

CYSTADANE

M R F**Recordati**

Oralt pulver 1 g

(Vitt kristalliskt fritt finfördelat pulver.)

Andra medel för matsmältningsorgan och ämnesomsättning.

Aktiv substans:

Betain

ATC-kod:

A16AA06

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-07-19.

Indikationer

Kompletterande behandling av homocystinuri, som innefattar brister eller defekter i:

- cystationinbetasyntas (CBS)
- 5,10-metylen-tetrahydrofolatreduktas (MTHFR)

- kobalamin-cofaktor-metabolism (cbl).

Cystadane ska användas som ett tillägg till andra terapier såsom vitamin B6 (pyridoxin), vitamin B12 (kobalamin), folat och specialkost.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Dosering

Behandling med Cystadane bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med homocystinuri.

Dosering

Barn och vuxna

Den rekommenderade totala dagliga dosen är 100 mg/kg/dag administrerad som 2 doser per dag.

Dosen ska dock titreras individuellt i enlighet med plasmanivåerna för homocystein och metionin. För vissa patienter krävdes doser över 200 mg/ kg/dag för att nå terapeutiska mål. Upptitrering av dosen ska ske med varsamhet för patienter med CBS-brist på grund av risken för hypermetioninemi. Dessa patienters metioninnivåer ska övervakas noga.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Erfarenhet av behandling med betain vattenfritt hos patienter med njurinsufficiens eller icke-alkoholbetingad leversteatos har visat att det inte är nödvändigt att anpassa dosregimen av Cystadane.

Administreringssätt

Burken bör skakas lätt innan den öppnas. Tre doseringsskedar medföljer vilka mäter upp antingen 100 mg, 150 mg eller 1 g betain vattenfritt. Det rekommenderas att man ur burken tar en rågad doseringssked och sedan drar ett föremål med en plan yta (tex en kniv) över doseringsskeden. Detta ger följande doser: liten sked 100 mg, medelstor sked 150 mg och stor sked 1 g betain vattenfritt.

Pulvret ska blandas med vatten, juice, mjölk, modersmjölksersättning eller mat tills det är helt upplöst och ska intas direkt efter blandning.

Terapeutisk övervakning:

Målet med behandlingen är att hålla plasmanivåerna av totalt homocystein under 15 μM eller så lågt som möjligt. Steady-state uppnås vanligtvis inom en månad.

Varningar och försiktighet

Mindre vanliga fall av svåra cerebrala ödem som associeras med hypermetioninemi rapporterades vid behandling med betain vattenfritt hos patienter med CBS-brist (se Biverkningar).

Fullständig återhämtning skedde efter avslutad behandling:

- Koncentrationerna av plasmametionin bör hållas under 1000 μM . Det rekommenderas att mäta nivåerna av plasmametionin i början av behandlingen och sedan årligen eller varannat år. Om metioninnivåerna ökar avsevärt över det första säkerhetströskelvärdet på 700 $\mu\text{mol/l}$ **ska patienten övervakas oftare och man ska kontrollera att patienten följer sin diet. För att minska metioninnivåerna ska man överväga att ändra dieten samt minska dosen av Cystadane eller att tillfälligt avbryta behandlingen med Cystadane.**

- Om det uppkommer några symtom på cerebralt ödem såsom morgonhuvudvärk med kräkningar och/eller synförändringar, bör nivåerna av plasmametionin samt kosthållningen kontrolleras och behandling med Cystadane avbrytas.
- Om symtom på cerebralt ödem återkommer efter att behandlingen har satts in på nytt bör behandling med betain vattenfritt avslutas för obegränsad tid.

För att minimera riskerna av potentiella läkemedelsinteraktioner bör man låta det gå 30 minuter mellan intag av betain vattenfritt och blandningar av aminosyror och/eller läkemedel som innehåller vigabatrin och GABA-analoger (se Interaktioner).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Baserat på in *vitro*-data så kan betain vattenfritt eventuellt interagera med aminosyreblandningar och/eller läkemedel som innehåller vigabatrin och GABA-analoger.

Graviditet

Graviditet

Data från ett begränsat antal graviditeter tyder inte på skadliga händelser av betain vattenfritt på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts. Under graviditeten skulle administrering av betain vattenfritt som tillägg till pyridoxin, folat, antikoagulantia och kosthållning under noggrann övervakning av plasmahomocystein vara kompatibelt med ett bra utfall för moder och foster. Cystadane skall dock användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt huruvida betain vattenfritt utsöndras i modersmjölk (dess prekursor-metabolit, kolin, förekommer dock i höga nivåer i modersmjölk). På grund av att data saknas skall förskrivning av Cystadane till ammande kvinnor ske med försiktighet.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga

Trafik

Cystadane har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som uppträdde vid behandling med betain vattenfritt var i allmänhet inte allvarliga och är främst relaterade till magtarmsystemet. Störningar i magtarmkanalen som diarré, glossit, illamående, magbesvär, kräkningar och tandsjukdomar är mindre vanliga.

Den vanligast rapporterade biverkningen vid behandling är ökat metionin i blodet. Fullständig återhämtning uppvisades efter avslutad behandling (se Varningar och försiktighet).

Lista över biverkningar i tabellform

Erfarenhet grundad på ca 1000 patienter som exponerats för betain.

Rapporterade biverkningar listas nedan, efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$),

sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).
Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition	Mindre vanlig: anorexi
Psykiska störningar	Mindre vanlig: upprördhet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig: hjärnödem*
Magtarmkanalen	Mindre vanlig: diarré, glossit, illamående, magbesvär, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig: håravfall, nässelfeber, avvikande kroppslukt
Njurar och urinvägar	Mindre vanlig: urininkontinens
Undersökningar	Mycket vanlig: ökad mängd metionin i blodet*

Beskrivning av av utvalda biverkningar

*Mindre vanliga fall av svåra cerebrala ödem och hypermetioninemi rapporterades inom 2 veckor upp till 6 månader efter påbörjad behandling med betain vattenfritt hos patienter med CBS-brist, med fullständig återhämtning efter avslutad behandling.

Symtom på cerebralt ödem omfattar morgonhuvudvärk med kräkningar och/eller synförändringar.

Hos dessa patienter såg man kraftiga förhöjningar av plasmametioninnivåerna, från 1 000 till 3 000 µM. Eftersom cerebralt ödem även har rapporterats hos patienter med hypermetioninemi, har man antagit att sekundär hypermetioninemi orsakad av behandling med betain vattenfritt kan vara en möjlig verkningsmekanism. För särskilda rekommendationer, se Varningar och försiktighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Betain vattenfritt visade sig sänka nivåerna av plasmahomocystein i de tre typerna av homocystinuri, dvs CBS-brist; MTHFR-brist och cbl-defekt. Effektens omfattning var beroende av den absoluta graden av hyperhomocysteinemi vilken är högre vid svår hyperhomocysteinemi.

Farmakodynamisk effekt

Betain vattenfritt agerar som en metylgruppsdonator i remetyleringen av homocystein till metionin hos patienter med homocystinuri. Som resultat av detta bör plasmanivåerna av homocystein hos dessa patienter sjunka till 20-30 % av de nivåer som var före behandling.

Betain vattenfritt har även visat sig öka nivåerna av plasmametionin och S-adenosylmetionin (SAM) hos patienter med MTHFR-brist och cbl-defekter. Hos patienter med CBS-brist utan några kosthållningsrestriktioner av metionin har man observerat en kraftig ackumulering av metionin.

Komplettering med betain vattenfritt visade sig förbättra de metabola avvikelserna i cerebrospinalvätskan hos patienter med homocystinuri.

Klinisk effekt och säkerhet

Förhöjda plasmanivåer av homocystein associeras med kardiovaskulära händelser såsom trombos, osteoporos, onormala förändringar i skelettet och förskjutning av ögats lins. I observationsstudier har den behandlande läkaren rapporterat klinisk förbättring (kardiovaskulär och utvecklingsneurologisk) hos ca 75 % av de patienter som tog betain vattenfritt. De flesta av dessa patienter fick även andra behandlingar såsom vitamin B6 (pyroxidin), vitamin B12 (kobalamin) och folat med varierande biokemiska svar. I de flesta fall reducerades plasmanivåerna av homocystein ytterligare vid tillägg av betain vattenfritt. På grund av att det finns flera typer av terapier (kosthållnings-, läkemedels-, tilläggs-) för dessa patienter är det troligt att det kan vara en överskattning av de kliniska effekterna av behandling med betain vattenfritt. Sen upptäckt av symtomatisk homocysteinuri är orsak

till kvarvarande morbiditet pga irreversibla bindvävsskador (ögon, skelett) som inte kan korrigeras med ytterligare behandling. Tillgängliga kliniska data är inte tillräckliga för att korrelera dos och klinisk effekt. Det finns inga belägg för toleransutveckling.

I ett fåtal fall såg man ett samband mellan ökade nivåer av plasmametionin och cerebralt ödem (se Varningar och försiktighet samt Biverkningar).

Övervakning av nivåer av plasmahomocystein har visat att betain vattenfritt börjar verka inom några dagar och att steady state nåddes inom en månad.

Pediatrisk population

Hos barn under 10 år är den vanligtvis effektiva dosregimen 100 mg/kg/dag uppdelat på 2 doser dagligen; att öka frekvensen till mer än två gånger dagligen och/eller dosen till mer än 150 mg/kg/dag förbättrar inte den homocysteinsänkande effekten.

Man kan inte definiera behandlingseffekten genom att övervaka plasmakoncentrationerna av betain, eftersom dessa koncentrationer inte direkt motsvarar flödet genom betain-homocystein-metyltransferasbanan i cytosolen.

Farmakokinetik

Farmakokinetiska data för patienter med homocystinuri med tilläggsbehandling med betain vattenfritt under en lång tid är väldigt lika de för friska frivilliga. Detta visar att skillnader i kinetik hos betain vattenfritt med största sannolikhet beror på förbrukning av betain vattenfritt vid obehandlad homocystinuri och är bara relevant för initial behandling.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för betain vattenfritt har inte fastställts. Hos vuxna friska frivilliga (ålder mellan 21 och 49 år) var absorptionen snabb ($t_{\max} = 0,9 \pm 0,3$ timmar och $C_{\max} = 0,9 \pm 0,2$ mM) efter en peroral engångsdos av betain vattenfritt (50 mg/kg). Efter en upprepade dosregim på 100 mg/kg/dag i 5 dagar förändrades inte absorptionskinetiken.

Distribution

Betain vattenfritt distribuerades snabbt ut till en relativt stor volym ($V/F = 1,3$ l/kg). Efter en upprepade dosregim på 100 mg/kg/dag i 5 dagar förlängdes halveringstiden för distributionen signifikant (upp till 36 h), vilket indikerar mättad transport och redistributionsprocesser.

Metabolism

Betain vattenfritt är en metylgruppsdonator.

Eliminering

Med en långsam eliminationshastighet (medelhalveringstid = 14 h, medel av totala clearance, CL/F , = 84 ml/h/kg), är renalt clearance försumbart (5 % av totala clearance), om man antar 100 % biotillgänglighet.

Prekliniska uppgifter

Vid höga doser har man hos råttor sett en depressiv effekt av CNS samt en irritation i magtarmkanalen. Man har inte utfört långtidsstudier för carcinogenicitet och reproduktionstoxicitet med betain vattenfritt. En standarduppsättning av genotoxicitetstester påvisar inga specifika risker hos människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 g pulver innehåller 1 g betain vattenfritt.

Förteckning över hjälpämnen

Inga.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Betain

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Även om biomolekyler är undantagna från miljöriskklassificering bör det beaktas att dessa molekyler kan vara biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad burk: 3 år

Öppnad burk: 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns under Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Oralt pulver

Vitt kristalliskt fritt finfördelat pulver.

Förpackningsinformation

Oralt pulver 1 g Vitt kristalliskt fritt finfördelat pulver.

180 gram burk, 4701:75, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Oralt pulver 1 g