

La vida con

■ **HOMOCISTINURIA** causada por un defecto en el metabolismo del cofactor cobalamina (cbl)



AL MANTENER UN BUEN CONTROL METABÓLICO, LAS PERSONAS CON DEFECTOS DEL CBL PUEDEN SER CAPACES DE EVITAR O REDUCIR MUCHOS SÍNTOMAS O COMPLICACIONES.

## ¿QUÉ SON LOS DEFECTOS EN EL METABOLISMO DEL COFACTOR COBALAMINA?



Los defectos en el metabolismo del cofactor cobalamina, **también conocidos como defectos del cbl**, son **trastornos hereditarios raros** que afectan el **metabolismo** del cuerpo.

### Los defectos del cbl pueden causar una afección llamada homocistinuria

Muchos defectos del cbl diferentes perjudican 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 metionina, particularmente los alimentos altos en proteínas como la carne y los huevos.

Cuando la **homocisteína se acumula en la sangre y la orina**, se produce una afección llamada **homocistinuria**. Dado que un exceso de homocisteína puede dañar el cuerpo, este tiene que **reconvertir una parte de la homocisteína en metionina** con la ayuda de la **cobalamina, también conocida como vitamina B12**. El cuerpo obtiene cobalamina de los alimentos. El cuerpo da **varios pasos** para convertir la cobalamina en una forma de cobalamina que se necesita para reconvertir la homocisteína en metionina. Si alguno de los pasos en este proceso no ocurre como debiera, la **homocisteína se acumula y la metionina disminuye** en el cuerpo.

# ¿QUÉ SON LOS DEFECTOS EN EL METABOLISMO DEL COFACTOR COBALAMINA?



## Los defectos del cbl pueden causar también una segunda afección, llamada acidemia metilmalónica

Además de perjudicar la capacidad del cuerpo para descomponer la homocisteína, algunos defectos del cbl también perjudican la capacidad del cuerpo para **descomponer el ácido metilmalónico (AMM)**.

Cuando el **AMM se acumula en la sangre y la orina**, se produce una afección llamada **acidemia metilmalónica**. El cuerpo produce AMM cuando descompone las proteínas. Así como el exceso de homocisteína puede dañar el cuerpo, el exceso de AMM también puede dañar el cuerpo. El cuerpo realiza **varios pasos para convertir la cobalamina** obtenida de los alimentos en una forma de cobalamina que se necesita **para descomponer el AMM**. Si alguno de los pasos en este proceso no ocurre como debiera, el **AMM se acumula** en el cuerpo.

## Hay muchos defectos del cbl

Cada defecto del cbl recibe como nombre una letra diferente del alfabeto, según el gen que sea afectado y la parte del metabolismo donde ocurra la descomposición. Los defectos del cbl que solamente causan homocistinuria se conocen como trastornos simples. Los defectos del cbl que causan tanto homocistinuria como acidemia metilmalónica se conocen como trastornos combinados.

### Trastornos simples

#### **Homocistinuria**

Defecto de cblD (variante 1)

Defecto de cblE

Defecto de cblG

### Trastornos combinados

#### **Homocistinuria y acidemia metilmalónica**

Defecto de cblC

Defecto de cblD

Defecto de cblF

Defecto de cblJ

Defecto de cblX



## LOS DEFECTOS DEL CBL PUEDEN AFECTAR LA SALUD DE MUCHAS MANERAS

Los niveles altos de homocisteína y ácido metilmalónico pueden causar **graves problemas de salud**. Los siguientes síntomas corresponden al **defecto de cblC**, que es el **defecto del cbl más común**, pero **otros tipos de defectos del cbl pueden causar algunos de estos mismos síntomas**.



### CEREBRO Y MÉDULA ESPINAL

La **somnolencia**, la **flacidez de músculos y articulaciones** y el **retardo en el desarrollo**, como la lentitud para rodar o gatear,

son síntomas tempranos comunes en los bebés.

En las personas cuyos síntomas se desarrollan después de la infancia pueden ocurrir **problemas de salud mental**, **rigidez muscular** y una **manera inusual de caminar**.



### OJOS

Los **movimientos inusuales de los ojos** y los **problemas de la visión** son síntomas tempranos comunes en los bebés.



### CORAZÓN Y SANGRE

Las **enfermedades cardíacas hereditarias**, la **anemia megaloblástica** y los **coágulos sanguíneos** son síntomas tempranos relativamente comunes

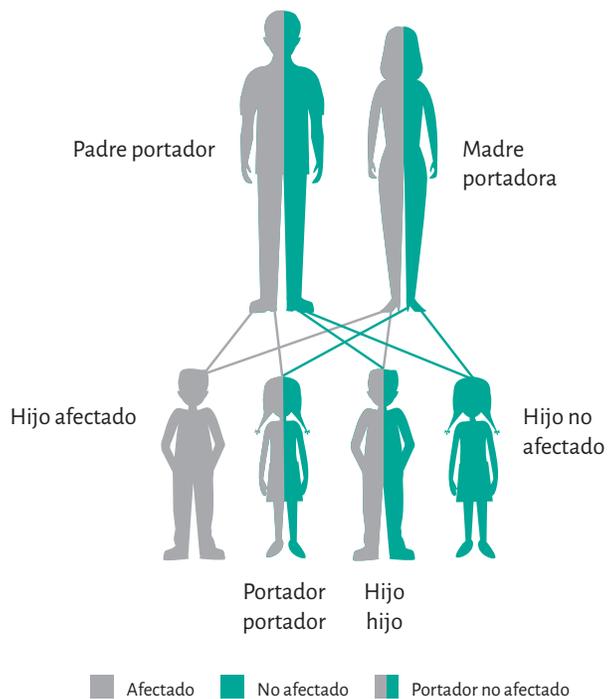
en los bebés. Las personas cuyos síntomas se desarrollan después de la infancia también están en riesgo de coágulos sanguíneos.



### CRECIMIENTO Y ALIMENTACIÓN

Los **problemas de alimentación** y un **menor crecimiento** son síntomas tempranos comunes en los bebés.

## DIAGNÓSTICO DE LOS DEFECTOS DEL CBL



En los Estados Unidos **la mayoría de los estados examinan a los recién nacidos en busca de defectos de cblC y cblD**. Sin embargo, es posible que el examen de los recién nacidos no detecte a todos los recién nacidos con estas afecciones. Algunas personas con defectos del cbl 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 las diferentes personas.

El diagnóstico se realiza mediante **análisis de sangre que miden los niveles de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico**. Las pruebas **genéticas** pueden confirmar el tipo específico de defecto del cbl.

**Una persona con un defecto del cbl (salvo el defecto de cblX) ha heredado dos copias mutadas de un gen específico, una de cada padre.** Las personas con un gen normal y otro 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.

El **defecto de cblX** se debe a una mutación genética en el cromosoma X.

## TRABAJAR CON UN EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA PARA PREVENIR O REDUCIR LOS SÍNTOMAS

Idealmente, el equipo de atención médica de una persona incluirá un **especialista en metabolismo** que esté familiarizado con el manejo de los defectos del cbl. Un especialista metabólico es un médico especializado en el tratamiento de las afecciones genéticas que involucran el metabolismo corporal.

**Otros profesionales de atención médica**, como oftalmólogos, neurólogos, cardiólogos, hematólogos y terapeutas físicos y/u ocupacionales, 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**.

**La meta del tratamiento es evitar o reducir los síntomas o las complicaciones al mantener los niveles sanguíneos de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico tan cerca de lo normal como sea posible.**

Se hacen análisis de sangre periódicos para ver qué tan bien está funcionando el plan de tratamiento de la persona y ajustar dicho plan según se requiera.



# ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

## Un plan de tratamiento personalizado puede incluir:

- **Recibir inyecciones de hidroxocobalamina:** la hidroxocobalamina es una forma de la vitamina B12 que ayuda a mantener bajos los niveles de homocisteína y de ácido metilmalónico y normales los niveles de metionina.
- **Tomar CYSTADANE® (betaína anhidra para solución oral):** CYSTADANE es un medicamento de venta con receta aprobado por la FDA que ayuda al cuerpo a reconvertir la homocisteína en metionina, bajando los niveles de homocisteína en la sangre.



*Muchos padres reciben capacitación para administrarle inyecciones de hidroxocobalamina a su hijo. Las inyecciones en el hogar pueden volverse parte de la rutina de un niño. Las inyecciones suelen administrarse a diario primeramente, y luego con menor frecuencia si hay un buen control metabólico.*

## 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](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Consulte la Información de Prescripción Completa o visite [www.Cystadane.com](http://www.Cystadane.com).**

## ■ CONOZCA MÁS

Para conocer más acerca de los defectos del cbl, visite:

- **HCU Network America**, cuya misión es ayudar a los pacientes con homocistinuria y trastornos relacionados a controlar su enfermedad y encontrar una cura. <https://hcunetworkamerica.org>
- **Organic Acidemia Association**, que proporciona apoyo e información para las personas con trastornos metabólicos hereditarios, como la homocistinuria causada por varios defectos del cbl combinados. <https://www.oaaneews.org/>

## 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® (betaina 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

- 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 betaina 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](http://www.fda.gov/medwatch).

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado 10/2019

### 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 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 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 betaina 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 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

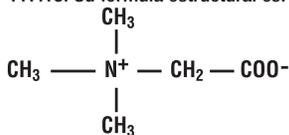
Se ha establecido la seguridad y la efectividad de CYSTADANE en pacientes pediátricos. La mayoría de los estudios de caso de pacientes con homocistinuria tratados con CYSTADANE han sido pacientes pediátricos, incluidos pacientes con edades que oscilaron entre 24 días a 17 años [consulte Estudios clínicos (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

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 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](http://www.recordatirarediseases.com).

Parte N.º: Recordati Rare Diseases, OEP1000 V2

PP-CYS-US-0128