La vida con

HOMOCISTINURIA CLÁSICA:

Aspectos básicos

La homocistinuria clásica

es un trastorno de por vida. Pero al mantener los niveles de homocisteína tan cerca de lo normal como sea posible, las personas con homocistinuria clásica pueden ser capaces de evitar o reducir muchos síntomas o complicaciones.

¿Qué es la homocistinuria clásica?

Hay tres tipos de trastornos genéticos que causan homocistinuria. Cada uno de ellos tiene una causa diferente y problemas de salud diferentes. En este folleto se hablará sobre la **homocistinuria clásica**.

La homocistinuria clásica es un **trastorno hereditario poco frecuente** que afecta la capacidad del cuerpo para metabolizar o descomponer un **aminoácido llamado homocisteína**. Los aminoácidos son los elementos básicos que el cuerpo usa para producir proteínas. El cuerpo produce homocisteína cuando descompone **metionina**, otro aminoácido.

La mayoría de los alimentos contienen cierta cantidad de metionina. Pero los alimentos ricos en proteínas como la carne, el pescado, los huevos o el queso tienden a tener la mayor cantidad de metionina. Los alimentos de origen vegetal como los frijoles, el tofu y las nueces también tienen cantidades más altas de metionina. Por eso, cuando come este tipo de alimentos, ingresa más metionina a su cuerpo.

Otro nombre para la homocistinuria clásica es **deficiencia de CBS**. CBS quiere decir **cistationina beta-sintasa**. La CBS es una **enzima** que ayuda al cuerpo a descomponer la homocisteína. Si la actividad de la enzima CBS no es suficiente, **la homocisteína se acumula en la sangre y la orina**, produciendo la **homocistinuria**. Esto puede causar graves problemas de salud.

Diferentes tipos de homocistinuria clásica

Hay tres tipos diferentes de homocistinuria clásica:

- **La que responde a la vitamina B6**
- **La que responde parcialmente a la vitamina B6**
- **La que no responde a la vitamina B6**

Una prueba llamada **reto con vitamina B6** puede determinar el tipo de homocistinuria clásica que tiene una persona. El propósito es averiguar cómo responde alguien a la vitamina B6.

Si el organismo de una persona produce suficiente CBS, la vitamina B6 puede ayudar a que esta enzima haga su trabajo. Si el cuerpo no produce suficiente enzima CBS, la vitamina B6 probablemente no sea de ayuda.

Saber qué tipo de homocistinuria clásica tiene una persona ayuda a que el equipo de atención médica desarrolle un plan de tratamiento.

La homocistinuria clásica puede afectar la salud de muchas maneras

Los niveles altos de homocisteína en la sangre pueden ser dañinos para el cuerpo, principalmente en cuatro áreas: cerebro, ojos, huesos y sangre.

CEREBRO

Los problemas de aprendizaje y los **retrasos en el desarrollo**, como demorarse en rodar, sentarse, caminar o hablar, son síntomas tempranos comunes en los niños. También pueden presentarse **convulsiones** y **problemas conductuales**, como ansiedad y depresión.

OJOS

La miopía (dificultad para ver cosas distantes) y la **luxación del cristalino** del ojo son síntomas tempranos comunes en los niños. También pueden presentarse **temblor del iris** (la parte de color del ojo) y **glaucoma** (aumento de la presión en el ojo).

HUESOS

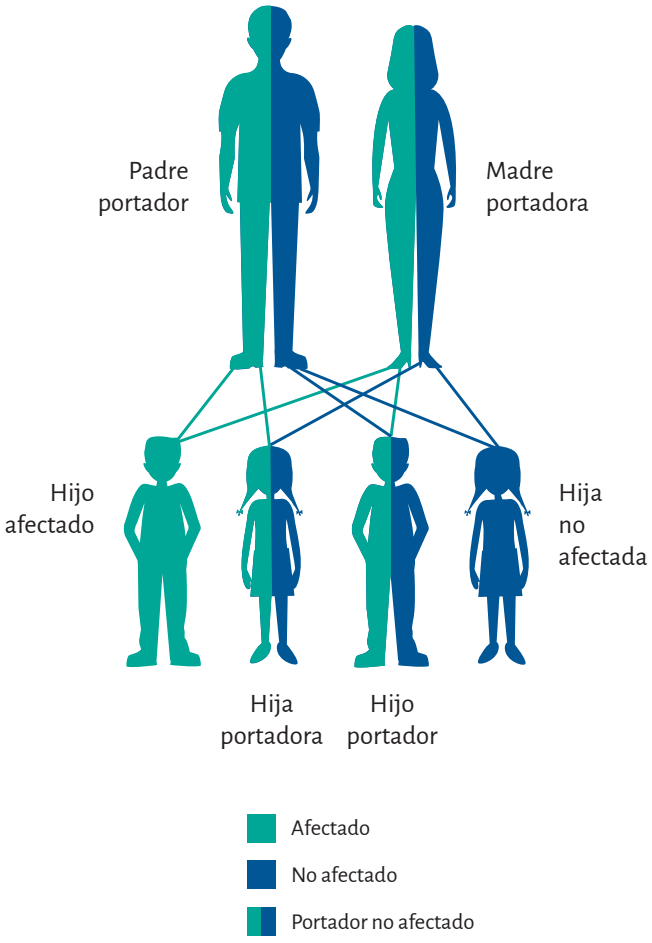
A medida que los niños con homocistinuria clásica crecen, sus **huesos pueden alargarse más de lo normal,** de modo que pueden ser altos con largos brazos, piernas, y dedos de manos y pies. También es más probable que desarrollen **escoliosis** (columna vertebral curvada) y **osteoporosis** (huesos quebradizos o débiles).

SANGRE

La homocistinuria clásica aumenta el riesgo de una persona de desarrollar **coágulos sanguíneos** en los brazos, las piernas, los pulmones o el cerebro.

La homocistinuria clásica es un trastorno genético

Una persona con homocistinuria clásica ha heredado dos genes *CBS* con mutaciones, uno de cada padre. Las personas con un gen normal y un gen con mutación se conocen como **portadores**. Ellas no tienen síntomas. Cuando ambos padres son portadores, cada niño en la familia tiene una probabilidad del 25 % de tener el trastorno.



Diagnóstico de la homocistinuria clásica

En los Estados Unidos se examina a todos los recién nacidos para detectar la homocistinuria clásica. Sin embargo, es posible que el examen de los recién nacidos no detecte a todos los recién nacidos con esta afección. Algunas personas no reciben su diagnóstico hasta que aparecen los síntomas. Puede hacerse el diagnóstico a cualquier edad, ya que los síntomas pueden desarrollarse en momentos diferentes, en personas diferentes.

El diagnóstico se confirma mediante **análisis de sangre que miden los niveles de homocisteína y de metionina** y/o mediante **pruebas genéticas**. Pueden hacerse otros análisis de sangre como ayuda para orientar el tratamiento.

El trabajo con un equipo de atención médica

Idealmente, el equipo de atención médica de una persona incluirá a un **especialista metabólico** que esté familiarizado con el manejo de la homocistinuria clásica. Un especialista metabólico es un médico especializado en el tratamiento de las afecciones genéticas que involucran el metabolismo corporal, que son todos los procesos fisicoquímicos que ocurren en las células para mantener la vida.

La mayoría de los centros que tratan los trastornos metabólicos tienen un **nutricionista metabólico** dentro de su personal para ayudar a las personas cuyas afecciones requieren una dieta especial.

Otros profesionales de atención médica, como oftalmólogos, hematólogos, ortopedistas, cardiólogos y neurólogos, pueden proporcionar la atención que se necesite como ayuda para enfrentar los síntomas.

El equipo de atención médica trabajará con la persona afectada y su familia para desarrollar (y actualizar con el tiempo) un **plan de tratamiento personalizado**.

Plan de tratamiento personalizado para prevenir o reducir los síntomas

Un plan de tratamiento personalizado para la homocistinuria clásica puede incluir uno o más de los siguientes elementos:

- **Tomar suplementos de la vitamina B6**, que ayuda a la enzima CBS a descomponer la homocisteína. Algunas personas responden muy bien a la vitamina B6, mientras que otras no lo hacen. **Otros suplementos de vitamina B** pueden también ser parte del plan.
- **Consumir una dieta baja en proteínas**, desarrollada con ayuda de un **nutricionista metabólico**, a fin de limitar la metionina en la dieta.
- **Tomar una fórmula exenta de metionina** para obtener los aminoácidos esenciales necesarios durante la dieta baja en proteínas.
- **Tomar CYSTADANE® (betaína anhidra en solución oral)**. CYSTADANE es un medicamento de venta con receta aprobado por la FDA que ayuda al cuerpo a volver a convertir la homocisteína en metionina, bajando los niveles de homocisteína en la sangre.
- **Tomar otros medicamentos para ayudar a prevenir ciertas complicaciones, como los coágulos sanguíneos.**

La meta del tratamiento es evitar o reducir mayores daños al cuerpo, manteniendo los niveles de homocisteína tan cerca de lo normal como sea posible. Se hacen análisis de sangre periódicos para medir los niveles de homocisteína, con el objetivo de ver qué tan bien está funcionando el plan de tratamiento de la persona y ajustar dicho plan según se requiera.

Información de seguridad importante

- Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS: CYSTADANE puede empeorar los niveles altos de metionina en la sangre, y se ha notificado la acumulación de exceso de líquido en el cerebro. Si le han dicho que tiene deficiencia de CBS, su médico le controlará los niveles de metionina en la sangre para ver si es necesario modificar la alimentación y la dosis que toma.
- En una encuesta realizada a personal médico, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas y malestar digestivo.
- **Para reportar EFECTOS SECUNDARIOS SOSPECHOSOS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.**

Consulte la Información de Prescripción Completa adjunta.

Indicaciones y uso

CYSTADANE® (betaína anhidra para solución oral) está indicada en niños y adultos para el tratamiento de la homocistinuria a fin de disminuir los niveles sanguíneos altos de homocisteína. La homocistinuria es un trastorno genético poco frecuente en el que hay 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).

Información de seguridad importante

- Hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS: CYSTADANE puede empeorar los niveles altos de metionina en la sangre, y se ha notificado la acumulación de exceso de líquido en el cerebro. Si le han dicho que tiene deficiencia de CBS, su médico le controlará los niveles de metionina en la sangre para ver si es necesario modificar la alimentación y la dosis que toma.
- En una encuesta realizada a personal médico, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas y malestar digestivo.
- **Para reportar EFECTOS SECUNDARIOS SOSPECHOSOS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.**

Consulte la Información de Prescripción Completa o visite www.Cystadane.com.

Para aprender más acerca de la homocistinuria clásica, visite:

HCU Network America, cuya misión es ayudar a los pacientes con HCU y trastornos relacionados a controlar su enfermedad y encontrar una cura. **https://hcunetworkamerica.org/**

RECORDATI RARE DISEASES GROUP
Focused on the Few®

CYSTADANE es una marca comercial con licencia de Recordati Rare Diseases Inc.
Otras marcas comerciales, registradas o no, son propiedad de sus respectivos titulares.
© 2021 Recordati Rare Diseases Inc.
Recordati Rare Diseases Inc. • Lebanon, NJ 08833
www.recordatirarediseases.com • PP-CYS-US-0205

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)
- 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

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
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 microM). Dado que también se ha informado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, se ha propuesto la hipermetioninemia secundaria causada por la terapia de betaína 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, anormalidades 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 betaína.

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 betaína 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

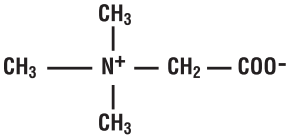
Se ha establecido la seguridad y la efectividad de CYSTADANE en pacientes pediátricos. La mayoría de los estudios de caso de pacientes con homocistinuria tratados con CYSTADANE han sido pacientes pediátricos, incluidos pacientes con edades que oscilaron entre 24 días a 17 años *[consulte Estudios clínicos (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 (betaína anhidra para solución oral) es un agente para el tratamiento de la homocistinuria. No contiene otros ingredientes más que betaína 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 betaína 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 betaína 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 betaína 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 betaína 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 homocistina 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 homocistina 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 homocistina u homocisteína de 62 pacientes, y 61 de estos pacientes mostraron disminuciones con el tratamiento de CYSTADANE. La homocistina 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 homocistina u homocisteína.

16 PRESENTACIÓN/MANEJO Y ALMACENAJE

CYSTADANE está disponible en frascos de plástico que contienen 180 gramos de betaína 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 betaína 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

Enseñe 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 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.

Suministrado por:
Recordati Rare Diseases
Puteaux, Francia

Autorizado a y distribuido por:
Recordati Rare Diseases Inc.
Lebanon, NJ 08833 EE. UU.

RECORDATI RARE DISEASES GROUP

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.°: Recordati Rare Diseases, OEP1000 V2 PP-CYS-US-0129