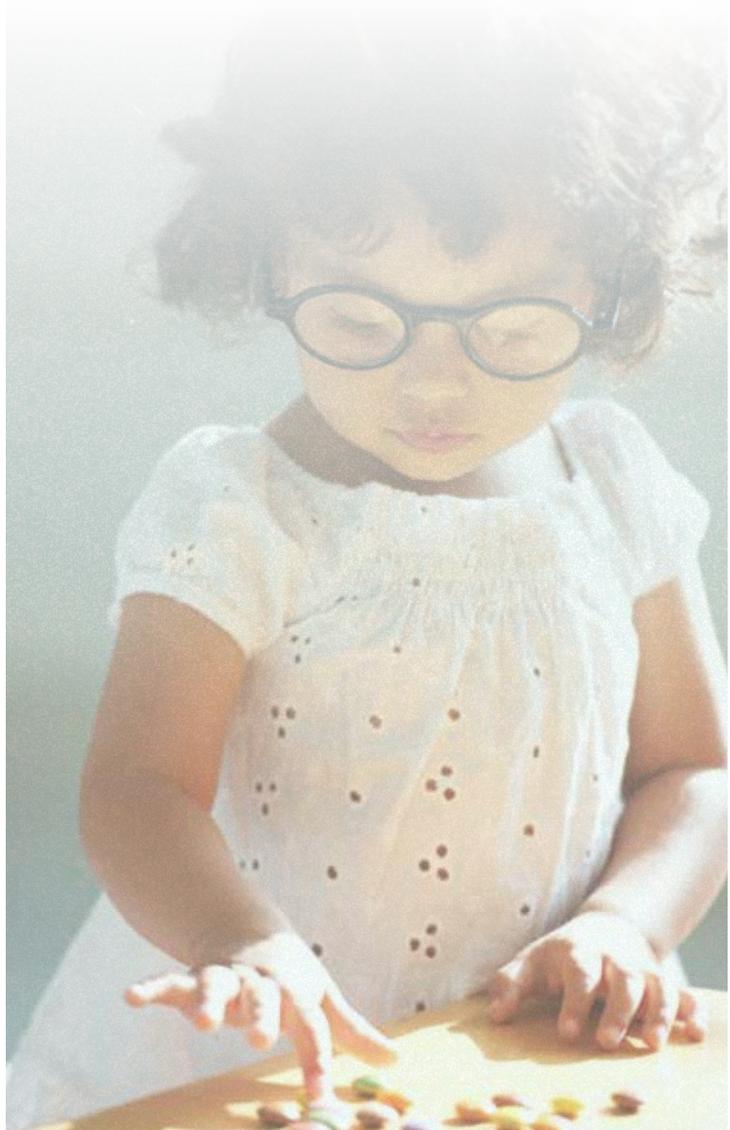


Vivir con un

DEFECTO EN EL METABOLISMO DEL

COFACTOR COBALAMINA

ESTE FOLLETO LE
AYUDARÁ A ENTENDER
LOS DISTINTOS TIPOS
DE DEFECTOS EN
EL METABOLISMO
DEL COFACTOR
COBALAMINA
QUE CAUSAN LA
HOMOCISTINURIA,
CÓMO ESTOS AFECTAN
A SU CUERPO Y CÓMO
PUEDE MANEJAR SU
ENFERMEDAD



ALGUNAS PALABRAS ACERCA DE ESTE FOLLETO

¿Le ha diagnosticado su médico a usted o a su hijo un **defecto en el metabolismo del cofactor cobalamina**? Los defectos en el metabolismo del cofactor cobalamina es uno de los tres tipos de enfermedades genéticas que causan **homocistinuria**. La información en este folleto le ayudará a entender estos defectos y cómo puede manejar su enfermedad.

Puede que esté leyendo este folleto porque usted tiene un defecto en el metabolismo del cofactor cobalamina o porque su hijo, hermano o amigo lo tiene. O quizás usted es un profesional de la salud. Tenga en cuenta que este folleto está dirigido a "usted", pero se entiende que "usted", el lector, puede no tener un defecto en el metabolismo del cofactor cobalamina.

A partir de aquí, los defectos en el metabolismo del cofactor cobalamina (cbl) serán referidos como **defectos de cbl**.



¿QUÉ ES LA HOMOCISTINURIA?

Es posible que usted haya escuchado la palabra "homocistinuria" por primera vez cuando su médico le habló acerca de la posibilidad de tener un defecto de cbl. **Homocistinuria causada por defectos de cbl** es el nombre que se le da a un grupo de enfermedades raras que involucran el **aminoácido homocisteína**. Los aminoácidos son las unidades básicas que su cuerpo usa para fabricar proteínas. La homocistinuria ocurre cuando se produce una acumulación de homocisteína en la sangre y la orina. Los altos niveles de homocisteína pueden ser dañinos para su cuerpo.

¿CÓMO ENTRA LA HOMOCISTEÍNA A SU CUERPO?

Inicia con el tipo de alimentos que usted come. Su cuerpo fabrica la homocisteína a partir de otro aminoácido llamado **metionina**. La mayoría de los alimentos contienen cierto nivel de metionina. Pero los alimentos ricos en proteínas como la carne, el pescado, los huevos y el queso tienen el mayor contenido de metionina. Los alimentos a base de plantas como los frijoles, el tofu y las nueces tienen altas cantidades de metionina. Por lo tanto, cuando usted come estos tipos de alimentos, más metionina entra a su cuerpo. Luego su cuerpo descompone, o metaboliza, la metionina que usted ha comido a homocisteína.



¿CÓMO LOS DEFECTOS DE cbl CAUSAN LA HOMOCISTINURIA?

Dado que demasiada homocisteína puede dañar a su cuerpo, este debe volver a convertir parte de la homocisteína a metionina. Este proceso involucra a la **cobalamina, también conocida como vitamina B12**, que usted obtiene de los alimentos que come. Su cuerpo atraviesa por una serie de pasos para convertir la vitamina B12 a **metilcobalamina**. Este es el tipo de cobalamina que su cuerpo necesita para volver a convertir la homocisteína a metionina.

Cuando el proceso funciona como debe funcionar, su cuerpo usa metilcobalamina y algunas **enzimas** para convertir la homocisteína a metionina. Las enzimas son proteínas que ayudan a que se produzcan reacciones químicas en el cuerpo.

Sin embargo, el proceso puede fracasar si:

- Su cuerpo no puede completar los pasos necesarios para producir suficiente metilcobalamina.
- Su cuerpo no puede producir las enzimas necesarias para que ocurra la reacción química, o su cuerpo produce enzimas que no funcionan adecuadamente.

¿Por qué sucede esto? Su cuerpo utiliza muchos genes para convertir la cobalamina a metilcobalamina y para producir las enzimas necesarias para completar este proceso. Si alguno de estos genes tiene un problema, el proceso puede fracasar.

Si algún paso en el proceso no ocurre, entonces su cuerpo no puede volver a convertir la homocisteína a metionina a través de este medio. Esto provoca la acumulación de homocisteína en su cuerpo. También ocasiona que disminuya la metionina. Ambos factores pueden conducir a serios problemas de salud.

¿EXISTEN DISTINTOS TIPOS DE DEFECTOS DE cbl?

Sí, existen muchos tipos de defectos de cbl. Cada uno tiene en su nombre una letra diferente del abecedario. El tipo de defecto de cbl que usted tiene depende del gen afectado y de dónde se ha roto el proceso. Algunos defectos de cbl también causan un defecto secundario conjuntamente con la homocistinuria. A estos se les llama “enfermedades combinadas”.

ENFERMEDADES COMBINADAS

Las enfermedades combinadas ocurren en personas que no pueden completar con éxito los pasos necesarios para producir suficiente metilcobalamina y una segunda forma de cobalamina que su cuerpo necesita. Estas enfermedades se conocen como: **defecto de cblC (cblC), defecto de cblD (cblD), defecto de cblF (cblF), defecto de cblJ (cblJ) y defecto de cblX (cblX).**

Cuando su cuerpo realiza los pasos necesarios para producir metilcobalamina, usa muchos de los mismos pasos para ayudar a producir un segundo tipo de cobalamina llamado **adenosilcobalamina**. Cuando su cuerpo no produce suficiente adenosilcobalamina, no se puede producir una reacción enzimática determinada. Esto ocasiona la acumulación de una sustancia

llamada **ácido metilmalónico (MMA)** que su cuerpo produce cuando digiere proteínas. Los altos niveles de MMA en la sangre pueden provocar el desarrollo de síntomas dañinos. Esta enfermedad se llama **acidemia metilmalónica**.

Las personas que padecen de una enfermedad combinada tienen homocistinuria y acidemia metilmalónica. Ambas enfermedades pueden causar serios problemas de salud.

El defecto de cblC es el defecto de cbl más común. Aproximadamente 1 de cada 100,000 bebés nace con defecto de cblC en los Estados Unidos.

¿EXISTEN DISTINTOS TIPOS DE DEFECTOS DE cbl?

ENFERMEDAD DE UNA SOLA CAUSA

La homocistinuria sin acidemia metilmalónica ocurre cuando el cuerpo de una persona no puede completar los pasos finales en el proceso para producir metilcobalamina, o cuando el cuerpo de una persona no puede producir de manera adecuada una enzima que es necesaria para interactuar con la metilcobalamina. Estas enfermedades se conocen como: **defecto de cblD variante 1 (cblD variante 1), defecto de cblE (cblE) y defecto de cblG (cblG).**

La acidemia metilmalónica sin homocistinuria ocurre cuando una persona no produce suficiente adenosilcobalamina. Estas enfermedades se conocen como: **defecto de cblA (cblA), defecto de cblB (cblB), y defecto de cblD variante 2 (cblD variante 2).** Estos defectos de cbl no se cubrirán con mayor detalle en este folleto.

Los distintos tipos de defectos de cbl afectan al cuerpo de manera diferente y pueden provocar distintos síntomas. Es muy importante saber qué tipo de defecto de cbl tiene usted para poder desarrollar un plan de tratamiento que le ayude a manejar sus niveles de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico (MMA) en su cuerpo diariamente.

¿POR QUÉ USTED TIENE UN DEFECTO DE cbl?

Los defectos de cbl son enfermedades genéticas, que es otra manera de decir que heredamos la enfermedad de nuestros padres. Cómo se hereda la enfermedad depende del tipo específico de defecto de cbl que usted tiene. Puesto a que la homocistinuria debido a defectos de cbl es causada por la genética, esta es una enfermedad de por vida.

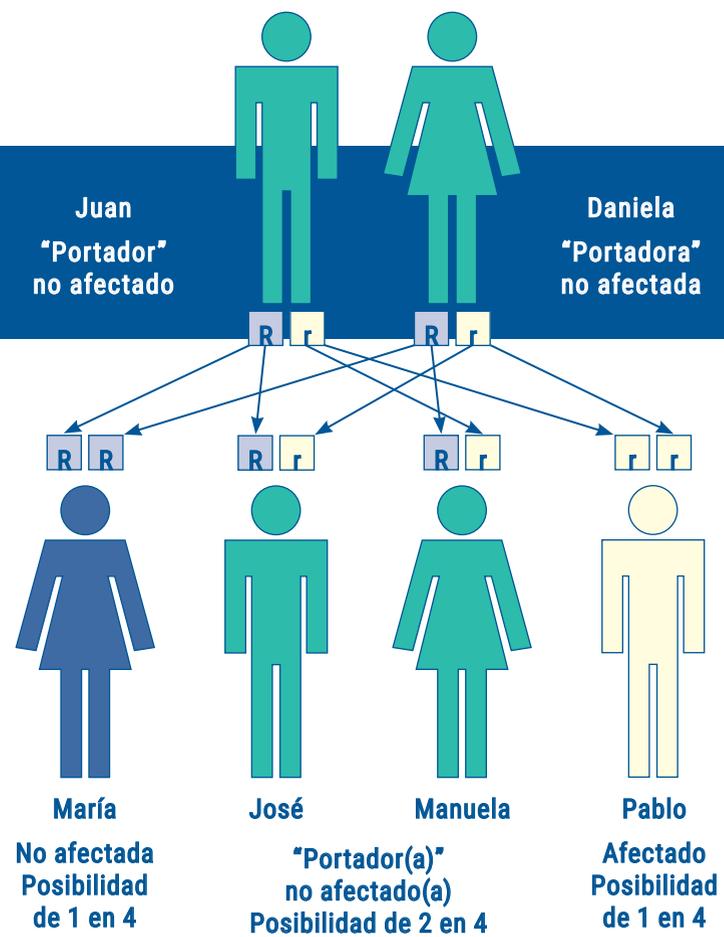
PATRÓN HEREDITARIO DE TODOS LOS DEFECTOS DE cbl EXCEPTO cblX

Los defectos de cbl (excepto cblX) ocurren cuando usted hereda dos copias de una variación anormal de un gen específico, una de cada padre. **Herencia autosómica recesiva** es el término médico que se le da a este tipo de herencia.

Si usted tiene homocistinuria debido a un defecto de cbl pero sus padres no, entonces ellos son **portadores** de la enfermedad. Esto significa que ellos tienen una copia normal y una variación anormal del gen afectado. Ellos no tienen homocistinuria porque su copia normal del gen puede mantener sus niveles normales de homocisteína.



¿POR QUÉ TIENE USTED UN DEFECTO DE cbI?



PATRÓN HEREDITARIO DEL DEFECTO DE cbIX

El defecto de CbIX es causado por una variación anormal en el gen *HCFC1*, que se ubica en el cromosoma X. El defecto de cbIX sigue la herencia recesiva ligada al cromosoma X en las familias. Los genes ligados al cromosoma X afectan a hombres y mujeres de manera diferente.

Los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Si un hombre hereda un gen *HCFC1* anormal en el cromosoma X de su madre, él tendrá el defecto de cbIX. Él no puede heredar el defecto de cbIX de su padre, incluso si el padre tiene el defecto de cbIX, ya que hereda un cromosoma Y de su padre.

Las mujeres tienen dos cromosomas X. Si una mujer hereda dos genes *HCFC1* anormales, uno de cada padre, ella tendrá el defecto de cbIX. Sin embargo, si una mujer hereda solamente un gen anormal en el cromosoma X ya sea de su madre o de su padre, ella será portadora de la enfermedad. Es probable que ella no tenga síntomas de la enfermedad, o si los tiene, es probable que no sean graves. Esto se debe a que la segunda copia del gen *HCFC1* funciona de acuerdo a como debe funcionar.

Por ejemplo, este diagrama demuestra cómo la homocistinuria debida al defecto de cbIC afecta a las familias. El defecto de cbIC es provocado por una variación anormal de un gen llamado *MMACHC*. Este gen ayuda a convertir la vitamina B12 que usted obtiene de los alimentos que come a metilcobalamina, el tipo de cobalamina que su cuerpo necesita.

Esta familia, los padres, Juan y Daniela, son portadores del defecto de cbIC. Cada niño de la familia tiene una posibilidad de 1 en 4 de tener el defecto de cbIC. En este caso, Pablo, su hijo, tiene el defecto de cbIC porque heredó dos variaciones anormales del gen *MMACHC*. Los otros niños, Manuela, José y María, no tienen el defecto de cbIC. Pero Manuela y José son portadores del defecto porque tienen una copia normal y una variación anormal del gen *MMACHC*.

Ambos podrían transmitir el gen afectado a sus futuros hijos. María tiene dos copias normales del gen. Ella transmitirá una copia normal del gen a cualquiera de sus futuros hijos.

Ser portador de la homocistinuria debido al defecto de cbIC es mucho más común que tener la enfermedad. Es por esto que muchas personas a quienes se les diagnostica defecto de cbIC desconocen de familiares que tengan homocistinuria o acidemia metilmalónica.

¿CÓMO Y CUÁNDO SON DIAGNOSTICADOS LOS DEFECTOS DE COBALAMINA?

La homocistinuria causada por defectos de cbl se diagnostica a través de pruebas de laboratorio que miden los niveles en sangre de:

- Homocisteína: suele estar más elevada de lo normal en todos los defectos de cbl
- Metionina: suele estar por debajo de lo normal en todos los defectos de cbl
- Ácido metilmalónico: suele estar más elevado de lo normal en todas las enfermedades combinadas

Su médico puede sugerir más análisis de sangre para identificar el gen específico que está causando su defecto de cbl. Esto se conoce como “secuenciación del ADN” y se realiza en un laboratorio especial. Dado que muchos defectos de cbl comparten resultados de análisis de sangre similares, se realiza el análisis de “panel” genético para evaluar muchos genes relevantes al mismo tiempo. Este tipo de prueba genética puede confirmar el diagnóstico.

En los Estados Unidos, la mayoría de los estados realizan pruebas a los recién nacidos para detectar si tienen defectos de cbl combinados con homocistinuria y acidemia metilmalónica combinados, tales como cblC y cblD. En estas pruebas se buscan marcadores en la sangre que son causados por los altos niveles de ácido metilmalónico (MMA). Una prueba de detección positiva en el recién nacido conduce a una prueba de laboratorio de diagnóstico.

Si el resultado de la prueba de detección en el recién nacido es positivo, su médico le mandará a hacerse más pruebas para confirmar el resultado. La detección en recién nacidos no es perfecta y puede que no capture a todos los recién nacidos con la enfermedad. Algunos bebés que nacen antes de tiempo (prematuros) puede que no estén suficientemente desarrollados para que la detección sea precisa.

Algunas personas no son diagnosticadas con un defecto de cbl hasta después que aparecen los síntomas. Los síntomas pueden desarrollarse en cualquier momento y según la persona, así que el diagnóstico puede ocurrir a cualquier edad. Además, ya que los defectos de cbl son muy raros, algunos médicos pueden no reconocer los síntomas de inmediato y el diagnóstico se puede demorar.

Si usted tiene homocistinuria debido a un defecto de cbl, entonces usted nació con la enfermedad, incluso si no presentó los síntomas de inmediato.

¿CÓMO PUEDE UN DEFECTO DE cbl AFECTAR A SU SALUD?

Los distintos defectos de cbl

pueden afectar la salud de distintas maneras. Los síntomas que desarrolle, o que pueda tener el riesgo de desarrollar, dependen de dónde ocurre el error del proceso de conversión de homocisteína a metionina y si tiene una enfermedad de una sola causa o combinada. Los síntomas pueden afectar su cerebro y cambiar la manera como usted piensa, se mueve y actúa. También pueden afectar a otras partes de su cuerpo como sus ojos, corazón, pulmones y médula ósea. Los síntomas pueden variar según la edad en que se desarrollen y pueden variar de nivel entre leves a graves.

ENFERMEDADES COMBINADAS

Si usted padece una enfermedad combinada, entonces usted tiene ambos homocistinuria y acidemia metilmalónica. Dado que el defecto de cbl más común es el cblC, se conoce más acerca de esta enfermedad.

FORMA DE PRESENTACIÓN TEMPRANA DEL DEFECTO DE cblC

La mayoría de las personas con el defecto de cblC desarrolla signos y síntomas antes del primer año de edad. Esta es la forma de “presentación temprana” del defecto de cblC. Síntomas de la visión son comunes y pueden aparecer dentro de las primeras semanas después de nacer. Los síntomas pueden incluir movimientos oculares “erráticos”, movimientos oculares repetitivos y descontrolados e incapacidad para fijar la vista en algo. Estos síntomas también pueden ocasionar pérdida de la visión y problemas de percepción de la profundidad, equilibrio y coordinación. En algunos niños, los problemas de la visión pueden volverse graves. También se pueden presentar otros síntomas que afecten a distintas partes del cuerpo, algunos se presentan muy temprano y otros más tarde en la vida.

¿CÓMO PUEDE UN DEFECTO DE cbl AFECTAR A SU SALUD?

PROBLEMAS MÉDICOS QUE PUEDEN OCURRIR EN PERSONAS CON PRESENTACIÓN TEMPRANA DEL DEFECTO DE cblC

Síntomas físicos relacionados con el cerebro y la columna vertebral

- Tamaño pequeño de la cabeza y el cerebro (microcefalia)
- Acumulación de líquido en el cerebro (hidrocefalia)
- Convulsiones
- Somnolencia o falta de energía
- Bajo tono muscular (articulaciones y músculos flácidos)

Alimentación

- Irritabilidad y no querer lactar o tomar el biberón
- Falta de crecimiento y aumento de peso según lo esperado

Sangre/corazón/pulmones/riñones

- Anemia (problemas con los glóbulos rojos)
- Enfermedades cardiovasculares
- Coágulos de sangre
- Problemas renales (glóbulos rojos dañados causan bloqueos en los riñones e impiden que funcionen de manera adecuada)

Ojos

- Movimientos oculares rápidos, descontrolados, erráticos o desviados
- Deterioro de la visión

Desempeño o capacidad para aprender

- Discapacidad o retraso en el desarrollo, por ejemplo demora para sentarse, caminar o hablar

Las personas con otras enfermedades combinadas pueden tener algunos de los mismos síntomas. Los médicos continúan aprendiendo sobre la variedad completa de síntomas.

¿CÓMO PUEDE UN DEFECTO DE cbl AFECTAR A SU SALUD?

FORMA DE PRESENTACIÓN TARDÍA DEL DEFECTO DE cblC

Las personas que tienen un tipo más leve del defecto de cblC puede que no presenten síntomas hasta más tarde en la vida, desde la niñez hasta la adultez. Esta es el tipo de "presentación tardía" del defecto de cblC. Es menos común que el tipo de presentación temprana.

PROBLEMAS MÉDICOS QUE PUEDEN OCURRIR EN PERSONAS CON PRESENTACIÓN TARDÍA DEL DEFECTO DE cblC

- Coágulos en sangre
- Problemas para caminar
- Rigidez muscular
- Problemas de aprendizaje
- Problemas de salud mental

Los problemas de los ojos que son comunes en bebés y niños con defecto de cblC tienen una menor probabilidad de ocurrir en gente con un tipo más leve del defecto de cblC.

ENFERMEDAD DE UNA SOLA CAUSA

Si usted tiene el defecto de cblD (variante 1), cblE, o cblG, entonces tiene homocistinuria sin acidemia metilmalónica. Estos defectos de cbl son muy raros y se continúa aprendiendo más a medida que se diagnostica a más personas.

PROBLEMAS MÉDICOS QUE PUEDEN OCURRIR EN PERSONAS CON UN DEFECTO DE cblD (VARIANTE 1), cblE O cblG

Estas enfermedades tienden a causar algunos de los mismos síntomas que el defecto de cblC.

Los síntomas pueden incluir:

- Falta de crecimiento y aumento de peso según lo esperado
- Convulsiones
- Retrasos en el desarrollo
- Problemas de visión
- Problemas musculares o de movimiento
- Problemas con los glóbulos rojos (anemia)

¿CÓMO SE PUEDEN MANEJAR LOS DEFECTOS DE cbl?

Escuchar de su médico que usted tiene un defecto de cbl puede ser perturbador para usted y su familia. Pese a que los defectos de cbl son raros, se conoce cómo tratarlos, especialmente el defecto de cblC.

Lo ideal es que usted esté bajo el tratamiento de un **especialista en metabolismo** que esté familiarizado con el manejo de los defectos de cbl. Un especialista en metabolismo es un médico que se especializa en el tratamiento de enfermedades genéticas que involucran el metabolismo del cuerpo. Algunas enfermedades son tan poco comunes que es posible que su especialista en metabolismo necesite consultar a otro especialista que tenga experiencia en el tratamiento de su enfermedad en particular.

Su equipo de cuidado de la salud desarrollará un **plan de tratamiento** basado en sus necesidades. Su plan de tratamiento puede incluir ciertos medicamentos y vitaminas. Usted deberá colaborar estrechamente con su equipo para el desarrollo de su plan.

El objetivo del tratamiento es prevenir o reducir los síntomas o las complicaciones manteniendo los niveles de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico (MMA) en el cuerpo lo más cercano a lo normal que sea posible. Su médico puede decirle que su objetivo es tener un “buen control metabólico”.

Las personas que tienen un tipo distinto de homocistinuria llamado homocistinuria clásica, pueden necesitar una dieta con bajo contenido de proteínas. Sin embargo, una dieta baja en proteínas también reduce la metionina, que suele estar por debajo de lo normal si usted tiene un defecto de cbl. Dado que los niveles bajos de metionina pueden ser dañinos para el cuerpo, no se recomienda una dieta baja en proteínas a las personas con defecto de cblC.

¿QUÉ VITAMINAS O MEDICAMENTOS PUEDEN SER ÚTILES PARA LOS DEFECTOS DE cbl?

INYECCIONES DE HIDROXOCOBALAMINA

La vitamina B12 o cobalamina juega un papel fundamental en ayudar a controlar los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico (MMA), por lo tanto, las inyecciones de **hidroxocobalamina** son una parte importante del tratamiento para las personas con defectos de cbl.

La hidroxocobalamina es el único tipo de vitamina B12 que ha resultado ser eficaz. Esta se administra en forma de inyecciones y no se debe tomar por vía oral. Estas inyecciones ayudan a su cuerpo a producir metilcobalamina y adenosilcobalamina, que a su vez ayudan a mantener los niveles de homocisteína y MMA bajos y los niveles de metionina normales.

Al principio, la hidroxocobalamina se administra diariamente, y con menos frecuencia si usted logra un buen control metabólico.

La hidroxocobalamina se suele administrar a través de una inyección que usted mismo se pondrá, o le pondrá a su hijo en su casa. Al principio usted se puede sentir nervioso o inseguro acerca de la idea, pero mucha gente, que tiene diabetes, aprende a ponerse las inyecciones ellos mismos.

Su equipo de tratamiento le enseñará para que usted aprenda cómo:

- Limpiar la piel en el área de inyección
- Poner inyecciones
- Rotar los sitios de inyección a diferentes partes del cuerpo en distintos días

¿QUÉ VITAMINAS O MEDICAMENTOS PUEDEN SER ÚTILES PARA LOS DEFECTOS DE cbl?

CYSTADANE® (BETAÍNA ANHIDRA PARA SOLUCIÓN ORAL)

CYSTADANE es un medicamento recetado que le brinda a su cuerpo una “avenida” distinta para volver a convertir la homocisteína a metionina, disminuyendo los niveles de homocisteína en la sangre. **CYSTADANE** es betaína en polvo. La betaína se produce naturalmente en el cuerpo. Algunos alimentos, como la remolacha, la espinaca y algunos cereales, también contienen pequeñas cantidades de betaína.

Puede que su médico agregue **CYSTADANE** a su plan de tratamiento para ayudar a disminuir los niveles de homocisteína en la sangre. Los efectos secundarios más comunes de **CYSTADANE** son náuseas y malestar estomacal, según una encuesta hecha a médicos.

La hidroxocobalamina y **CYSTADANE** pueden funcionar juntas para reducir los niveles de homocisteína en la sangre y, a la vez, aumentar los niveles de metionina en la sangre.

OTRAS TERAPIAS

Puede que su médico agregue otras terapias a su plan de tratamiento, incluyendo la carnitina (una sustancia química hecha de dos aminoácidos), el folato o el ácido fólico (vitamina B9) y la metionina. Sin embargo, se desconoce si estos y otros tratamientos son de alguna ayuda.

INDICACIONES Y USO

CYSTADANE® (betaína anhidra para solución oral) está indicado para el tratamiento de la homocistinuria en niños y adultos para disminuir los niveles elevados de homocisteína en sangre. La homocistinuria es un trastorno genético raro en el cual existe una acumulación anormal del aminoácido homocisteína en la sangre y la orina. Los siguientes se consideran trastornos de homocistinuria:

- Deficiencia de cistationina beta-sintasa (CBS)
- Deficiencia de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
- Defecto en el metabolismo del cofactor cobalamina (cbl)

CYSTADANE es una marca comercial autorizada de Recordati Rare Diseases Inc.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

- **Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS:** **CYSTADANE** puede empeorar los niveles de metionina ya elevados en la sangre; se han reportado casos de acumulación de fluidos en el cerebro. Si le han dicho que tiene deficiencia de CBS, su médico monitoreará sus niveles de metionina en la sangre para ver si es necesario hacer cambios en su dieta y dosis.
- Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas y malestar gastrointestinal, según una encuesta hecha a médicos.
- **Para reportar SOSPECHAS DE EFECTOS SECUNDARIOS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.**

Consulte la información de prescripción completa adjunta

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE SEGUIR SU PLAN DE TRATAMIENTO?

Perder el control de los niveles de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico (MMA) en la sangre a cualquier edad puede provocar graves problemas de salud. Tener un buen control metabólico puede reducir o incluso prevenir algunas complicaciones.

En el caso de las personas con defecto de cblC, un tratamiento adecuado puede reducir o, en algunos casos, prevenir complicaciones, tales como:

- Falta de crecimiento y aumento de peso según lo esperado
- Acumulación de líquido en el cerebro (hidrocefalia)
- Problemas renales
- Enfermedades de la sangre, como coágulos de sangre

Sin embargo, este tratamiento puede no ser eficaz en retrasar, prevenir o controlar los problemas de visión.



En el caso de las personas con otros tipos de defectos de cbl, no se han establecido los efectos del tratamiento dado que estas enfermedades son muy raras y se conoce menos acerca de ellas.

Las investigaciones han demostrado que en algunas personas con homocistinuria debido a **defectos de cblE o cblG**, algunos problemas, tales como anemia, deterioro en la habilidad para formar pensamientos o la habilidad de razonar puede que respondan a este tratamiento.

¿CUÁLES SON ALGUNAS BUENAS MANERAS DE ABORDAR LOS OBSTÁCULOS CAUSADOS POR LOS DEFECTOS DE CBL?

Hay muchas cosas que usted puede hacer para enfrentar los obstáculos de vivir con un defecto de cbl. Trabajar en conjunto con su equipo de cuidado de la salud es muy importante. Estas son las cosas que usted puede hacer para aprovechar al máximo las visitas al médico:

- **Consulte a su médico regularmente para controlar sus niveles de homocisteína, metionina y (si fuera necesario) ácido metilmalónico (MMA).** Los resultados de sus análisis de sangre le permitirán a su médico saber si su plan de tratamiento está funcionando y ajustarlo en caso de que fuera necesario.
- **Consulte a otros médicos según sea necesario.** Su salud general, desarrollo y bienestar es muy importante. Y como usted es una persona con un defecto de cbl, usted tendrá necesidades adicionales. Sus médicos estarán pendientes de los problemas que puedan surgir debido a su tipo de defecto de cbl.

Estas son otras cosas que usted puede hacer por usted mismo y por su familia:

- **Siga su plan de tratamiento, ¡todos los días!** El objetivo de su tratamiento es mantener los niveles de homocisteína,

metionina y ácido metilmalónico (MMA) en la sangre lo más cercano a lo normal que sea posible. Al seguir su plan, usted puede **prevenir o reducir un daño mayor** en áreas de su cuerpo que están afectadas por su defecto de cbl.

- **Desarrolle una rutina para ponerse las inyecciones de B12 en su casa**, y siga las instrucciones del equipo médico para su tratamiento.
- **Busque apoyo e información adicional** a través de organizaciones de apoyo al paciente.
- **Sea su propio y mejor defensor**, siga sus instintos y haga su propia investigación si algo no parece ir bien. Pero hable siempre con su médico y su equipo de cuidado de la salud antes de hacer cualquier cambio a su plan de tratamiento.
- **Aliente a sus familiares** a hablar con sus médicos acerca de **hacerse una prueba** para saber si tienen el tipo de defecto de cbl que usted tiene. Un diagnóstico temprano y tratamiento de por vida son las mejores maneras de prevenir complicaciones. También aliente a sus familiares a hacerse las pruebas para saber si son portadores. Es posible que un(a) portador(a) confirmado(a) también quiera saber si su pareja es portador(a), para poder planificar mejor el futuro de su familia.

¿QUÉ RECURSOS BRINDAN INFORMACIÓN ACERCA DE LA HOMOCISTINURIA DEBIDO A DEFECTOS DE cbl?

Estas organizaciones brindan información acerca de la homocistinuria debido a defectos de cbl:

- **HCU Network America:** la misión de HCU Network America es ayudar a las personas que tienen homocistinuria (HCU) y otras enfermedades relacionadas a manejar su enfermedad y encontrar una cura.
- **HCU Network Australia:** los objetivos de HCU Network Australia son brindar apoyo y educación a las personas afectadas por la homocistinuria, mejorar el diagnóstico para permitir un tratamiento adecuado y apoyar la investigación clínica.
- **EHOD – European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects:** el objetivo de E-HOD es mejorar la salud de las personas afectadas con homocistinurias y defectos de metilación a través del desarrollo de un registro de pacientes, el desarrollo de protocolos de diagnóstico y cuidado clínico y evaluar programas de detección en recién nacidos.
- **Organic Acidemia Association:** es una organización de apoyo al paciente que brinda apoyo e información a personas con enfermedades metabólicas heredadas. La homocistinuria causada por los distintos defectos de cbl (cblC, cblD cblF, cblJ y cblX) forma parte de las actividades de apoyo del grupo.

Agradecemos al Dr. James Weisfeld-Adams por sus contribuciones para el desarrollo y la revisión de este folleto.



© 2019 Recordati Rare Diseases Inc.
Recordati Rare Diseases Inc. • Lebanon, NJ 08833
www.recordatirarediseases.com/us • PP-CYS-US-0137

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Los datos resaltados no incluyen toda la información necesaria para usar CYSTADANE de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de CYSTADANE.

Cystadane® (betaína anhidra para solución oral)

Aprobación inicial en EE. UU.: 1996

INDICACIONES Y USO

CYSTADANE es un agente de metilación indicado en pacientes pediátricos y adultos para el tratamiento de la homocistinuria para disminuir la concentración elevada de homocisteína en la sangre. Dentro de la categoría de homocistinuria se incluyen (1):

- Deficiencia de cistationina beta-sintasa (CBS)
- Deficiencia de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
- Defecto del metabolismo del cofactor cobalamina (cbl)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años y mayores de 3 años

- La dosificación recomendada es de 6 gramos por día, administrados por vía oral en dosis divididas de 3 gramos dos veces al día. (2.1)

Pacientes pediátricos menores de 3 años

- La dosis inicial recomendada es de 100 mg/kg/día, administrados por vía oral en dosis divididas de 50 mg/kg dos veces al día, y que luego se aumentan semanalmente en incrementos de 50 mg/kg. (2.1)
- Monitoree la respuesta del paciente según las concentraciones plasmáticas de homocisteína. (2.1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Dosis
 - 2.2 Instrucciones para la preparación y administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico

- Aumente la dosis gradualmente hasta que la concentración plasmática total de homocisteína deje de ser detectable o que solo esté presente en cantidades pequeñas. (2.1)

Instrucciones para la preparación y administración

- La cantidad recetada de CYSTADANE debe medirse utilizando la cuchara graduada proporcionada, y debe disolverse en 4 a 6 onzas de agua, jugo, leche o fórmula hasta que esté completamente disuelta o mezclarse con alimentos para su ingesta inmediata. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para solución oral: en frascos que contienen 180 gramos de betaína anhidra. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS:** CYSTADANE puede empeorar las concentraciones ya elevadas de metionina en plasma y se ha reportado edema cerebral. Monitoree las concentraciones plasmáticas de metionina en pacientes con deficiencia de CBS. Las concentraciones plasmáticas de metionina deben mantenerse por debajo de 1,000 micromoles/l mediante la modificación de la dieta y, si es necesario, una reducción de la dosificación de CYSTADANE. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) son náuseas y molestias gastrointestinales, de acuerdo con la encuesta hecha a médicos. (6.1)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch. Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE. Revisado 10/2019

- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16 PRESENTACIÓN/MANEJO Y ALMACENAJE
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

CYSTADANE® está indicado para el tratamiento de la homocistinuria para disminuir las concentraciones sanguíneas elevadas de homocisteína en pacientes pediátricos y adultos. Dentro de la categoría de homocistinuria se incluyen:

- Deficiencia de cistationina beta-sintasa (CBS)
- Deficiencia de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
- Defecto del metabolismo del cofactor cobalamina (cbl)

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis

La terapia de CYSTADANE debe ser manejada por médicos con experiencia y conocimiento del tratamiento de pacientes con homocistinuria.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años y mayores de 3 años

La dosis recomendada es de 6 gramos por día, administrados por vía oral en dosis divididas de 3 gramos dos veces al día.

Pacientes pediátricos menores de 3 años

La dosis inicial recomendada es de 100 mg/kg/día divididos en dosis administradas dos veces al día, y que luego se aumentan semanalmente en incrementos de 50 mg/kg.

Monitoreo

Monitoree la respuesta del paciente a CYSTADANE según la concentración plasmática de homocisteína. Aumente la dosis gradualmente en todos los pacientes hasta que la concentración plasmática total de homocisteína ya no sea detectada o que solo esté presente en cantidades pequeñas. Inicialmente ocurre una respuesta en las concentraciones plasmáticas de homocisteína en el lapso de varios días.

Monitoree las concentraciones plasmáticas de metionina en pacientes con deficiencia de CBS [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Dosificación máxima

Dosis de hasta 20 gramos al día han sido necesarias en algunos pacientes para controlar las concentraciones de homocisteína. Sin embargo, un estudio de simulación farmacocinética y farmacodinámica *in vitro* indicó un beneficio mínimo al superar un cronograma de dosificación de dos veces al día y una dosificación de 150 mg/kg/día de CYSTADANE.

2.2 Instrucciones para la preparación y administración

- Agite el frasco ligeramente antes de quitar la tapa.
- Mida la cantidad de cucharadas para la dosis del paciente con la cuchara proporcionada. Una cucharada rasa (1.7 ml) es equivalente a 1 gramo de polvo de betaína anhidra.

- Mezcle el polvo con 4 a 6 onzas (120 a 180 ml) de agua, jugo, leche o fórmula hasta que esté completamente disuelto, o mézclelo con alimentos y luego ingiera la mezcla de inmediato.
- Siempre coloque y apriete fuerte la tapa después de usar para proteger el frasco de la humedad.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

CYSTADANE es un polvo blanco, granulado e higroscópico para solución oral que se presenta en frascos que contienen 180 gramos de betaína anhidra.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS

Los pacientes con homocistinuria causada por deficiencia de cistationina beta-sintasa (CBS) también pueden tener concentraciones plasmáticas elevadas de metionina. El tratamiento con CYSTADANE puede aumentar más las concentraciones de metionina debido a la remetilación de homocisteína a metionina. Se ha reportado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, incluyendo pacientes tratados con CYSTADANE [consulte Reacciones adversas (6.2)]. Monitoree las concentraciones plasmáticas de metionina en pacientes con deficiencia de CBS. Las concentraciones plasmáticas de metionina deben mantenerse por debajo de 1,000 micromoles/l mediante la modificación de la dieta y, si es necesario, una reducción de la dosificación de CYSTADANE.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del etiquetado:

- Hipermetioninemia y edema cerebral en pacientes con deficiencia de CBS [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de las reacciones adversas clínicas se basa en un estudio de encuesta a 41 médicos que trataron con CYSTADANE a un total de 111 pacientes con homocistinuria. Las reacciones adversas se obtuvieron retrospectivamente basadas en recuerdos y no se recopilaron de manera sistemática en esta encuesta hecha a médicos abierta y no controlada. Por lo tanto, es posible que esta lista no incluya todos los tipos de reacciones adversas posibles ni calcule de forma fiable su frecuencia ni establezca una relación causal con la exposición al fármaco. Se informaron las siguientes reacciones adversas (Tabla 1):

Tabla 1: Cantidad de pacientes con reacciones adversas a CYSTADANE según la encuesta hecha a médicos

Reacciones adversas	Cantidad de pacientes
Náuseas	2
Molestias gastrointestinales	2
Diarrea	1
“Mal sabor”	1
“Causó mal olor”	1
Cambios psicológicos cuestionables	1
“Aspiró el polvo”	1

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes son reacciones adversas que se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de CYSTADANE. Ya que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Grave edema cerebral e hipermetioninemia se reportaron dentro de las 2 semanas a los 6 meses de iniciar la terapia de CYSTADANE, con una recuperación completa después de la discontinuación de CYSTADANE. Todos los pacientes que presentaron edema cerebral tenían homocistinuria causada por deficiencia de CBS y tenían una elevación grave en las concentraciones plasmáticas de metionina (margen de 1,000 a 3,000 micromol). Dado que también se ha informado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, se ha propuesto la hipermetioninemia secundaria causada por la terapia de betaina como un posible mecanismo de acción [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Otras reacciones adversas incluyen: anorexia, agitación, depresión, irritabilidad, trastorno de la personalidad, perturbación del sueño, trastornos dentales, diarrea, glositis, náuseas, molestias estomacales, vómitos, caída de cabello, urticaria, anomalías en el olor de la piel e incontinencia urinaria.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles a partir de una cantidad limitada de informes de casos publicados y de la experiencia posterior a la comercialización con el uso de CYSTADANE en el embarazo no han identificado ningún riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos. No se han realizado estudios de reproducción animal con la betaina.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de betaina en la leche humana o animal, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de la leche. Se deben contemplar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de CYSTADANE que tenga la madre, y los posibles efectos adversos en el bebé lactante causados por CYSTADANE o por la afección subyacente materna.

8.4 Uso pediátrico

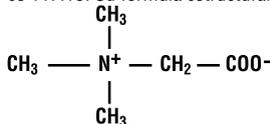
Se ha establecido la seguridad y la efectividad de CYSTADANE en pacientes pediátricos. La mayoría de los estudios de caso de pacientes con homocistinuria tratados con CYSTADANE han sido pacientes pediátricos, incluidos pacientes con edades que oscilaron entre 24 días a 17 años [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Los niños menores de 3 años de edad pueden beneficiarse con un ajuste de la dosis [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

10 SOBREDOSIS

No hay información relacionada con una sobredosis de CYSTADANE en seres humanos. En un estudio de toxicología aguda en ratas, la muerte se produjo con frecuencia en dosis iguales o mayores que 10 g/kg.

11 DESCRIPCIÓN

CYSTADANE (betaina anhidra para solución oral) es un agente para el tratamiento de la homocistinuria. No contiene otros ingredientes más que betaina anhidra. CYSTADANE es un polvo blanco, granulado e higroscópico, que se diluye en agua y se administra por vía oral. El nombre químico del polvo de betaina anhidra es trimetilglicina. Su peso molecular es 117.15. Su fórmula estructural es:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

CYSTADANE actúa como un donante de un grupo metilo en la remetilación de homocisteína a metionina en pacientes con homocistinuria. La betaina está presente naturalmente en el cuerpo. Es un metabolito de colina y se encuentra en pequeñas cantidades en alimentos como la remolacha, la espinaca, los cereales y los mariscos.

12.2 Farmacodinámica

Se observó que CYSTADANE redujo las concentraciones plasmáticas de homocisteína en tres tipos de homocistinuria, incluyendo la deficiencia de CBS, la deficiencia de MTHFR y el defecto de cbl. Los pacientes han tomado CYSTADANE por muchos años sin evidencia

de tolerancia. No se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de betaina y las concentraciones de homocisteína.

En pacientes con deficiencia de CBS, se han observado aumentos grandes en las concentraciones de metionina durante el inicio. También se ha demostrado que CYSTADANE aumenta las concentraciones plasmáticas bajas de metionina y S-adenosil metionina (SAM) en los pacientes con deficiencia de MTHFR y defecto de cbl.

12.3 Farmacocinética

No hay estudios farmacocinéticos disponibles de CYSTADANE. No se han medido las concentraciones plasmáticas de betaina en los pacientes tras la administración de CYSTADANE y no se han correlacionado con las concentraciones de homocisteína.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y fertilidad a largo plazo con CYSTADANE. No se demostró ninguna evidencia de genotoxicidad en los siguientes análisis: análisis de metafases de linfocitos humanos, análisis de mutación bacteriana reversible y análisis de micronúcleos de ratón.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

CYSTADANE se evaluó en un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 6 pacientes (3 varones y 3 mujeres) con deficiencia de CBS, de 7 a 32 años al momento de la inscripción. Se administró CYSTADANE en una dosis de 3 gramos dos veces al día durante 12 meses. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se redujeron significativamente ($p < 0.01$) en comparación con el placebo. Las concentraciones plasmáticas de metionina fueron variables y no fueron significativamente diferentes en comparación con el placebo.

CYSTADANE también se ha evaluado en estudios de observación sin controles simultáneos en pacientes con homocistinuria causada por deficiencia de CBS, deficiencia de MTHFR o defecto de cbl. También se realizó una revisión de 16 estudios de caso y el ensayo aleatorizado y controlado descrito previamente, y se resumieron los datos disponibles para cada estudio; sin embargo, no se realizaron análisis estadísticos formales. Los estudios incluyeron un total de 78 pacientes de sexo masculino y femenino con homocistinuria que fueron tratados con CYSTADANE. Esto incluyó 48 pacientes con deficiencia de CBS, 13 con deficiencia de MTHFR y 11 con defecto de cbl, con edades que oscilaron entre 24 días y 53 años. La mayoría de los pacientes ($n = 48$) recibieron 6 g/día, 3 pacientes recibieron menos de 6 g/día, 12 pacientes recibieron dosis de 6 a 15 g/día y 5 pacientes recibieron dosis superiores a 15 g/día. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 3 meses ($n = 57$) y 30 pacientes recibieron tratamiento durante 1 año o más (desde 1 mes hasta 11 años). La homocisteína se forma de manera no enzimática a partir de dos moléculas de homocisteína, y ambas se han utilizado para evaluar el efecto de CYSTADANE en pacientes con homocistinuria. Se informaron las cifras de las concentraciones plasmáticas de homocisteína u homocisteína de 62 pacientes, y 61 de estos pacientes mostraron disminuciones con el tratamiento de CYSTADANE. La homocisteína disminuyó entre un 83 a un 88 %, independientemente de la concentración previa al tratamiento; y la homocisteína disminuyó entre un 71 a un 83 %, independientemente de la concentración previa al tratamiento. Los médicos tratantes informaron una mejoría clínica, como mejoría en las convulsiones o en el funcionamiento conductual y cognitivo, en aproximadamente tres cuartos de los pacientes. Muchos de estos pacientes también recibían otras terapias, como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina) y folato, con respuestas bioquímicas variables. En la mayoría de los casos, la adición de CYSTADANE produjo una mayor reducción en las concentraciones de homocisteína u homocisteína.

16 PRESENTACIÓN/MANEJO Y ALMACENAJE

CYSTADANE está disponible en frascos de plástico que contienen 180 gramos de betaina anhidra en forma de polvo blanco, granulado e higroscópico. Cada frasco tiene una tapa de plástico a prueba de niños y se provee una cuchara graduada de polipropileno. Una cucharada rasa (1.7 ml) equivale a 1 gramo de polvo de betaina anhidra.

NDC 52276-400-01 180 g/frasco

Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente, de 15 a 30 °C (de 59 a 86 °F). Proteger de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Instrucciones para la preparación y administración

- Enseña a los pacientes y cuidadores a administrar CYSTADANE de la siguiente manera:
- Agite el frasco ligeramente antes de quitar la tapa.
 - Mida la cantidad de cucharadas para la dosis del paciente con la cuchara proporcionada. Una cucharada rasa (1.7 ml) es equivalente a 1 gramo de polvo de betaina anhidra.
 - Mezcle el polvo con 4 a 6 onzas (120 a 180 ml) de agua, jugo, leche o fórmula hasta que esté completamente disuelto, o mézclelo con alimentos y luego ingiera la mezcla de inmediato.
 - Siempre coloque y apriete fuerte la tapa después de usar.

Suministrado por:

Recordati Rare Diseases
Puteaux, Francia

Autorizado a y distribuido por:

Recordati Rare Diseases Inc.
Lebanon, NJ 08833 EE. UU.



Para obtener información sobre el fármaco o cómo hacer pedidos, llame a AnovoRx Group, LLC, Atención al cliente al 1-888-487-4703.

CYSTADANE®
betaine anhydrous for oral solution

CYSTADANE® es una marca comercial autorizada de Recordati Rare Diseases Inc. La etiqueta de este producto puede haberse actualizado. Para obtener la información de prescripción más reciente, visite www.recordatirarediseases.com.

Parte N.º: Recordati Rare Diseases, OEP1000 V2

PP-CYS-US-0129