

CYSTADANE[®]
(betaína)

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda. ME

Pó oral

1g/g

Bula Profissional

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**CYSTADANE®**

betaína

APRESENTAÇÃO

Pó oral. Embalagem contendo 1 frasco com 180 g de betaína acompanhado de três colheres dosadoras de 1 g (rosa), 150 mg (azul) e 100 mg (verde).

USO ORAL**USO ADULTO e PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de Cystadane contém:

Betaína (anidra)..... 180 g

1g de pó contém 1g de betaína na forma anidra.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Cystadane é indicado para:

Tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos em:

- cistationina-beta-sintetase (CBS),
- 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR),
- cofator do metabolismo da cobalamina (cbl).

Cystadane pode ser utilizado como complemento a outras terapias, tais como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), folatos e uma dieta específica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**Dados de segurança pré-clínica**

Em doses elevadas, observou-se um efeito depressor do SNC e irritação do trato gastrointestinal em ratos. Não foram realizados estudos em longo prazo de carcinogenicidade e de toxicidade reprodutiva com a betaína. Uma bateria normal de testes de genotoxicidade não revela riscos específicos para o ser humano.

Eficácia e segurança clínica

Níveis plasmáticos elevados de homocisteína estão associados a acontecimentos cardiovasculares tais como trombose, osteoporose, má formação esquelética e luxação do cristalino. Em estudos observacionais, foi relatado melhoria clínica (cardiovascular e desenvolvimento neurológico) pelo médico em cerca de 75% dos pacientes medicados com betaína. A maioria destes pacientes também estava recebendo outros tratamentos, tais como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina) e folato, com respostas bioquímicas variáveis. Na maior parte dos casos, a adição de betaína resultou numa diminuição suplementar do nível plasmático de homocisteína. É provável que devido à natureza múltipla da terapêutica (dietética, farmacêutica, de suporte) nestes pacientes, exista um elemento de avaliação exagerada dos efeitos clínicos do tratamento da betaína. A detecção tardia da homocistinúria em estado sintomático é responsável pela morbidade residual devido à dano irreversível do tecido conjuntivo (oftálmico, esquelético) que não pode ser corrigido por terapêutica posterior. Os dados clínicos disponíveis não permitem estabelecer uma correlação entre posologia e eficácia clínica. Não há evidência de desenvolvimento de tolerância.

Em alguns casos, o aumento dos níveis plasmáticos de metionina foi associado a edema cerebral.

O monitoramento dos níveis plasmáticos de homocisteína demonstrou que o início da ação da betaína ocorreu dentro de alguns dias e que foi atingida uma resposta em estado estacionário após um mês.

População pediátrica

Em pacientes pediátricos com menos de 10 anos de idade, o regime posológico eficaz normal é de 100 mg/kg/dia administrado em 2 doses por dia; o aumento da frequência para mais de duas vezes por dia e/ou da dose acima de 150 mg/kg/dia não melhora o efeito de redução da homocisteína.

O monitoramento das concentrações plasmáticas de betaína não ajuda a definir a eficácia do tratamento, uma vez que essas concentrações não correspondem diretamente ao fluxo através da via citosólica da betaína-homocisteína metil transferase.

Referências Bibliográficas:

1. KOELKER S et.cols. Orphan Europe Cystadane® Surveillance Protocol in collaboration with the European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects (E-HOD) – Final Study Report. Data on file. 2016.
2. BRACHET E. Registry of adults and paediatric patients treated with Cystadane® Homocystinuria (RoCH) (Betaine anhydrous in Europe) – Final Report. Data on file. 2014

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo, código ATC: A16AA06.

Mecanismo de ação

Demonstrou-se que a betaína baixava os níveis plasmáticos de homocisteína nos três tipos de homocistinúria, isto é, na deficiência de CBS, na deficiência de MTHFR e no defeito de cbl. A extensão deste efeito dependeu do grau absoluto de hiperhomocisteinemia, sendo mais elevada na hiperhomocisteinemia grave.

Efeitos farmacodinâmicos

A betaína atua como doador do grupo metila na remetilação da homocisteína em metionina em pacientes com homocistinúria. Como resultado, os níveis plasmáticos de homocisteína devem diminuir nestes pacientes, para 20 a 30% dos níveis pré-tratamento.

A betaína demonstrou também aumentar os níveis plasmáticos de metionina e S-adenosil metionina (SAM) em pacientes com deficiência de MTHFR e defeitos de cbl. Em pacientes com deficiência de CBS sem restrição alimentar de metionina, foi observado acúmulo excessivo de metionina. A suplementação com betaína demonstrou melhorar as anormalidades metabólicas no líquido cefalorraquidiano de pacientes com homocistinúria.

Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos de pacientes com homocistinúria submetidos à suplementação com betaína em longo prazo são muito similares aos dados de voluntários saudáveis. Isto demonstra que as diferenças na cinética da betaína devem-se mais provavelmente ao esgotamento da betaína na homocistinúria não tratada e que são significativas apenas para o tratamento inicial.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da betaína não foi determinada. Em voluntários adultos saudáveis (com idades entre 21 e 49 anos), após uma dose oral única de betaína (50 mg/kg), a absorção foi rápida ($t_{max} = 0,9 \pm 0,3$ horas e uma $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Após um regime de doses repetidas de 100 mg/kg/dia durante 5 dias, a cinética de absorção não foi modificada.

Distribuição

A betaína distribuiu-se rapidamente num volume relativamente grande ($V/F = 1,3$ l/kg).

Após um regime de doses repetidas de 100 mg/kg/dia durante 5 dias, a meia-vida de distribuição sofreu um prolongamento significativo (até 36 horas), indicando processos de transporte e de redistribuição saturáveis.

Biotransformação

A betaína é um dador do grupo metila.

Eliminação

Com uma velocidade de eliminação lenta (semi-vida média = 14 horas, depuração corporal total média, CLF = 84 ml/h/kg) e uma depuração renal insignificante (5% da depuração corporal total), presumindo-se uma biodisponibilidade de 100%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cystadane não deve ser administrado quando os pacientes tiverem hipersensibilidade à substância ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A elevação dos níveis de metionina no sangue é uma ocorrência frequente que pode, em alguns casos, levar a formação de edema cerebral.

Casos pouco frequentes de edema cerebral grave e de hipermetioninemia foram comunicados 2 (duas) semanas a 6 (seis) meses após se ter iniciado a terapia com betaína. Observou-se a recuperação completa após suspensão do tratamento.

- As concentrações plasmáticas de metionina devem ser mantidas abaixo de 1000 µM. É recomendado medir o nível plasmático de metionina no início do tratamento e posteriormente anualmente ou semestralmente. Se a metionina aumentar particularmente acima do primeiro limiar de segurança de 700 µmol/L, o paciente deve ser monitorado mais freqüentemente e o seguimento da dieta deve ser verificado. A fim de reduzir os níveis de metionina, a alteração da dieta, bem como a redução da dose de Cystadane ou a interrupção temporária do tratamento com Cystadane deve ser considerada.

- No caso de se manifestarem quaisquer sintomas de edema cerebral como cefaleias matinais com vômitos e/ou alterações visuais, deve se verificar o nível plasmático de metionina e o seguimento da dieta e interromper o tratamento com Cystadane.

- Se os sintomas de edema cerebral recorrerem após reintrodução do tratamento, é necessário suspender indefinidamente a terapia com betaína.

Para minimizar o risco de potenciais interações medicamentosas, é aconselhável um intervalo de 30 minutos entre a ingestão de betaína e de fórmulas de aminoácidos e/ou de medicamentos contendo vigabatrina e análogos do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Gravidez e lactação

Gravidez (categoria C)

Os dados relativos a um número limitado de gestantes expostas não revelam quaisquer acontecimentos adversos da betaína sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis quaisquer outros dados epidemiológicos relevantes. Não foram realizados estudos de reprodução em animais. Durante a gravidez, a administração de betaína juntamente com piridoxina, folato, anticoagulantes e dieta sob monitorização cuidadosa da homocisteína plasmática poderá ser compatível com bons resultados maternos e fetais. Contudo, Cystadane não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal uso seja claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se a betaína é excretada no leite materno (embora o seu precursor metabólico, a colina, ocorra em níveis elevados no leite humano). Devido à ausência de dados, devem tomar-se precauções ao prescrever-se Cystadane a mulheres que estão amamentando.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cystadane sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

Com base em dados *in vitro*, a betaína pode interagir com fórmulas de aminoácidos e com medicamentos contendo vigabatrina e análogos do GABA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Manter o frasco bem fechado para proteger da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Após a primeira abertura do frasco, o medicamento deve ser usado dentro de 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 3 meses.

Aspecto físico

Pó cristalino branco fluido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Cystadane deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com homocistinúria.

Se o paciente estiver fazendo uso de qualquer outro medicamento, leia o item 5 advertências e precauções.

Posologia

Crianças e Adultos

A dose diária total recomendada é de 100mg/kg/dia, dividida em 2 doses diárias. No entanto, a dose deve ser titulada individualmente de acordo com os níveis plasmáticos de homocisteína e metionina. Em alguns pacientes, doses superiores a 200 mg/kg/dia foram necessárias para atingir os objetivos terapêuticos. Deve ter cuidado com o aumento de doses para pacientes com deficiência do CBS devido ao risco para a hipermetioninemia. Os níveis de metionina nesses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Populações especiais:

Disfunção hepática ou renal

A experiência com a terapêutica com betaína em pacientes com insuficiência renal ou esteatose hepática não alcoólica demonstrou não ser necessário adaptar o regime posológico de Cystadane.

Modo de administração

O frasco deve ser agitado ligeiramente antes da abertura. São fornecidas três colheres-dosadoras (verde, azul e rosa) que dispensam respectivamente 100 mg, 150 mg ou 1 g de betaína. Recomenda-se retirar do frasco uma colher-medida cheia e passar pelo seu topo uma superfície plana, como por exemplo, a base de uma faca.

Deste modo obtêm-se as seguintes doses: a medida pequena 100 mg, a medida média 150 mg e a medida grande 1 g de betaína.

O pó deve ser misturado com água, suco, leite ou alimento até ficar completamente dissolvido e ser ingerido imediatamente após a mistura.

Monitoramento terapêutica

O objetivo do tratamento é o de manter os níveis plasmáticos de homocisteína abaixo de 15 µM ou tão baixos quanto possível. A resposta em estado estacionário geralmente ocorre após um mês.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em termos gerais, as reações adversas observadas na terapia com betaína não foram consideradas graves e estão associadas principalmente ao sistema gastrointestinal. Os distúrbios gastrointestinais como diarreia, glossite, náuseas, desconforto estomacal, vômitos e distúrbios dentários podem ocorrer com pouca frequência.

A reação adversa mais frequentemente observada durante o tratamento é a metionina sanguínea aumentada. Foi observada recuperação total após suspensão do tratamento.

Quadro resumido das reações adversas

As reações adversas notificadas estão indicadas a seguir, por classe de sistema de órgãos e por frequência.

As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$).

Alteração nos níveis de metioninemia

Muito comuns: aumento dos níveis de metionina no sangue*

Perturbações do sistema nervoso

Incomuns: edema cerebral*

Desordens gastrointestinais

Incomuns: diarreia, glossite, náuseas, desconforto estomacal, vômitos.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Incomuns: anorexia

Perturbações psiquiátricas

Incomuns: agitação, irritabilidade.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Incomuns: perda de cabelo, urticaria, odor cutâneo anormal

Doenças renais e urinárias

Incomuns: incontinência urinária

Descrição de reações adversas selecionadas

*Casos pouco frequentes de edema cerebral grave e de hipermetioninemia foram comunicados 2 semanas a 6 meses após se ter iniciado a terapia com betaína em pacientes com deficiência de CBS, com recuperação completa após suspensão do tratamento.

Os sintomas de edema cerebral incluem dores de cabeça matinais com vômitos e/ou alterações da visão. Nestes pacientes foram observados aumentos elevados dos níveis plasmáticos de metionina num intervalo de 1.000 a 3.000 µM.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram observados casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.7126.0003

Farm. Resp.: Priscila M. Valcesia Camargo - CRF-SP 38.165

Fabricado por:

Ropack Inc.

10801 Mirabeau

Montreal (Anjou), Quebec

Canadá, H1J 1T7

Embalado por:

Ropack Inc.

10801 Mirabeau

Montreal (Anjou), Quebec

Canadá, H1J 1T7

Ou

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc, 30 rue des Peupliers,

Nanterre, 92000, França

Importado e Registrado por:

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda - ME

Av. Piraíba, 296, sala 9 parte B - Barueri - SP - Brasil

CNPJ 53.056.057/0001-79

SAC 0800 040 8009

Venda sob prescrição médica.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/09/2019	2210476/19-3	10461- Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP1 VPS1	1g/g PO OR CT FR PLAS OPC X 180G + 3 COL
		10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula - publicação no bulário RDC 60/12	03/09/2020 20/10/2020	2984529/20-7 3637637/20-1	10133 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de embalagem secundária 7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz	26/11/2020	Dizeres legais: -inclusão do site de Nanterre como alternativo para embalagem secundária. -alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil. - Frase de alerta no item 9 da bula ao profissional de saúde para adequação a RDC 406/2020.	VP2 VPS2	1g/g PO OR CT FR PLAS OPC X 180G + 3 COL