

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cystadane 1 g polvere orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di polvere contiene 1 g di betaina anidra.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale

Polvere cristallina scorrevole bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento aggiuntivo dell'omocistinuria, che comporta deficit o difetti di:

- cistationina beta-sintetasi (CBS),
- 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR),
- metabolismo del cofattore cobalamina (cbl).

Cystadane deve essere usato come integratore di altre terapie, quali vitamina B6 (piridossina), vitamina B12 (cobalamina), folato e di una dieta specifica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Cystadane deve essere controllato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con omocistinuria.

Posologia

Bambini e adulti

La dose giornaliera totale raccomandata è 100 mg/kg/die somministrata in 2 dosi giornaliere. Tuttavia, la dose deve essere titolata singolarmente in base ai livelli plasmatici di omocisteina e metionina. In alcuni pazienti, sono state necessarie dosi superiori a 200 mg/kg/die per raggiungere gli obiettivi terapeutici. È necessario prestare attenzione ad incrementare gradualmente le dosi per pazienti affetti da deficit di CBS a causa del rischio di ipermetioninemia. In tali pazienti, i livelli di metionina devono essere attentamente monitorati.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale o epatica

L'esperienza con la terapia con betaina anidra in pazienti con insufficienza renale o steatosi epatica non alcolica non ha dimostrato la necessità di adattare il regime posologico di Cystadane.

Modo di somministrazione

Il flacone deve essere agitato leggermente prima dell'apertura. Vengono forniti tre cucchiaini dosatori che erogano 100 mg, 150 mg o 1 g di betaina anidra. Si raccomanda di prelevare dal flacone un cucchiaino dosatore colmo e di livellare passandovi sopra qualcosa di piatto, ad es. il dorso di un coltello. Si otterranno così le dosi seguenti: misura piccola 100 mg, misura media 150 mg e misura grande 1 g di betaina anidra.

La polvere deve essere miscelata con acqua, succo, latte, alimenti formulati per neonati o cibo, fino a quando non sia completamente disciolta e deve essere ingerita subito dopo la miscelazione.

Monitoraggio terapeutico

Lo scopo del trattamento è mantenere i livelli plasmatici di omocisteina totale al di sotto di 15 μM o al valore più basso possibile. La risposta di steady-state si ha solitamente entro un mese.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Casi non comuni di edema cerebrale associati a ipermetioninemia grave sono stati segnalati con betaina anidra in pazienti con deficit di CBS (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un recupero completo dopo la sospensione del trattamento:

- Le concentrazioni plasmatiche di metionina devono essere mantenute al di sotto di 1000 μM . È raccomandato misurare i livelli plasmatici di metionina all'inizio del trattamento e, successivamente, circa ogni anno o a cadenza semestrale. Qualora la metionina aumenti in modo particolare oltre la prima soglia di sicurezza pari a 700 $\mu\text{mol/L}$, è necessario monitorare il paziente più frequentemente e controllare l'osservanza della dieta. Al fine di ridurre i livelli di metionina, è necessario considerare eventuali variazioni della dieta, nonché la riduzione della dose di Cystadane o la sospensione temporanea del trattamento con Cystadane.
- Se compaiono sintomi di edema cerebrale, quali cefalee mattutine con vomito e/o alterazioni visive, devono essere controllati i livelli plasmatici di metionina e la compliance alla dieta e il trattamento con Cystadane deve essere interrotto.
- Se i sintomi di edema cerebrale ricompaiono dopo il ripristino del trattamento, la terapia con betaina anidra deve essere sospesa indefinitamente.

Per ridurre il rischio di potenziali interazioni tra farmaci, si consiglia di lasciar passare 30 minuti tra l'assunzione di betaina anidra e miscele di aminoacidi e/o medicinali contenenti vigabatrin e analoghi del GABA (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Sulla base dei dati *in vitro*, la betaina anidra potrebbe interagire con miscele di aminoacidi e medicinali contenenti vigabatrin e analoghi del GABA.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di eventi avversi della betaina anidra sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali. Durante la gravidanza, la somministrazione di betaina anidra in aggiunta a piridossina, folato, anticoagulanti e dieta, tenendo sotto attenta osservazione l'omocisteina plasmatica, sarebbe compatibile con buoni esiti per la madre e per il feto. Tuttavia, Cystadane non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se la betaina anidra sia escreta nel latte materno (sebbene il suo precursore metabolico, la colina, sia presente ad alti livelli nel latte materno). A causa dell'assenza di dati, occorre prestare cautela nel prescrivere Cystadane alle donne in allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cystadane ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In generale, le reazioni avverse osservate nella terapia con betaina anidra sembravano essere non gravi e principalmente correlate all'apparato gastrointestinale. Possono presentarsi con frequenza non comune disturbi gastrointestinali come diarrea, glossite, nausea, disturbi gastrici, vomito e disturbi dentali. La reazione avversa riferita con maggior frequenza durante il trattamento è un innalzamento dei livelli plasmatici di metionina. È stato osservato un recupero completo dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono elencate di seguito, per classificazione sistemica organica e frequenza.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune: anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comune: agitazione, irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Non comune: edema cerebrale*
Patologie gastrointestinali	Non comune: diarrea, glossite, nausea, disturbi gastrici, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: alopecia, orticaria, odore cutaneo anomalo
Patologie renali e urinarie	Non comune: incontinenza urinaria
Esami diagnostici	Molto comune: aumento della metionina ematica*

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

* Casi non comuni di edema cerebrale e ipermetioninemia gravi sono stati segnalati in un intervallo da 2 settimane a 6 mesi dall'inizio della terapia con betaina anidra in pazienti con deficit di CBS con recupero completo dopo la sospensione del trattamento.

I sintomi di edema cerebrale comprendono cefalee mattutine con vomito e/o disturbi della vista.

Aumenti elevati dei livelli plasmatici di metionina, nell'intervallo da 1.000 a 3.000 μM , sono stati notati in questi pazienti. Poiché edema cerebrale è stato segnalato anche in pazienti con ipermetioninemia, è stata postulata come possibile meccanismo d'azione l'ipermetioninemia secondaria dovuta alla terapia con betaina anidra.

Per raccomandazioni specifiche consultare il paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per tratto alimentare e metabolismo, codice ATC: A16A A06.

Meccanismo d'azione

È stato dimostrato che la betaina anidra abbassa i livelli plasmatici di omocisteina in tre tipi di omocistinuria, ossia deficit di CBS; deficit di MTHFR e difetto di cbl. La portata di questo effetto era dipendente dal grado assoluto di iperomocisteinemia ed è più elevata nell'iperomocisteinemia grave.

Effetti farmacodinamici

La betaina anidra agisce come donatore di gruppi metilici nella rimetilazione dell'omocisteina in metionina, nei pazienti con omocistinuria. Di conseguenza, i livelli plasmatici di omocisteina dovrebbero ridursi in questi pazienti al 20-30% dei livelli precedenti al trattamento. È stato inoltre dimostrato che la betaina anidra aumenta i livelli plasmatici di metionina e S-adenosil metionina (SAM) nei pazienti con deficit di MTHFR e difetti di cbl. Nei pazienti con deficit di CBS senza restrizione dietetica di metionina è stato osservato un accumulo eccessivo di metionina. È stato dimostrato che l'integrazione con betaina anidra migliora le anomalie metaboliche nel fluido cerebrospinale dei pazienti con omocistinuria.

Efficacia e sicurezza clinica

Livelli plasmatici di omocisteina elevati sono associati a eventi cardiovascolari quali trombosi, osteoporosi, anomalie scheletriche e lussazione del cristallino. Negli studi osservazionali, il medico curante ha segnalato un miglioramento clinico (cardiovascolare e dello sviluppo neurologico) in circa il 75% dei pazienti che assumevano betaina anidra. La maggior parte di questi pazienti riceveva anche altri trattamenti, quali vitamina B6 (piridossina), vitamina B12 (cobalamina) e folato, con risposte biochimiche variabili. Nella maggior parte dei casi, l'aggiunta di betaina anidra ha comportato un'ulteriore riduzione del livello plasmatico di omocisteina. È probabile che, a causa della natura molteplice della terapia (alimentare, farmaceutica, di supporto) in questi pazienti, possa esservi un elemento di sovrastima degli effetti clinici del trattamento con betaina anidra. Il tardivo rilevamento dell'omocistinuria nello stato sintomatico è responsabile della morbilità residua dovuta a danno irreversibile al tessuto connettivo (oftalmologico, scheletrico), che non può essere corretto con ulteriore terapia. I dati clinici disponibili non consentono di correlare posologia ed efficacia clinica. Non vi è evidenza di sviluppo di tolleranza.

In alcuni casi, un aumento dei livelli plasmatici di metionina è stato associato a edema cerebrale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il monitoraggio dei livelli plasmatici di omocisteina ha dimostrato che l'inizio dell'azione della betaina anidra si è verificato entro diversi giorni e che una risposta di steady-state è stata raggiunta entro un mese.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni, il regime posologico efficace abituale è di 100 mg/kg/die somministrati in 2 dosi giornaliere; l'aumento della frequenza oltre due volte al giorno e/o della dose oltre 150 mg/kg/die non migliora l'effetto di abbassamento dei livelli di omocisteina.

Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di betaina non aiuta a definire l'efficacia del trattamento, poiché tali concentrazioni non corrispondono direttamente al flusso attraverso la via betaina-omocisteina-metiltransferasi citosolica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici dei pazienti con omocistinuria in terapia a lungo termine con betaina anidra sono molto simili a quelli dei volontari sani. Ciò dimostra che le differenze nella cinetica della betaina anidra

sono più probabilmente dovute a deplezione di betaina anidra nell'omocistinuria non trattata e sono significative solamente per il trattamento iniziale.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della betaina anidra non è stata determinata. In volontari adulti sani (età compresa tra 21 e 49 anni), dopo una dose singola di betaina anidra (50 mg/kg), l'assorbimento è stato rapido ($t_{max} = 0,9 \pm 0,3$ ore e $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Dopo un regime di somministrazioni ripetute di 100 mg/kg/die per 5 giorni la cinetica di assorbimento è rimasta immutata.

Distribuzione

La betaina anidra è stata distribuita rapidamente in un volume relativamente alto ($V/F = 1,3$ l/kg).

Dopo un regime di somministrazioni ripetute di 100 mg/kg/die per 5 giorni, l'emivita di distribuzione è risultata significativamente prolungata (fino a 36 ore), indicando processi di trasporto e ridistribuzione saturabili.

Biotrasformazione

La betaina anidra è un donatore di gruppi metilici.

Eliminazione

Con una lenta velocità di eliminazione (emivita media = 14 ore, clearance corporea totale media, CL/F , = 84 ml/h/kg), la clearance renale è trascurabile (5% della clearance corporea totale), presupponendo una biodisponibilità del 100%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A dosi elevate, sono stati osservati un effetto depressivo sul SNC e irritazione del tratto gastrointestinale nel ratto. Non sono stati condotti studi a lungo termine di carcinogenicità e tossicità riproduttiva sulla betaina anidra. Una batteria standard di test di genotossicità non rivela rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone integro: 3 anni

Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE con chiusura a prova di bambino.

Ogni confezione contiene 1 flacone con 180 g di polvere e tre cucchiari dosatori.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/379/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 febbraio 2007
Data del rinnovo più recente: 21 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F - 92800 Puteaux
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e successive modifiche pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).