



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-74-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 6 de Enero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000269-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000269-19-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en representación de RECORDATI RARE DISEASES solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 03/12/2019 16:02:41 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de

Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-80141540.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CYSTADANE y nombre/s genérico/s BETAINA ANHIDRA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., representante del laboratorio RECORDATI RARE DISEASES.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 22/11/2019 13:07:08, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 22/11/2019 13:07:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/11/2019 13:07:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/11/2019 13:07:08 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma RECORDATI RARE DISEASES representada por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000269-19-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2020.01.06 16:51:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.06 16:51:44 -03:00



INFORMACION PARA EL PACIENTE

CYSTADANE® BETAÍNA ANHIDRA 1 g Polvo oral

**Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense**

Lea esta guía de CYSTADANE® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es CYSTADANE® y para qué se utiliza?

CYSTADANE® contiene Betaína anhidra que está indicada para el tratamiento complementario de la Homocistinuria, una enfermedad hereditaria (genética) en la que el organismo es incapaz de descomponer completamente el aminoácido metionina.

La metionina está presente en las proteínas de los alimentos (por ej.: carne, pescado, leche, queso, huevos). Se convierte en homocisteína que posteriormente se suele convertir en cisteína durante la digestión. La Homocistinuria es una enfermedad causada por la acumulación de homocisteína que no se convierte en cisteína y se caracteriza por la formación de coágulos en las venas, fragilidad ósea y anomalías esqueléticas y del cristalino. El uso de **CYSTADANE®** junto con otros tratamientos como la vitamina B6, vitamina B12, folato y una dieta específica tiene como objetivo reducir los niveles elevados de homocisteína en su organismo.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar CYSTADANE®?

No tome CYSTADANE®:

- Si es alérgico a la Betaína anhidra (ver ítem 7).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **CYSTADANE®**.

Si presenta efectos adversos como dolores de cabeza, vómitos o cambios en la vista, y padece el subtipo de Homocistinuria conocido como CBS (deficiencia de cistationina beta-sintasa), contacte a su médico inmediatamente ya que podrían ser signos de inflamación cerebral (edema cerebral). En ese caso, su médico le monitoreará el nivel de metionina en su organismo y puede revisar su dieta. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con **CYSTADANE®**.

Si recibe tratamiento con **CYSTADANE®** y una mezcla de aminoácidos, o si necesita utilizar más medicamentos al mismo tiempo, deje pasar 30 minutos entre las tomas (ver sección "**Otros medicamentos y CYSTADANE®**").

Otros medicamentos y CYSTADANE®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente, o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está utilizando una mezcla de aminoácidos o medicamentos como vigabatrina o análogos del GABA



(medicamento usado para tratar la epilepsia), informe a su médico ya que podrían interactuar con **CYSTADANE®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si podrá usar el medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo tomar **CYSTADANE®?**

El uso de este medicamento será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Homocistinuria.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada en niños y adultos es de 100 mg/kg/día en dos dosis al día. En algunos pacientes, pueden ser necesarias dosis superiores a 200 mg/kg/día para alcanzar los objetivos terapéuticos. Su médico puede ajustar la dosis en función de los valores del laboratorio.

Tendrá que realizarse análisis de sangre periódicamente para determinar la dosis diaria correcta.

Debe tomar **CYSTADANE®** por vía oral (por la boca).

Para medir la dosis:

- agite ligeramente el frasco antes de abrirlo
- elija la cuchara graduada apropiada:
 - la cuchara pequeña proporciona 100 mg de polvo de Betaína anhidra,
 - la cuchara mediana proporciona 150 mg de polvo de Betaína anhidra,
 - la cuchara grande proporciona 1 g de polvo de Betaína anhidra.
- saque del frasco una cuchara colmada de polvo
- rase la cuchara con la parte llana de un cuchillo
- el polvo que se queda en la cuchara es una cucharada
- saque del frasco el número correcto de cucharadas de polvo

Mezcle la dosis medida de polvo con agua, jugo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y tómeselo inmediatamente después de mezclar.

Si toma más **CYSTADANE® del que debe**

Si toma una cantidad excesiva de **CYSTADANE®** por accidente, informe inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar **CYSTADANE®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar una dosis, tómelas tan pronto como se acuerde y continúe con la siguiente dosis como estaba prevista.

Si interrumpe el tratamiento con **CYSTADANE®**

No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **CYSTADANE®?**



Al igual que todos los medicamentos, Betaína anhidra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

El efecto adverso más frecuente al tomar **CYSTADANE®**, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente), es la presencia de niveles elevados de metionina en sangre.

El nivel de metionina puede estar relacionado con una inflamación cerebral (edema cerebral), que puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas (poco frecuente). Si usted presenta dolores de cabeza matutinos con vómitos y/o alteraciones visuales, consulte inmediatamente con su médico (pueden ser signos de inflamación cerebral).

Los trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, molestias gástricas e inflamación de la lengua pueden aparecer con poca frecuencia (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) pueden ser disminución del apetito (anorexia), agitación, irritabilidad, pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel, pérdida de orina (incontinencia urinaria).

Comunicación de efectos adversos

Si presenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con CYSTADANE®

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

6. Conservación de CYSTADANE®

Mantener este medicamento del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del frasco y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente inferior 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.

7. Información adicional de CYSTADANE®

Composición de CYSTADANE®

El principio activo es Betaína anhidra. 1 g de polvo oral contiene 1 g de Betaína anhidra. No contiene otros componentes.

Presentación de CYSTADANE®

Envase conteniendo 1 frasco con 180 g de polvo y tres cucharas graduadas.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofva@tuteur.com.ar

o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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



CYSTADANE®/BETAÍNA ANHIDRA 1 g – Polvo oral

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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 la Betaína anhidra se deben probablemente a la depleción de la 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 ($t_{m\acute{a}x} = 0,9 \pm 0,3$ horas y $C_{m\acute{a}x} = 0,9 \pm 0,2$ 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 μM 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 $\mu\text{mol/l}$, 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ 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	<i>Poco frecuentes: anorexia</i>
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes: agitación, irritabilidad</i>
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes: edema cerebral*</i>
Trastornos gastrointestinales	<i>Poco frecuentes: diarrea, glositis, náuseas, malestar gástrico, vómitos</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes: pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel</i>
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes: incontinencia urinaria</i>
Exploraciones complementarias	<i>Muy frecuentes: aumento de metionina en sangre*</i>

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.



CYSTADANE®/BETAÍNA ANHIDRA 1 g – Polvo oral

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°:**

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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CYSTADANE® / BETAÍNA ANHIDRA 1 g, Polvo oral

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

**CYSTADANE®
BETAÍNA ANHIDRA 1 g
Polvo oral**

**Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense**

Envase conteniendo 180 gramos de polvo oral.

Cada 1 gramo de **CYSTADANE®** contiene: 1 g de Betaína anhidra.

Tres cucharas graduadas (verde, azul, rosa) dispensan 100 mg, 150 mg o 1 g de Betaína anhidra.
Vía oral.

Antes de abrir agitar ligeramente el frasco. Leer el prospecto antes de usar este medicamento.
Periodo de validez una vez abierto 3 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



**CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054**



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**



CYSTADANE® / BETAÍNA ANHIDRA 1 g, Polvo oral

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

CYSTADANE®
BETAÍNA ANHIDRA 1 g
Polvo oral

Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense

Envase conteniendo 180 gramos de polvo oral.

COMPOSICIÓN

Cada 1 gramo de **CYSTADANE®** contiene: 1 g de Betaína anhidra.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Tres cucharas graduadas (verde, azul, rosa) dispensan 100 mg, 150 mg o 1 g de Betaína anhidra.
Vía oral.

Antes de abrir agitar ligeramente el frasco. Leer el prospecto antes de usar este medicamento. Periodo de validez una vez abierto 3 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**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°:**

Lote:

Vto:

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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113