. Bei diesen Patienten sind die Methioninspiegel engmaschig zu kontrollieren.

##### Besondere Personengruppen

##### Anwendung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Erfahrungen mit einer Therapie mit Betain bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder nicht alkoholisch bedingter Fettleber haben gezeigt, dass das Dosierungsschema von Cystadane nicht angepasst werden muss.

##### Art der Anwendung

Die Flasche muss vor dem Öffnen leicht geschüttelt werden. Es sind drei Messlöffel beige, mit denen entweder 100 mg, 150 mg oder 1 g Betain abgemessen werden können. Es wird empfohlen, einen gehäuften Messlöffel Betain aus der Flasche zu entnehmen und einen flachen Gegenstand, z.B. einen Messerrücken, über den Messlöffel zu ziehen. So erhält man folgende Dosierungen: kleines Maß 100 mg, mittleres Maß 150 mg und großes Maß 1 g wasserfreies Betain.

Das Pulver muss mit Wasser, Fruchtsaft, Milch, künstlicher Säuglingsnahrung oder Nahrung so vermischt werden, dass es vollständig gelöst ist, und sofort nach dem Mischen eingenommen werden.

#### Therapiekontrolle

Ziel der Therapie ist es, die Plasmaspiegel des Gesamthomocysteins unter 15  $\mu\text{M}$  oder so gering wie möglich zu halten. Ein Ansprechen in Form eines Steady-state tritt normalerweise innerhalb eines Monats ein.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Gelegentliche Fälle von Hirnödemen in Verbindung mit Hypermethioninämie wurden bei der Therapie mit Betain bei Patienten mit CBS-Mangel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Nach Absetzen der Therapie trat eine vollständige Genesung ein:

- Die Methioninkonzentration im Plasma muss unter 1,000  $\mu\text{M}$  liegen. Es wird empfohlen, den Methioninspiegel im Plasma zu Beginn der Therapie und anschließend etwa jährlich oder alle zwei Jahre zu überprüfen. Bei einem Anstieg des Methioninspiegels insbesondere über den ersten Sicherheitsgrenzwert von 700  $\mu\text{mol/l}$  hinaus muss der Patient häufiger untersucht und das Einhalten der Diät überprüft werden. Zur Senkung des Methioninspiegels sollte eine Anpassung der Diät und Verringerung der Cystadane-Dosis oder vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Cystadane in Betracht gezogen werden.
- Treten Symptome eines Hirnödems wie morgendliche Kopfschmerzen mit Erbrechen und/oder Sehstörungen auf, müssen der Methioninspiegel im Plasma und das Einhalten der Diät überprüft und die Therapie mit Cystadane unterbrochen werden.
- Treten Symptome eines Hirnödems erneut auf, nachdem die Therapie wieder aufgenommen wurde, muss die Therapie mit Betain endgültig abgesetzt werden.

Zur Minimierung des Risikos potenzieller Arzneimittel-Wechselwirkungen wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Betain und Aminosäuremischungen und/oder Arzneimitteln, die Vigabatrin und GABA-Analoga enthalten, eine Zeitspanne von 30 Minuten einzuhalten (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Auf der Basis von *in-vitro*-Daten könnte Betain zu Wechselwirkungen mit Aminosäuremischungen, Arzneimitteln, die Vigabatrin und GABA-Analoga enthalten, führen.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangerschaften lassen nicht auf Nebenwirkungen von Betain auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Studien wurden nicht durchgeführt. Während der Schwangerschaft sollte eine Anwendung von Betain in Kombination mit Pyridoxin, Folsäure, Antikoagulans und Diät unter engmaschiger Kontrolle des Homocysteinspiegels im Plasma vereinbar mit guten Ergebnissen sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind sein. Dennoch sollte Cystadane nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Betain in die Muttermilch übergeht (obwohl sein metabolischer Vorläufer, Cholin, in großen Mengen in der Muttermilch vorkommt). Aufgrund fehlender Daten ist bei der Anwendung von Cystadane an stillenden Frauen Vorsicht geboten.

## Fruchtbarkeit

Es sind keine Daten verfügbar

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cystadane hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen schienen die mit Betain beobachteten Nebenwirkungen nicht schwerwiegend zu sein und stehen hauptsächlich mit dem Gastrointestinaltrakt in Verbindung. Gelegentlich können gastrointestinale Störungen wie Durchfall, Glossitis, Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen und dentale Störungen auftreten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung ist ein erhöhter Methioninspiegel im Blut. Nach Absetzen der Behandlung war eine vollständige Genesung zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich: Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Agitiertheit, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Hirnödem*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Diarrhoe, Glossitis, Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Haarausfall, Quaddeln, anomaler Geruch der Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Harninkontinenz
Untersuchungen	Sehr häufig: Erhöhung des Methioninspiegels im Blut*

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

\*Gelegentliche Fälle von schwerwiegendem Hirnödem und Hypermethioninämie wurden innerhalb von 2 Wochen bis 6 Monaten nach Beginn einer Therapie mit Betain bei Patienten mit CBS-Mangel berichtet, mit vollständiger Genesung nach Absetzen der Therapie.

Zu den Symptomen von Hirnödemen gehören Kopfschmerzen am Morgen mit Erbrechen und/oder Sehstörungen. Bei diesen Patienten war ein starker Anstieg der Methioninspiegel im Plasma im Bereich von 1,000 bis 3,000  $\mu\text{M}$  zu verzeichnen. Da Hirnödeme auch bei Patienten mit Hypermethioninämie berichtet wurden, wurde eine sekundäre Hypermethioninämie aufgrund der Therapie mit Betain als möglicher Wirkmechanismus vermutet.

Besondere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AA06.

#### Wirkmechanismus

Es hat sich gezeigt, dass Betain bei drei Formen der Homocystinurie die Homocystein-Spiegel im Plasma senkt: bei CBS-Mangel, MTHFR-Mangel und Cbl-Defekt. Das Ausmaß dieser Wirkung war vom absoluten Grad der Homocysteinämie abhängig; bei schwerwiegender Homocysteinämie war die Wirkung stärker.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Betain wirkt bei Patienten mit Homocysteinurie als Methylgruppendonator bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Infolge dessen müssten die Homocystein-Spiegel bei diesen Patienten 20-30 % unter den vor der Therapie ermittelten Wert sinken.

Es hat sich auch gezeigt, dass Betain die Plasmaspiegel von Methionin und S-Adenosylmethionin (SAM) bei Patienten mit MTHFR-Mangel und Cbl-Defekten erhöht. Bei Patienten mit CBS-Mangel ohne diätetische Einschränkung der Methioninzufuhr fand sich eine exzessive Anreicherung von Methionin.

Es hat sich gezeigt, dass der Zusatz von Betain zu einer Verbesserung der Stoffwechselstörungen im Liquor von Patienten mit Homocystinurie führte.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erhöhte Plasmaspiegel von Homocystein gehen mit kardiovaskulären Ereignissen wie Thrombose, Osteoporose, Skelettanomalien und Luxation der Augenlinse einher. In Beobachtungsstudien wurde eine klinische Besserung (kardiovaskulär und in der neurologischen Entwicklung) vom behandelten Arzt bei etwa 75 % der Patienten angegeben, die Betain einnahmen. Die meisten dieser Patienten erhielten auch andere Behandlungen, u.a. mit Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure mit unterschiedlichem biochemischen Ansprechen. In den meisten Fällen führte der Zusatz von Betain zu einer weiteren Reduktion des Homocysteinspiegels im Plasma. Es ist wahrscheinlich, dass es bei diesen Patienten aufgrund der vielfältigen Therapie (diätetisch, medikamentös, unterstützend) möglicherweise zum Teil zu einer Überschätzung der klinischen Wirkungen der Therapie mit Betain kommt. Eine späte Diagnose einer Homocystinurie im symptomatischen Stadium ist verantwortlich für die Restmorbidity aufgrund einer irreversiblen Schädigung des Bindegewebes (Augen, Skelett), die sich nicht durch weitere Therapien korrigieren lässt. Die verfügbaren klinischen Daten erlauben es nicht, die Dosierung mit der klinischen Wirkung zu korrelieren. Es gibt keine Belege für eine Toleranzentwicklung.

In wenigen Fällen waren die erhöhten Methioninspiegel im Plasma mit einem Hirnödem assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Überwachung der Plasmaspiegel von Homocystein hat gezeigt, dass die Wirkung von Betain innerhalb weniger Tage eintrat und dass ein Ansprechen in Form eines Steady-state innerhalb eines Monats erreicht wurde.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren beträgt das üblicherweise wirksame Dosierungsschema 100 mg/kg/Tag, angewendet in 2 Tagesdosen; wird die Häufigkeit auf über zweimal täglich und/oder die Dosis auf über 150 mg/kg/Tag gesteigert, führt dies nicht zu einer Verstärkung der Homocystein-senkenden Wirkung.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen von Betain dient nicht zur Bestimmung der Wirksamkeit der Therapie, da diese Konzentrationen nicht in direktem Zusammenhang mit der Einspeisung von Betain in den Stoffwechselweg Homocystein-Methyltransferase im Zytosol steht.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Daten zur Pharmakokinetik von Patienten mit Homocystinurie, die langfristig Betain erhalten, sind den Daten von gesunden Freiwilligen sehr ähnlich. Das zeigt, dass die Differenzen in der Kinetik von Betain vermutlich Folge eines Abbaus von Betain bei unbehandelter Homocystinurie und nur für die anfängliche Therapie von Bedeutung sind.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Betain wurde nicht ermittelt. Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (im Alter zwischen 21 und 49 Jahren) wurde die Substanz nach einer Einzeldosis Betain zum Einnehmen (50 mg/kg) rasch resorbiert ( $t_{\max} = 0,9 \pm 0,3$  Stunden und  $C_{\max} = 0,9 \pm 0,2$  mM). Nach Dosierungsschema mit wiederholter Anwendung von 100 mg/kg/Tag über 5 Tage veränderte sich die Resorptionskinetik nicht.

### Verteilung

Betain wurde rasch in einem relativ großen Volumen verteilt ( $V/F = 1,3$  l/kg). Nach Dosierungsschema mit wiederholter Anwendung 100 mg/kg/Tag über 5 Tage veränderte sich die Resorptionskinetik nicht, die Verteilungs-Halbwertszeit war jedoch signifikant verlängert (bis zu 36 Std.), was auf einen sättigbaren Transport- und Umverteilungsprozess hinweist.

### Biotransformation

Betain ist ein Methylgruppendonator

### Elimination

Mit einer langsamen Eliminationsrate (mittlere Halbwertszeit 14 Std., mittlere Clearance aus dem Körper insgesamt,  $Cl/F = 84$  ml/Std./kg) ist die renale Clearance unter Annahme einer Bioverfügbarkeit von 100 % vernachlässigbar (5 % der Clearance aus dem Körper insgesamt).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In hohen Dosen fand sich bei Ratten eine ZNS-dämpfende Wirkung und Reizung des Gastrointestinaltrakts. Langfristige Studien zur Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Betain nicht durchgeführt. Eine Standard-Testbatterie zur Genotoxizität lässt keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre

Nach erstmaligem Öffnen: 3 Monate.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss.

Jede Packung enthält 1 Flasche mit 180 g Pulver sowie drei Messlöffel.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70 Avenue du General de Gaulle  
F-92 800 Puteaux  
Frankreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/379/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2016

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

### Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;  
jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen  
Wasserfreies Betain

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 g Pulver enthält 1 g wasserfreies Betain.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 g Pulver zum Einnehmen und drei Messlöffel.  
Drei Messlöffel (grün, blau, rosa) geben 100 mg, 150 mg oder 1 g Betain ab.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Flasche vor dem Öffnen leicht schütteln.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 3 Monate.

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
Die flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du General de Gaulle  
F-92 800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/379/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen  
Wasserfreies Betain

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 g Pulver enthält 1 g wasserfreies Betain.  
Drei Messlöffel (grün, blau, rosa) geben 100 mg, 150 mg oder 1 g Betain ab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 g Pulver zum Einnehmen.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Flasche vor dem Öffnen leicht schütteln.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 3 Monate.  
Geöffnet:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du General de Gaulle  
F-92 800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/379/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Cystadane 1 g Pulver zum Einnehmen Betain

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn Sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleich Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cystadane und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cystadane beachten?
3. Wie ist Cystadane einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cystadane aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cystadane und wofür wird es angewendet?**

Cystadane enthält wasserfreies Betain, das zur unterstützenden Therapie der Homocystinurie bestimmt ist, einer vererbten (genetischen) Erkrankung, bei der die Aminosäure Methionin vom Körper nicht vollständig abgebaut werden kann.

Methionin ist in normalem Eiweiß in der Nahrung vorhanden (z.B. in Fleisch, Fisch, Milch, Käse, Eiern). Methionin wird in Homocystein umgewandelt, das dann bei der Verdauung normalerweise in Cystein umgewandelt wird. Die Homocystinurie ist eine Erkrankung, die durch die Ansammlung von Homocystein verursacht wird, das nicht in Cystein umgewandelt wird. Sie ist durch die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen, Knochenschwäche und Anomalien des Skeletts und der Augenlinse gekennzeichnet. Die Anwendung von Cystadane zusammen mit anderen Behandlungen wie Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und einer besonderen Diät dient dazu, die erhöhten Homocystein-Spiegel in Ihrem Körper zu senken.

#### **2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Cystadane beachten?**

**Cystadane darf nicht eingenommen werden,** wenn Sie allergisch gegen Betain sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cystadane einnehmen.

Wenn Sie Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Erbrechen oder Sehstörungen bemerken und Sie an der Homocystinurie-Form namens CBS (Cystathioninbetasynthase-Mangel) leiden, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Diese Anzeichen könnten auf eine Schwellung des Gehirns (Hirnödem) hindeuten. In diesem Fall wird Ihr Arzt den Methionin-Spiegel in Ihrem Blut kontrollieren und möglicherweise Ihre Diät überprüfen. Es kann sein, dass Ihre Behandlung mit Cystadane unterbrochen werden muss.

Wenn Sie mit Cystadane und einer Aminosäuremischung behandelt werden und gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen müssen, halten Sie zwischen den Einnahmen einen Abstand von 30 Minuten ein (siehe Abschnitt "Einnahme von Cystadane mit anderen Arzneimitteln").

### **Einnahme von Cystadane zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Wenn Sie Aminosäuremischungen oder Arzneimittel wie Vigabatrin oder GABA-Analoga (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da diese Ihre Behandlung mit Cystadane beeinflussen können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft und Stillzeit einnehmen können.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cystadane hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie ist Cystadane einzunehmen?**

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Homocystinurie hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes oder Apothekers ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen beträgt 100 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen pro Tag. Bei einigen Patienten waren Dosierungen von über 200 mg/kg/Tag erforderlich, um das therapeutische Ziel zu erreichen. Ihr Arzt kann die Dosis in Abhängigkeit von Ihren Laborwerten anpassen.

Bei Ihnen müssen daher regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die korrekte Tagesdosis zu bestimmen.

Sie sollten Cystadane einnehmen.

Um die Dosis abzumessen:

- schütteln Sie die Flasche vor dem Öffnen leicht.
- verwenden Sie den richtigen Messlöffel:
  - mit dem kleinen Messlöffel werden 100 mg Betain Pulver abgemessen;
  - mit dem mittelgroßen Messlöffel werden 150 mg Betain Pulver abgemessen;
  - mit dem großen Messlöffel werden 1 g Betain Pulver abgemessen.
- entnehmen Sie einen gehäuften Messlöffel aus der Flasche.
- streichen Sie mit dem flachen Rücken eines Messers über den Löffel.
- das im Löffel verbleibende Pulver entspricht einem Messlöffel.
- entnehmen Sie die richtige Anzahl von Messlöffeln Pulver aus der Flasche.

Mischen Sie die abgemessene Dosis Pulver mit Wasser, Fruchtsaft, Milch, künstlicher Säuglingsnahrung oder anderer Nahrung, bis sie sich vollständig aufgelöst hat, und nehmen Sie sie sofort nach dem Mischen ein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Cystadane eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viel Cystadane eingenommen haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cystadane vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie die nächste Dosis wie vorgesehen ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cystadane abbrechen**

Brechen Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie die Einnahme abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigste Nebenwirkung bei der Einnahme von Cystadane, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen kann (Häufigkeit sehr häufig) ist eine Erhöhung der Methioninspiegel im Blut.

Die Methioninspiegel können mit einem Anschwellen des Gehirns (Hirnschwellung) verbunden sein, wovon bis zu 1 von 100 Behandelten betroffen sein kann (Häufigkeit gelegentlich). Wenn Sie am Morgen Kopfschmerzen mit Erbrechen und/oder Sehstörungen haben, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt (es könnte sich dabei um Anzeichen einer Schwellung im Gehirn handeln).

Magen-Darm-Störungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden und Entzündung der Zunge können gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen). Zu den anderen gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) können Appetitminderung (Anorexie), Agitiertheit, Reizbarkeit, Haarausfall, Quaddeln, anomaler Hautgeruch, Verlust der Kontrolle beim Wasserlassen (Harninkontinenz) gehören.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Cystadane aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach erstmaligem Öffnen der Flasche muss das Arzneimittel innerhalb 3 Monate verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Cystadane enthält

- Der Wirkstoff ist wasserfreies Betain. 1 g Pulver zum Einnehmen enthält 1g wasserfreies Betain. Es gibt keinen sonstigen Bestandteil.

### Wie Cystadane aussieht und Inhalt der Packung

Cystadane ist ein weißes, kristallines, lockeres Pulver. Es ist in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich. Jede Flasche enthält 180 g Pulver. Jeder Umkarton enthält eine Flasche und drei Messlöffel.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du General de Gaulle  
F-92 800 Puteaux  
Frankreich

### Hersteller

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70 Avenue du General de Gaulle  
F-92 800 Puteaux  
Frankreich

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**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: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**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

**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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.