

PROSPECTO MÉDICO
CYSTADANE®
BETAÍNA ANHIDRA 1 g
POLVO ORAL

Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense

COMPOSICIÓN

1 g de polvo de **CYSTADANE®** contiene: Betaína anhidra 1 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros productos para el tubo digestivo y el metabolismo. Código ATC: A16AA06.

INDICACIONES

CYSTADANE® está indicado para el tratamiento complementario de Homocistinuria, con deficiencias o defectos en:

- cistationina beta-sintasa (CBS),
- 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR),
- metabolismo del cofactor cobalamina (Cbl).

CYSTADANE® debe utilizarse como tratamiento complementario a otras terapias tales como la vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), folato y una dieta específica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Betaína anhidra demostró disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína en los tres tipos de Homocistinuria, es decir, deficiencia de CBS, deficiencia de MTHFR y defecto de Cbl. El nivel de este efecto dependió del grado absoluto de hiperhomocisteinemia, siendo mayor en hiperhomocisteinemia severa.

Propiedades farmacodinámicas

Betaína anhidra actúa como un donador del grupo metilo en la remetilación de homocisteína a metionina en pacientes con Homocistinuria. Como consecuencia de esto, los niveles plasmáticos de homocisteína deben disminuir en estos pacientes, al 20-30% de los valores pretratamiento. Betaína anhidra también demostró aumentar los niveles de metionina y S-adenosil metionina (SAM) en plasma en pacientes con deficiencia de MTHFR y defecto de Cbl. En pacientes con deficiencia de CBS sin restricción dietética de metionina, se ha observado una acumulación excesiva de metionina. Se demostró que el aporte de Betaína anhidra mejoraba las anomalías metabólicas del líquido cefalorraquídeo en los pacientes con homocistinuria.

Eficacia clínica y seguridad

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína se asocian a acontecimientos cardiovasculares tales como trombosis, osteoporosis, anomalías esqueléticas y desplazamiento del cristalino. En los estudios observacionales, el médico a cargo comunicó mejoría clínica (cardiovascular y desarrollo neural) en aproximadamente el 75% de los pacientes que tomaron Betaína anhidra. La mayoría de estos pacientes también recibía

otros tratamientos como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina) y folato con respuestas bioquímicas variables. En la mayoría de los casos, el hecho de añadir Betaína anhidra dio lugar a una reducción adicional del nivel plasmático de homocisteína. Es probable que debido a la naturaleza múltiple de la terapia (dieta, medicamentos y de apoyo) en estos pacientes, pueda haber un elemento de sobrevaloración de los efectos clínicos del tratamiento con Betaína anhidra. La detección tardía de Homocistinuria en estado sintomático es responsable de la morbilidad residual debido a los daños irreversibles en el tejido conjuntivo (oftalmológico, esquelético) que no pueden corregirse con terapia adicional. Los datos clínicos disponibles no permiten correlacionar la posología y la eficacia clínica. No hay indicios del desarrollo de tolerancia.

En algunos casos, el aumento de los niveles plasmáticos de metionina se asoció a edema cerebral (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO y REACCIONES ADVERSAS**). El monitoreo de los niveles plasmáticos de homocisteína demostró que el inicio de acción de Betaína anhidra se produjo a los pocos días y se alcanzó una respuesta en estado estacionario en un mes.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos menores de 10 años, la pauta posológica eficaz habitual es de 100 mg/kg/día administrados en 2 dosis al día; el aumento de la frecuencia a más de dos veces al día y/o de la dosis por encima de 150 mg/kg/día no mejora el efecto reductor de la homocisteína. El monitoreo de las concentraciones plasmáticas de Betaína no ayuda a definir la eficacia del tratamiento, ya que estas no se corresponden directamente con el flujo a través de la vía citosólica de Betaína homocisteína metiltransferasa.

FARMACOCINÉTICA

Los datos farmacocinéticos de los pacientes homocistinúricos tratados con aporte a largo plazo de Betaína anhidra son similares a los de los voluntarios sanos. Esto demuestra que las diferencias en la cinética de Betaína anhidra se deben probablemente a la depleción de Betaína anhidra en la Homocistinuria no tratada y solo son significativas en el tratamiento inicial.

Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Betaína anhidra. En voluntarios adultos sanos (entre 21 y 49 años), después de una sola dosis oral de Betaína anhidra (50 mg/kg), la absorción fue rápida ($t_{máx} = 0,9 \pm 0,3$ horas y $C_{máx} = 0,9 \pm 0,2$ mM). Tras un régimen posológico reiterado de 100 mg/kg/día durante 5 días, la cinética de la absorción no sufrió variaciones.

Distribución

Betaína anhidra se distribuyó rápidamente en un volumen relativamente grande ($V/F = 1,3$ l/kg). Tras un régimen posológico reiterado de 100 mg/kg/día durante 5 días, la vida media de su distribución se prolongó de forma significativa (hasta 36 horas),

indicando un transporte saturable y un proceso de redistribución.

Biotransformación

Betaína anhidra es donante de un grupo metilo.

Eliminación

Con una velocidad de eliminación lenta (semivida media = 14 h, clearance del organismo total medio, $CL/F = 84$ ml/h/kg), un clearance renal es insignificante (5% del clearance total del organismo), asumiendo una biodisponibilidad del 100%.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **CYSTADANE®** debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Homocistinuria.

Posología

Niños y adultos

La dosis total diaria recomendada es de 100 mg/kg/día administrada en 2 dosis al día. Sin embargo, la dosis se debe ajustar de forma individual de acuerdo con los niveles plasmáticos de homocisteína y metionina. En algunos pacientes fueron necesarias dosis superiores a 200 mg/kg/día para alcanzar los objetivos terapéuticos. Se debe tener precaución con el incremento de dosis en pacientes con deficiencia de CBS debido al riesgo de hipermetioninemia. En estos pacientes los niveles de metionina se deben monitorear cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

La experiencia con la terapia con Betaína anhidra en pacientes con insuficiencia renal o con esteatosis hepática no alcohólica demostró que no es necesario adaptar la pauta posológica de **CYSTADANE®**.

Modo de administración

Antes de abrir el frasco, debe agitarse ligeramente. Se proporcionan tres cucharas graduadas que dispensan 100 mg, 150 mg o 1 g de Betaína anhidra. Se recomienda sacar del frasco una cuchara graduada colmada y rasar con una superficie llana, por ej.: con la base de un cuchillo. Esto nos proporcionará las siguientes dosis: medida pequeña 100 mg, medida mediana 150 mg y medida grande 1 g de Betaína anhidra. El polvo debe mezclarse con agua, jugo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y debe tomarse inmediatamente.

Monitoreo terapéutico

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles plasmáticos de la homocisteína total por debajo de 15 μ M o lo más bajo posible. La respuesta en estado estacionario normalmente se produce en un mes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Se comunicaron casos poco frecuentes de edema

cerebral severo asociado con hipermetioninemia durante la terapia con Betaína anhidra en pacientes con deficiencia de CBS (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se observó la recuperación total después de interrumpir el tratamiento:

- Las concentraciones plasmáticas de metionina se deben mantener por debajo de 1000 µM. Se recomienda medir el nivel plasmático de metionina al iniciar el tratamiento y, a partir de entonces, alrededor de una o dos veces al año. Particularmente, si la metionina aumenta, por encima del primer umbral de seguridad de 700 µmol/l, se debe monitorear al paciente con más frecuencia y revisar el cumplimiento de la dieta. Para reducir los niveles de metionina, se deben considerar la modificación de la dieta y la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento con **CYSTADANE®**.
- Si aparece algún síntoma de edema cerebral como dolores de cabeza por las mañanas con vómitos y/o alteraciones visuales, deben comprobarse los niveles plasmáticos de metionina y el cumplimiento con la dieta, e interrumpir el tratamiento con **CYSTADANE®**.
- Si al reintroducir el tratamiento los síntomas de edema cerebral recurren, entonces debe interrumpirse indefinidamente la terapia con Betaína anhidra. A fin de minimizar el riesgo de posibles interacciones medicamentosas, es aconsejable dejar pasar 30 minutos entre la ingesta de Betaína anhidra y las mezclas de aminoácidos y/o medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del GABA (ver **PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. En función de los estudios *in vitro*, Betaína anhidra puede interactuar con las mezclas de aminoácidos y medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del GABA.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los datos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran efectos adversos de Betaína anhidra sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. No se dispone de datos epidemiológicos adicionales. No se han realizado estudios de reproducción animal. Durante el embarazo, la administración de Betaína anhidra junto con piridoxina, folato, anticoagulante y dieta, con un monitoreo estrecho de la homocisteína en plasma, es compatible con buenos resultados tanto para la madre como para el feto. Sin embargo, **CYSTADANE®** no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si Betaína anhidra se excreta en la leche materna (aunque su precursor metabólico,

la colina, está presente en altos niveles en la leche materna). Debido a la falta de datos, hay que tener cautela al prescribir **CYSTADANE®** a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **CYSTADANE®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Datos preclínicos de seguridad

En dosis altas, se observaron un efecto depresor del sistema nervioso central (SNC) e irritación del tubo digestivo en ratas. No se han realizado estudios de carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo con Betaína anhidra. Una serie de pruebas de genotoxicidad convencionales no muestran riesgos especiales para los humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En general, las reacciones adversas observadas durante la terapia con Betaína anhidra no parecieron ser graves y guardan relación principalmente con el tracto gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales como diarrea, glositis, náuseas, molestias gástricas, vómitos y trastornos dentales pueden aparecer con menor frecuencia. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es un aumento de la metionina en sangre. Se observó una recuperación completa tras la interrupción del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por frecuencia y clasificación de órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: agitación, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: edema cerebral*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: diarrea, glositis, náuseas, malestar gástrico, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: incontinencia urinaria
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: aumento de metionina en sangre*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Se notificaron casos poco frecuentes de edema cerebral severo e hipermetioninemia dentro de 2 semanas hasta 6 meses de comenzar la terapia con Betaína anhidra en pacientes con deficiencia de CBS, con una recuperación completa después de dejar el tratamiento. Los síntomas de edema cerebral incluyen cefaleas matutinas con vómitos y/o alteraciones visuales. En estos pacientes se observaron aumentos elevados en los niveles plasmáticos de metionina en un rango de 1000 a 3000 µM. Como también se ha comunicado edema cerebral en pacientes con hipermetioninemia, se ha postulado como un posible mecanismo de acción la hipermetioninemia secundaria debida a la terapia con Betaína anhidra. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO** para las recomendaciones específicas.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

CYSTADANE® contiene: Envase conteniendo 1 frasco con 180 g de polvo y tres cucharas graduadas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Una vez abierto el frasco, el medicamento deberá utilizarse en 3 meses.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 59150

ELABORADO EN: 10801 Mirabeau Street, Anjou, Québec H1J 1T7, Canadá para Recordati Rare Diseases, Francia.



COMERCIALIZADO POR:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



DIRECCIÓN TÉCNICA:

Alejandra Vardaro, Farmacéutica.