

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amversio 1 g poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de poudre contient 1 g de bétaïne anhydre.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale

Poudre cristalline fluide blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Amversio est indiqué en traitement adjuvant de l'homocystinurie, avec déficiences ou anomalies au niveau de :

- la cystathionine bêta-synthase (CBS),
- la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR),
- la cobalamine, cofacteur du métabolisme (cbl).

Amversio doit être utilisé en complément des autres traitements tels que la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine), l'acide folique et un régime spécifique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Amversio doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients souffrant d'homocystinurie.

Posologie

Enfants et adultes

La dose journalière totale recommandée est de 100 mg/kg/jour répartis en 2 prises quotidiennes. Cependant, la dose peut être augmentée individuellement en fonction des concentrations plasmatiques d'homocystéine et de méthionine. Chez certains patients, des doses supérieures à 200 mg/kg/jour ont été nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation des doses chez les patients présentant un déficit en CBS en raison du risque d'hyperméthioninémie. Les concentrations en méthionine doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience du traitement par la bétaïne anhydre chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une stéato-hépatite non alcoolique n'a pas mis en évidence la nécessité d'adapter le schéma posologique d'Amversio.

Suivi thérapeutique

L'objectif du traitement est de maintenir les concentrations plasmatiques de l'homocystéine totale à un niveau inférieur à 15 µmol/L ou aussi bas que possible. L'équilibre est généralement obtenu en un

mois.

Mode d'administration

Voie orale

Il convient d'agiter doucement le flacon avant ouverture. Trois cuillères-mesure sont fournies ; elles délivrent 100 mg, 150 mg ou bien 1 g de bêtaïne anhydre. Il est recommandé de prélever dans le flacon une cuillère-mesure pleine puis d'araser la surface à l'aide d'une surface plane telle que la lame d'un couteau. Cela permet d'obtenir les doses suivantes : la cuillère-mesure verte délivre 100 mg, la cuillère-mesure bleue délivre 150 mg et la cuillère-mesure violette délivre 1 g de bêtaïne anhydre.

La poudre doit être mélangée à de l'eau, un jus de fruits, du lait, à une préparation pour nourrissons ou à des aliments, jusqu'à complète dissolution et immédiatement avalée après mélange.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas peu fréquents d'œdème cérébral sévère associé à une hyperméthioninémie ont été décrits lors d'un traitement par bêtaïne anhydre chez des patients présentant un déficit en CBS (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement a entraîné une guérison complète :

- *Les concentrations plasmatiques en méthionine doivent être maintenues en dessous de 1000 µmol/L. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques en méthionine au début du traitement puis environ tous les ans ou tous les deux ans par la suite. Si la méthionine dépasse, en particulier, le premier seuil de sécurité de 700 µmol/L, le patient doit être surveillé plus fréquemment et son observance alimentaire doit être vérifiée. Afin de réduire les concentrations en méthionine, une modification du régime alimentaire et une réduction de la dose d'Amversio, ou une interruption temporaire du traitement par Amversio, doivent être envisagées.*
- En cas d'apparition de symptômes d'œdème cérébral, tels que des céphalées matinales avec vomissements et/ou troubles de la vision, les concentrations plasmatiques en méthionine et l'observance du régime doivent être contrôlées et le traitement par Amversio doit être interrompu.
- Si des symptômes d'œdème cérébral réapparaissent après la réintroduction du traitement, le traitement par la bêtaïne anhydre doit être arrêté jusqu'à nouvel avis.

Pour diminuer le risque d'interactions médicamenteuses potentielles, il est conseillé d'attendre 30 minutes entre la prise de bêtaïne anhydre et celle de mélanges d'acides aminés et/ou de médicaments contenant de la vigabatrine ou des analogues du GABA (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les données *in vitro* laissent penser que la bêtaïne anhydre pourrait interagir avec les mélanges d'acides aminés et les médicaments contenant de la vigabatrine ou des analogues du GABA.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la bêtaïne au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun événement indésirable de la bêtaïne anhydre sur la grossesse ou sur la santé du fœtus / nouveau-né. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée épidémiologique pertinente. Aucune étude de reproduction n'a été effectuée chez l'animal. Pendant la grossesse, l'administration de bêtaïne anhydre en complément de la pyridoxine, de l'acide folique, d'un anticoagulant et d'un régime, sous surveillance étroite de

l'homocystéine plasmatique, serait compatible avec une évolution favorable pour la mère et le fœtus. Toutefois, Amversio ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la bétaïne anhydre est excrétée dans le lait maternel (bien que son précurseur métabolique, la choline, soit retrouvé dans le lait maternel à des concentrations élevées). En l'absence de données, Amversio doit être administré avec précaution aux femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Amversio n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En général, les effets indésirables observés avec un traitement par bétaïne anhydre ne sont pas graves et concernent principalement le système gastro-intestinal. Des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, glossite, nausées, gêne de l'estomac, vomissements et troubles dentaires peuvent survenir de manière peu fréquente.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement est une augmentation de la méthionine sanguine. Une guérison complète a été observée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-après, par classe de systèmes d'organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent : : anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent : : agitation, irritabilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent : : œdème cérébral*
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : : diarrhée, glossite, nausées, inconfort gastrique, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : : alopécie, urticaire, odeur corporelle désagréable
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : : incontinence urinaire
Investigations	Très fréquent : : élévation de la méthionine sanguine*

Description de certains effets indésirables

*Des cas peu fréquents d'œdème cérébral sévère et d'hyperméthioninémie ont été décrits chez des patients avec CBS, dans les 2 semaines à 6 mois suivant l'instauration d'un traitement par bétaïne anhydre. L'arrêt du traitement a entraîné une guérison complète.

Les symptômes d'œdème cérébral incluent des céphalées matinales avec vomissements et/ou modifications de la vision.

Des élévations importantes des concentrations plasmatiques en méthionine dans un intervalle de 1 000 à 3 000 $\mu\text{mol/L}$ ont été observées chez ces patients. L'œdème cérébral ayant été également décrit chez

les patients souffrant d'hyperméthioninémie, une hypothèse a été émise selon laquelle l'hyperméthioninémie secondaire due à un traitement par bétaïne anhydre serait un mécanisme d'action possible.

Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations spécifiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique, acides aminés et dérivés, code ATC : A16A A06.

Mécanisme d'action

Il a été montré que la bétaïne anhydre abaissait les concentrations plasmatiques de l'homocystéine dans les trois types d'homocystinurie, soit un déficit en CBS, un déficit en MTHFR ou une anomalie relative à la cbl. L'ampleur de cet effet était dépendante du degré absolu de l'hyperhomocystéinémie et était plus importante dans les hyperhomocystéinémies graves.

Effets pharmacodynamiques

La bétaïne anhydre agit comme donneur de groupe méthyle dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine chez les patients atteints d'homocystinurie. Il en résulte que les concentrations plasmatiques de l'homocystéine devraient diminuer de 20 à 30 % chez ces patients, comparativement aux concentrations prétraitement.

Il a également été montré que la bétaïne anhydre augmente les concentrations plasmatiques de la méthionine et de la S-adénosyl méthionine (SAM) chez les patients ayant un déficit en MTHFR et des anomalies liées à la cbl. Chez les patients ayant un déficit en CBS sans restriction alimentaire de méthionine, une accumulation excessive de la méthionine a été observée.

Une supplémentation en bétaïne anhydre a montré une amélioration des anomalies métaboliques du liquide céphalorachidien chez les patients atteints d'homocystinurie.

Efficacité et sécurité clinique

Les concentrations plasmatiques élevées de l'homocystéine sont associées à des événements cardiovasculaires tels que thrombose, une ostéoporose, des anomalies du squelette et une luxation du cristallin. Dans les études observationnelles, les médecins traitants ont décrit une amélioration clinique (au niveau cardiovasculaire et du neurodéveloppement) chez environ 75 % des patients sous bétaïne anhydre. La plupart de ces patients recevait également d'autres traitements comme la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B12 (cobalamine) et de l'acide folique avec des réponses biochimiques variables. Dans la plupart des cas, l'ajout de bétaïne anhydre a engendré une meilleure réduction de la concentration plasmatique de l'homocystéine. En raison de la nature multiple du traitement (diététique, pharmacologique, d'appoint) chez ces patients, il est possible qu'il puisse y avoir un facteur de surestimation des effets cliniques du traitement par la bétaïne anhydre. La détection tardive de l'homocystinurie dans les cas symptomatiques est responsable d'une morbidité résiduelle liée aux lésions irréversibles du tissu conjonctif (ophtalmologique, squelettique) ne pouvant pas être corrigées par un traitement supplémentaire. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de corrélérer la

posologie et l'efficacité clinique. Il n'y a aucun signe d'apparition d'accoutumance.

Dans quelques cas, des concentrations plasmatiques de méthionine accrues ont été associées à un œdème cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La surveillance de la concentration plasmatique de l'homocystéine a démontré que la bétaïne anhydre commençait à agir au bout de plusieurs jours et que l'état d'équilibre de la réponse était obtenu en un mois.

Population pédiatrique

Chez les enfants de moins de 10 ans, la posologie efficace habituelle est de 100 mg/kg/jour, répartis en 2 prises quotidiennes ; l'augmentation de la fréquence au-delà de deux prises par jour et/ou de la dose au-dessus de 150 mg/kg/jour n'améliore pas l'effet de diminution du taux d'homocystéine.

La surveillance des concentrations plasmatiques de bétaïne ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement car ces concentrations ne correspondent pas directement au flux de la voie cytosolique de la bétaïne-homocystéine méthyl transférase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques des patients atteints d'homocystinurie sous supplémentation en bétaïne anhydre au long cours sont très similaires à celles obtenues chez les volontaires sains. Ceci démontre que les différences de la cinétique de la bétaïne anhydre sont le plus probablement dues à une déficience en bétaïne anhydre dans les homocystinuries non traitées et ne sont significatives que lors du traitement initial.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la bétaïne anhydre n'a pas été déterminée. Chez des adultes volontaires sains (âgés de 21 à 49 ans), après une dose orale unique de bétaïne anhydre (50 mg/kg), l'absorption a été rapide ($t_{max} = 0,9 \pm 0,3$ heures et $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Après administration de doses répétées de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours, la cinétique d'absorption n'a pas changé.

Distribution

La bétaïne anhydre a été rapidement distribuée dans un volume relativement important ($V/F = 1,3$ l/kg). Après administration de doses répétées de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours, la demi-vie de distribution a été significativement prolongée (jusqu'à 36 h), signe d'un transport saturable et de processus de redistribution.

Biotransformation

La bétaïne anhydre est un donneur de groupement méthyle.

Élimination

Avec une vitesse d'élimination lente (demi-vie moyenne = 14 h, clairance totale moyenne de l'organisme, $CL/F = 84$ ml/h/kg), la clairance rénale est négligeable (5 % de la clairance totale de l'organisme), en supposant une biodisponibilité de 100 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

À fortes doses, un effet dépresseur du SNC et une irritation du tractus gastro-intestinal ont été observés chez des rats. Aucune étude à long terme de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec la bétaïne anhydre. Une batterie de tests standards de génotoxicité n'a mis en évidence

aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Après ouverture : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD blanc opaque muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec opercule thermoscellé par induction.

Chaque conditionnement contient 1 flacon avec 180 g de poudre et trois cuillères-mesure.

La cuillère-mesure verte délivre 100 mg.

La cuillère-mesure bleue délivre 150 mg.

La cuillère-mesure violette délivre 1 g.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1640/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MoNo Chem-Pharm Produkte GmbH,
Leystraße 129,
1200 Vienne,
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTERNE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amversio 1 g poudre orale
bétaïne anhydre

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de poudre contient 1 g de bétaïne anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre orale

1 flacon de 180 g de poudre orale et trois cuillères-mesure.
La cuillère-mesure verte délivre 100 mg.
La cuillère-mesure bleue délivre 150 mg.
La cuillère-mesure violette délivre 1 g.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Agiter doucement le flacon avant ouverture.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 3 mois.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1640/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Amversio

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amversio 1 g poudre orale
bétaïne anhydre

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de poudre contient 1 g de bétaïne anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre orale

180 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Agiter doucement le flacon avant ouverture.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1640/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information du patient

Amversio 1 g poudre orale bétaïne anhydre

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Amversio et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Amversio ?
3. Comment prendre Amversio ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Amversio ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Amversio et dans quel cas est-il utilisé ?

Amversio contient de la bétaïne anhydre, destinée au traitement adjuvant de l'homocystinurie, une maladie héréditaire (génétique) dans laquelle l'acide aminé méthionine ne peut pas être totalement dégradé par l'organisme.

La méthionine est présente dans les protéines d'une alimentation normale (par exemple viande, poisson, lait, fromage, œufs). Elle est convertie en homocystéine qui est ensuite normalement convertie en cystéine pendant la digestion. L'homocystinurie est une maladie provoquée par l'accumulation de l'homocystéine qui n'est pas convertie en cystéine. Elle se caractérise par la formation de caillots dans les veines, une fragilité des os et des anomalies du squelette et du cristallin. L'utilisation d'Amversio en complément des autres traitements tels que la vitamine B6, la vitamine B12, l'acide folique et un régime alimentaire spécifique a pour but de diminuer les concentrations élevées d'homocystéine dans votre corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Amversio?

Ne prenez jamais Amversio
si vous êtes allergique à la bétaïne anhydre.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Amversio.

- Si vous remarquez des effets indésirables tels que des maux de tête, des vomissements ou un changement de votre vue et si vous présentez un sous-type d'homocystinurie appelé CBS (déficit en cystathionine bêta-synthétase), veuillez contacter votre médecin immédiatement, car ils peuvent être le signe d'un gonflement du cerveau (œdème cérébral). Dans ce cas, votre médecin surveillera la concentration en méthionine dans votre corps et pourrait modifier votre régime alimentaire. Votre traitement par Amversio pourrait être interrompu.
- Si vous êtes traité(e) par Amversio et par un mélange d'acides aminés et si vous avez besoin de prendre d'autres médicaments en même temps, attendez 30 minutes entre les prises (voir rubrique « Autres médicaments et Amversio »).

Autres médicaments et Amversio

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez un mélange d'acides aminés ou des médicaments tels que la vigabatrine ou des analogues du GABA (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie), car ils peuvent interagir avec votre traitement par Amversio.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Amversio n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Amversio ?

L'utilisation de ce médicament sera supervisée par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'homocystinurie.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée chez les enfants et les adultes est de 100 mg/kg/jour répartie en 2 prises par jour. Chez certains patients, des doses supérieures à 200 mg/kg/jour ont été nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Votre médecin adaptera les doses en fonction de vos résultats biologiques.

Vous devrez donc faire régulièrement des analyses de sang pour la détermination de la dose journalière adaptée.

Instructions d'utilisation

Vous devez prendre Amversio par voie orale (par la bouche).

Pour mesurer la dose :

- agitez le flacon doucement avant ouverture
- utilisez la cuillère-mesure qui convient :
 - la cuillère-mesure verte délivre 100 mg.
 - la cuillère-mesure bleue délivre 150 mg.
 - la cuillère-mesure violette délivre 1 g.
- prélevez dans le flacon une cuillère bien pleine de poudre
- passez le côté plat de la lame d'un couteau au-dessus de la cuillère
- la poudre restant dans la cuillère correspond à une cuillère rase
- prélevez dans le flacon le nombre adéquat de cuillères rases de poudre

Mélangez la dose mesurée de poudre à de l'eau, un jus de fruits, à du lait, à une préparation pour nourrissons ou à des aliments, jusqu'à complète dissolution et avalez immédiatement après mélange.

Si vous avez pris plus d'Amversio que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop d'Amversio, contactez immédiatement un médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Amversio

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis prenez la dose suivante au moment prévu.

Si vous arrêtez de prendre Amversio

N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin. Contactez votre médecin ou pharmacien avant d'arrêter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le taux de méthionine peut être lié à un gonflement du cerveau (œdème cérébral), pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 (peu fréquent). Si vous souffrez de maux de tête matinaux avec vomissements et/ou troubles de la vision, **vous devez contacter votre médecin immédiatement (ce sont peut-être des signes d'un gonflement du cerveau)**.

Les autres effets indésirables comprennent :

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- taux élevés de méthionine dans le sang

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- troubles gastro-intestinaux tels qu'une diarrhée, des nausées, des vomissements, une gêne de l'estomac et une inflammation de la langue,
- perte de l'appétit (anorexie),
- agitation,
- irritabilité,
- chute de cheveux,
- urticaire,
- odeur anormale de la peau,
- perte de contrôle des mictions (incontinence urinaire).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Amversio ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température

Le médicament doit être utilisé dans les 3 mois suivant l'ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre

pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Amversio

- Le principe actif est la bétaïne anhydre. 1 g de poudre orale contient 1 g de bétaïne anhydre.
- Il n'y a pas d'autre composant.

Comment se présente Amversio et contenu de l'emballage extérieur

Amversio est une poudre orale cristalline fluide blanche. Elle est conditionnée en flacons munis d'une fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 180 g de poudre. Chaque boîte contient un flacon et trois cuillères-mesure.

La cuillère-mesure verte délivre 100 mg.

La cuillère-mesure bleue délivre 150 mg.

La cuillère-mesure violette délivre 1 g.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

MoNo Chem-Pharm Produkte GmbH,
Leystraße 129,
1200 Vienne,
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.