

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Cystadane[®]

Poudre de bétaine anhydre pour solution orale

1 gramme/mesure de 1,7 cm³

Norme reconnue

Agent anti-homocystéine

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
3080 Yonge Street, Suite 6060
Toronto (Ontario)
M4N 3N1

Date de révision :
17 janvier 2018

Distribué par :
Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Oakville (Ontario)
L6M 2W2

Numéro de contrôle : 137524

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES.....	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	13
TOXICOLOGIE.....	14
RÉFÉRENCES.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

PrCystadane®

Poudre de bétaine anhydre pour solution orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	1 g par mesure de 1,7 cm ³	Aucun <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale) est indiqué pour le traitement de l'homocystinurie afin de diminuer l'homocystéine présente en excès dans le sang. Parmi les troubles classés sous le vocable d'homocystinurie, on retrouve les déficits ou les anomalies relatives :

1. à la cystathionine bêta-synthase (CBS),
2. à la 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR),
3. au métabolisme du cofacteur de la cobalamine (Cbl).

On peut évaluer la réponse du patient à CYSTADANE par la mesure des concentrations plasmatiques d'homocystéine et de méthionine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une première réponse au traitement est habituellement observable après une semaine, tandis que la réponse optimale nécessite entre quatre et six semaines de traitement.

CYSTADANE a été administré en concomitance avec la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine) et le folate.

Gériatrie :

Aucune donnée clinique ne permet actuellement d'établir de différence thérapeutique entre les jeunes adultes et les personnes âgées de plus de 65 ans.

Pédiatrie :

L'homocystinurie, sous sa forme la plus grave, se manifeste dès les premiers mois ou les premières années de la vie sous la forme d'une léthargie, d'un retard de croissance, d'un retard de développement, de crises convulsives et d'une subluxation du cristallin. Des patients ont déjà été traités avec succès par CYSTADANE. On recommande d'ajuster la dose du médicament chez les enfants. Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe aucune contre-indication connue à l'utilisation de CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale) doit être effectué sous la surveillance d'un médecin connaissant bien le traitement des patients atteints d'homocystinurie.

Carcinogénèse et mutagenèse

La bétaine n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité et de fertilité à long terme. On n'a relevé aucun signe de génotoxicité lors des tests suivants : analyse de la métaphase des lymphocytes humains; test de mutation bactérienne inverse; test du micronoyau chez la souris.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperméthioninémie : Les patients atteints d'homocystinurie attribuable à un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) peuvent également présenter une concentration plasmatique élevée de méthionine. Le traitement par CYSTADANE peut contribuer à accroître davantage la concentration de méthionine présente chez ces patients en raison de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. On a signalé des cas d'œdème cérébral chez des patients atteints d'hyperméthioninémie, y compris chez quelques patients traités par CYSTADANE. Il faut donc surveiller la concentration plasmatique de méthionine chez les patients présentant un déficit en CBS et la maintenir sous 1 000 µmol/l par l'intermédiaire de modifications au régime alimentaire et, s'il y a lieu, d'une réduction de la dose de CYSTADANE.

Populations particulières

Femmes enceintes : La bétaine n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction animale. On ignore si la bétaine peut porter atteinte au fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme

enceinte ou si elle peut nuire à la fonction reproductrice. On ne doit administrer CYSTADANE pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes qui allaitent : On ignore si la bétaine est excrétée dans le lait maternel (bien que son précurseur métabolique, la choline, soit présent en quantité élevée dans le lait maternel). Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut administrer CYSTADANE avec prudence chez les mères qui allaitent.

Enfants : La plupart des études de cas portant sur le traitement de l'homocystinurie par la bétaine ont été effectuées auprès d'enfants. Ce trouble, sous sa forme la plus grave, se manifeste dès les premiers mois ou les premières années de la vie sous la forme d'une léthargie, d'un retard de croissance, d'un retard de développement, de crises convulsives et d'une subluxation du cristallin. Des patients ont déjà été traités avec succès par la bétaine au cours des premiers mois ou des premières années de leur vie sans survenue d'effets indésirables. On recommande d'ajuster la dose du médicament chez les enfants (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (plus de 65 ans) : On ne dispose actuellement d'aucune donnée clinique pour cette population.

Surveillance et essais de laboratoire

La concentration plasmatique d'homocystéine doit être surveillée pendant la prise de CYSTADANE. Chez les patients présentant un déficit en CBS, il faut également surveiller la concentration plasmatique de méthionine et la maintenir sous 1 000 µmol/l. Voir la section

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme –

Hyperméthioninémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables survenant avec la prise de bétaïne ont jusqu'ici été minimes. Lors d'une étude au cours de laquelle on a traité par la bétaïne 111 patients atteints d'homocystinurie, on a signalé les effets indésirables suivants chez le nombre de patients correspondants :

Nausées	2
Troubles gastro-intestinaux	2
Diarrhée	1
« Odeurs corporelles »	1
Changements psychologiques discutables	1
« Aspiration de la poudre »	1
Trouble non précisé	1

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

On a rapporté quelques cas d' œdème cérébral suivant une hyperméthioninémie grave chez des patients présentant un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) traités par CYSTADANE.

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme –
Hyperméthioninémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On ne connaît aucune interaction médicamenteuse avec CYSTADANE. CYSTADANE a été

administré en concomitance avec la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine) et le folate.

Puisqu'il est possible que l'administration de CYSTADANE fasse augmenter la concentration plasmatique de méthionine chez les patients présentant un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS), il faut surveiller cette concentration et la maintenir sous 1 000 $\mu\text{mol/l}$ par l'intermédiaire de modifications au régime alimentaire et, s'il y a lieu, d'une réduction de la dose de CYSTADANE.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On recommande d'ajuster la dose du médicament chez les enfants. Voir ci-dessous.

Chez les patients présentant un déficit en CBS, il faut surveiller la concentration plasmatique de méthionine et la maintenir sous 1 000 $\mu\text{mol/l}$ par l'intermédiaire de modifications au régime alimentaire et, s'il y a lieu, d'une réduction de la dose de CYSTADANE.

Dose recommandée et ajustement posologique

Chez l'adulte, la dose habituelle est de 6 grammes par jour, administrés par voie orale en doses fractionnées de 3 grammes, 2 fois par jour. Il peut être nécessaire d'administrer une dose allant jusqu'à 20 grammes par jour pour maîtriser la concentration d'homocystéine de certains patients.

Chez l'enfant, la dose initiale est de 100 mg/kg/jour. On peut ensuite l'augmenter de 50 mg/kg de poids corporel après quatre à six semaines. Dans le cadre d'une étude, la simulation pharmacocinétique et pharmacodynamique a permis de démontrer que l'on n'obtenait que des effets bénéfiques minimes en administrant le médicament plus de deux fois par jour et en

excédant la dose de 150 mg/kg/jour de bétaine. La dose maximale chez l'enfant ne doit pas dépasser 6 grammes par jour.

Les concentrations plasmatiques totales d'homocystéine et de méthionine doivent être surveillées chez les patients présentant un déficit en CBS. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Hyperméthioninémie.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante au moment normalement prévu.

Administration

La dose prescrite de CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale) doit être mesurée avec la cuillère à mesurer fournie (une mesure de 1,7 cm³ contient 1 gramme de poudre de bétaine anhydre) puis dissoute dans 120 à 180 ml (4 à 6 onces) d'eau, de jus, de lait ou de préparation pour nourrissons, ou mélangée avec des aliments. Le médicament doit être pris immédiatement après sa préparation.

SURDOSAGE

Le traitement par CYSTADANE peut contribuer à accroître davantage la concentration de méthionine en raison de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. On a signalé des cas d'œdème cérébral chez des patients atteints d'hyperméthioninémie, y compris chez quelques patients traités par CYSTADANE. Il faut donc surveiller la concentration plasmatique de méthionine chez les patients présentant un déficit en CBS et la maintenir sous 1 000 µmol/l par

l'intermédiaire de modifications au régime alimentaire et, s'il y a lieu, d'une réduction de la dose de CYSTADANE. Chez les enfants, l'augmentation de la dose au-delà de 150 mg/kg/jour ne semble entraîner que des effets bénéfiques additionnels minimes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale) est indiqué pour le traitement de l'homocystinurie. Administré à la dose orale recommandée chez l'enfant et l'adulte, CYSTADANE agit comme donneur du groupe méthyle dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine chez les patients atteints d'homocystinurie. Ainsi, les concentrations toxiques d'homocystéine dans le sang de ces patients diminuent généralement de 20 à 30 %, parfois moins, par rapport aux concentrations présentes avant l'administration du traitement.

Pharmacodynamique

Une concentration sanguine élevée d'homocystéine est associée à des troubles cliniques comme la thrombose cardiovasculaire, l'ostéoporose, des anomalies du squelette et la subluxation du cristallin. Presque tous les patients traités par la bétaine ont vu leur concentration plasmatique d'homocystéine diminuer, généralement de 20 à 30 %, parfois moins, par rapport aux concentrations présentes avant l'administration du traitement. La diminution maximale de la concentration plasmatique d'homocystéine est atteinte après plusieurs semaines.

On a constaté que la bétaine permettait de diminuer la concentration plasmatique d'homocystéine en présence des trois types d'homocystinurie, soit l'homocystinurie attribuable à un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS), à un déficit en 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou à une anomalie du métabolisme du cofacteur de la cobalamine (Cbl).

Il a également été démontré que la bétaine permettait d'augmenter les faibles concentrations plasmatiques de méthionine et de S-adénosylméthionine (SAM) chez les patients présentant un déficit en MTHFR et une anomalie du métabolisme du Cbl. Chez les patients présentant un déficit en CBS, on a observé d'importantes augmentations de la concentration de méthionine par rapport aux valeurs de départ.

Pharmacocinétique

La bétaine est présente à l'état naturel dans l'organisme. Il s'agit d'un métabolite de la choline présent en petite quantité dans des aliments comme les betteraves, les épinards, les céréales et les fruits de mer. Cependant, la bétaine provenant de ces sources est présente en quantité insuffisante pour contrer adéquatement les concentrations plasmatiques très élevées d'homocystéine rencontrées chez les patients atteints d'homocystinurie.

Aucune étude pharmacocinétique sur la bétaine n'est présentement disponible. Les concentrations plasmatiques de bétaine des patients n'ont pas été mesurées et n'ont pas été mises en corrélation avec les concentrations d'homocystéine. Cependant, les mesures pharmacodynamiques, soit la surveillance des concentrations plasmatiques d'homocystéine, ont permis de démontrer que le début d'action de la bétaine avait lieu dans un délai de plusieurs jours et que son efficacité maximale était atteinte après plusieurs semaines de traitement. Des patients ont pris de la bétaine pendant de nombreuses années sans aucun signe de tolérance.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F). Protéger de l'humidité.

Remettre le capuchon fermement en place après usage.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Une mesure de 1,7 cm³ contient 1 gramme de poudre de bétaine anhydre. Il faut compter le nombre de mesures prescrites par le médecin et les dissoudre dans 120 à 180 ml (4 à 6 onces) d'eau, de jus, de lait ou de préparation pour nourrissons, ou les mélanger avec des aliments. Le médicament doit être pris immédiatement après sa préparation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédient actif : bétaine anhydre

Ingrédients non médicinaux : aucun ingrédient non médicinal

CYSTADANE (poudre de bétaine anhydre pour solution orale) est offert en flacons de plastique contenant 180 grammes de bétaine anhydre. Chaque flacon est muni d'un capuchon à l'épreuve des enfants et assorti d'une cuillère à mesurer en polypropylène. Une mesure de 1,7 cm³ équivaut à 1 gramme de poudre de bétaine anhydre.

CYSTADANE est offert par l'intermédiaire d'un système de distribution de spécialités.

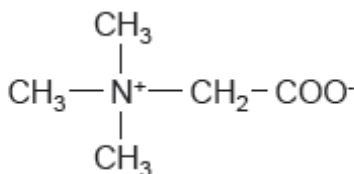
Composez le 905-827-1300 ou communiquez avec votre grossiste pour connaître les modalités de commande de ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune:	bétaïne anhydre
Nom chimique :	triméthylglycine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117,15
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	CYSTADANE est une poudre hygroscopique granulaire blanche. La poudre de bétaïne anhydre est très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et l'éthanol et modérément soluble dans l'éther.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée d'étude clinique n'est actuellement disponible.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La bétaïne diminue la concentration plasmatique d'homocystéine en agissant comme donneur de méthyle dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine par l'intermédiaire d'une importante voie métabolique secondaire. La réaction est catalysée par la bétaïne-homocystéine méthyltransférase qui ne requiert pas la présence des cofacteurs 5-méthyltétrahydrofolate ou

méthylcobalamine afin de convertir l'homocystéine en méthionine.

Puisqu'elle ne dépend pas des cofacteurs susmentionnés, la bétaine est efficace pour le traitement des trois types principaux d'homocystinurie. Il a également été démontré que la bétaine permettait d'accroître les faibles concentrations plasmatiques de méthionine et de S-adénosylméthionine (SAM) rencontrées chez les patients atteints d'homocystinurie attribuable à un déficit en 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou à une anomalie du métabolisme du cofacteur de la cobalamine (Cbl).

La bétaine est présente en petite quantité dans des aliments comme les betteraves, les épinards, les céréales et les fruits de mer. Elle est aussi disponible sous forme de métabolite de la choline, qui est une autre composante alimentaire. Cependant, la bétaine provenant de ces sources est présente en quantité insuffisante pour contrer adéquatement les concentrations plasmatiques très élevées d'homocystéine observées chez les patients atteints d'homocystinurie.

L'administration de doses thérapeutiques de bétaine à des patients atteints d'homocystinurie entraîne une baisse des concentrations élevées d'homocystéine. Les concentrations plasmatiques d'homocystéine ont diminué chez presque tous les patients traités par la bétaine.

TOXICOLOGIE

On a vérifié la toxicité orale aiguë de la bétaine anhydre auprès de cinq groupes de rats CD constitués de cinq mâles et de cinq femelles. Les animaux ont été laissés à jeun au cours de la nuit précédant l'administration de la bétaine. La bétaine a été administrée le jour 1 à des doses

variant entre 5 000 et 20 000 mg/kg, soit une posologie-volume de 40 ml/kg dans de l'eau distillée.

La dose médiane entraînant une toxicité orale aiguë (DL₅₀), l'intervalle de confiance de 95 % et la courbe dose-réponse ont été les suivants :

	DL₅₀ (mg/kg)	IC de 95 %	Courbe (degrés)
Mâles	11 204	8 616 à 13 792	88
Femelles	11 148	9 929 à 12 367	83
Résultats combinés	11 1779	10 454 à 11 904	85

Les signes de toxicité étaient notamment la léthargie, une diminution de l'activité motrice, un décubitus ventral, l'ataxie, les tremblements musculaires, les irrégularités respiratoires, une piloérection, le laisser-aller dans le toilettage, la salivation, une position recroquevillée et la diarrhée.

On a procédé à une recherche d'intervalle posologique pour le monohydrate de bétaine au moyen de concentrations allant jusqu'à 10 000 µg/ml. Selon les résultats obtenus, des concentrations de 1 000, 3 333 et 10 000 µg/ml en l'absence et en présence du système d'activation métabolique S-9 ont été sélectionnées aux fins d'une étude de cytogénicité sous la forme d'une analyse de la métaphase des lymphocytes humains. Le monohydrate de bétaine n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative des aberrations chromosomiques et ces aberrations n'étaient pas liées à la dose, que ce soit en l'absence ou en présence du S-9. On a conclu que le monohydrate de bétaine n'exerçait aucun effet clastogène sur les lymphocytes humains dans les

conditions propres à cette étude.

On a évalué le monohydrate de bétaine in vitro à l'aide du test d'Ames, qui a été choisi en raison de sa capacité à induire des mutations chez cinq souches mutantes de *Salmonella typhimurium* auxotrophes pour l'histidine, soit TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100. Deux essais distincts de mutagenèse ont été effectués, tous deux en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique (S-9), à l'aide des posologies suivantes : 5 000, 1 000, 200, 40 et 8 µg/lamelle. Le monohydrate de bétaine n'a pas entraîné d'accroissement significatif du nombre de mutants inverses, quelles que soient les souches utilisées, et ce, pour les deux essais effectués. On a donc conclu que le monohydrate de bétaine n'avait aucun pouvoir mutagène dans le cadre du test effectué.

On a procédé à un test du micronoyau chez la souris au moyen de 0,5, 1, 1,5 et 2 g/kg de monohydrate de bétaine. Aucune toxicité n'a été observée sur la moelle osseuse, telle qu'établie par la réduction du rapport érythrocytes polychromatiques/érythrocytes normochromatiques. Comparativement aux groupes de contrôle appropriés, on n'a observé aucune augmentation significative du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés chez aucun des groupes d'animaux ayant reçu le monohydrate de bétaine. Le nombre de micronoyaux des animaux traités par le monohydrate de bétaine présentait la même variation normale que celui des animaux des groupes de contrôle. On a conclu que le monohydrate de bétaine n'induisait pas l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 2 g/kg.

RÉFÉRENCES

Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH, *et al.* Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *J Pediatr* 1988; 112:32-39.

Berlow S, Bachman RP, Berry GT, *et al.* Betaine therapy in homocystinemia. *Brain Dysfunct* 1989; 2:10-24.

Carmel R, Watkins D, Goodman SI, Rosenblatt DS. Hereditary defect of cobalamin metabolism (cb/G mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *N Engl J Med* 1988; 318:1738-1741.

Cochran FB, Sweetman L, Schmidt K, Barsh G, Kraus J, Packman S. Pyridoxine-unresponsive homocystinuria with an unusual clinical course. *Am J Med Genetics* 1990; 35:519-522.

Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernandes H, Ramesh V, Morris AAM. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144(4):545-548.

Gahl WA, Bernardini I, Chen S, Kurtz D, Horvath K. The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxine-non-responsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis* 1988; 11:291-298.

Haworth JC, Dilling LA, Surtees LE, *et al.* Symptomatic and asymptomatic methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in two adult brothers. *Am J Med Genetics* 1993; 45:572-576.

Holme E, Kjellman B, Ronge E. Betaine for treatment of homocystinuria caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Arch Dis Child* 1989; 64:1061-1064.

Hyland K, Smith I, Bottiglieri T, *et al.* Demyelination and decreased S-adenosylmethionine in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Neurology* 1988; 38:459-462.

Ilan Y, Eid A, Rivkind AI, Weiss D, Dubin Z, Yatziv S. Gastrointestinal involvement in homocystinuria. *J Gastroenterology and Hepatology* 1993; 8:60-62.

Kishi T, Kawamura I, Harada Y, *et al.* Effect of betaine on s-adenosylmethionine levels in the cerebrospinal fluid in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and peripheral neuropathy. *J Inher Metab Dis* 1994; 17:560-565.

Matthews A, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Chakrapani A, *et al.* An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimizing the dosage regimen of betaine in homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:140-46.

Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, *et al.* Methylmalonic aciduria with homocystinuria: biochemical studies, treatment, and clinical course of a Cb1-C patient. *Eur J Pediatr* 1990; 149:412-415.

Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr* 1981; 99(3):467-472.

Wendel U, Bremer HJ. Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984; 142:147-150.

Wilcken DEL, Wilcken B, Dudman NPB, Tyrrell PA. Homocystinuria – the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med* 1983; 309(8):448-453.

Wilcken DEL, Dudman NPB, Tyrrell PA. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency – the effects of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients. *Metabolism* 1985; 34(12):1115-1121.

Wiley VC, Dudman NPB, Wilcken DEL. Free and protein-bound homocysteine and cysteine in cystathionine beta-synthase deficiency: interrelations during short and long-term changes in plasma concentrations. *Metabolism* 1989; 38(8):734-739.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Cystadane®

(poudre de bêtaïne anhydre pour solution orale)

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur CYSTADANE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

CYSTADANE est utilisé pour traiter l'homocystinurie, une maladie rare qui se caractérise par une concentration anormalement élevée d'homocystéine – un acide aminé naturel – dans le sang et dans l'urine. L'homocystinurie est causée par un manque d'enzymes, soit la cystathionine bêta-synthase (CBS) et la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou par une anomalie du métabolisme du cofacteur de la cobalamine (Cbl).

Les effets de ce médicament

CYSTADANE diminue l'homocystéine présente en excès dans l'organisme en contribuant à sa conversion en méthionine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Abstenez-vous d'utiliser ce médicament si vous êtes allergique à la bêtaïne, ou abstenez-vous d'en donner à votre enfant s'il y est allergique.

Ingrédient médicamenteux

La bêtaïne est l'ingrédient médicamenteux de CYSTADANE.

Ingrédients non médicamenteux importants

Aucun ingrédient non médicamenteux n'est dans la composition de CYSTADANE.

Présentation

CYSTADANE est offert sous forme de poudre pour solution orale.

CYSTADANE est offert en flacons de plastique de 180 g. Chaque flacon contient une cuillère à mesurer. Une mesure (1,7 cm³) équivaut à 1 gramme de poudre de bêtaïne anhydre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CYSTADANE, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- de vos problèmes de santé présents et passés;
- si vous êtes enceinte, si vous envisagez de le devenir ou si vous allaitez.

CYSTADANE peut causer une hyperméthioninémie entraînant un œdème cérébral. Les concentrations sanguines de méthionine doivent être surveillées lors du traitement par CYSTADANE.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT que vous ou votre enfant utilisiez CYSTADANE, dites à votre médecin ou à votre pharmacien ou à celui de votre enfant si vous-même ou votre enfant prenez ou envisagez de prendre un autre médicament, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les suppléments vitaminiques et les produits de santé naturels. CYSTADANE a été utilisé avec la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine) et le folate.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La dose prescrite de CYSTADANE doit être mesurée avec la cuillère à mesurer fournie à cet effet. Une mesure de 1,7 cm³ contient 1 gramme de poudre de bêtaïne anhydre. Mélangez la dose mesurée de poudre dans 120 à 180 ml (4 à 6 onces) d'eau, de jus, de lait ou de préparation pour nourrissons jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute, ou mélangez-la avec des aliments. Prenez le médicament immédiatement après l'avoir préparé.

Dose pour adulte

Prendre la dose conformément à la prescription du médecin. La dose habituelle est de 6 grammes par jour, administrés par voie orale en doses fractionnées de 3 grammes, 2 fois par jour. Il se peut que votre médecin ajuste la dose au besoin.

Dose pour enfant

Chez les enfants, la dose est établie selon le poids corporel. Il se peut que votre médecin prescrive une dose initiale de 100 mg/kg de poids corporel par jour, puis augmente la dose de 50 mg/kg de poids corporel après 4 à 6 semaines, jusqu'à concurrence de 150 mg/kg. La dose maximale ne doit pas dépasser 6 grammes par jour.

Surdosage

Si vous croyez que vous ou quelqu'un d'autre avez pris une surdose de CYSTADANE, informez-en votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Dose oubliée

Prenez la dose oubliée de CYSTADANE dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment normalement prévu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Parmi les effets secondaires possibles, on compte les nausées, la diarrhée, les odeurs corporelles et les problèmes d'estomac ou d'intestin. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si un effet secondaire persiste ou s'il vous incommode.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Œdème cérébral (concentration anormale de fluide dans le cerveau avec symptômes associés : mal de tête intense, nausées, vomissements, perte de la vue, confusion et coma)			√
Réaction allergique (éruption cutanée, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez CYSTADANE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver CYSTADANE à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Remettre le capuchon fermement en place après usage. Protéger de l'humidité.

Tenir tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le distributeur Recordati Rare Diseases Canada Inc., au 905-827-1300.

Ce feuillet a été préparé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Dernière révision : 17 janvier 2018.

Code article Orphan Europe N° OEP1002