

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amversio, 1 g poeder voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik

Wit kristallijn los vloeïend poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amversio is geïndiceerd als een adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in:

- cystathionine-bèta-synthase (CBS)
- 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR)
- cobalaminecofactormetabolisme (cbl)

Amversio dient te worden gebruikt als supplement bij andere therapieën zoals vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B12 (cobalamine), folaat en een specifiek dieet.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Amversio dient onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met homocystinurie.

Dosering

Kinderen en volwassenen

De aanbevolen totale dagelijkse dosis is 100 mg/kg/dag, verstrekt in 2 doses per dag. De dosis dient echter individueel te worden getitreerd in overeenstemming met de plasmaspiegels van homocysteïne en methionine. Bij sommige patiënten waren doses van meer dan 200 mg/kg/dag nodig om therapeutische doelen te bereiken. Men dient voorzichtig te zijn met het optitreren van doses bij patiënten met CBS-deficiëntie vanwege het risico op hypermethioninemie. Bij deze patiënten moet de methioninespiegel nauwlettend worden gecontroleerd.

Speciale patiëntgroepen

Lever- of nierinsufficiëntie

Uit ervaring met de behandeling met watervrij betaïne bij patiënten met nierinsufficiëntie of niet-alcoholische leversteatose is geen noodzaak gebleken voor het aanpassen van het dosisregime van Amversio.

Therapeutische controle

Het doel van de behandeling is de plasmaspiegels van totaal homocysteïne onder de 15 $\mu\text{mol/l}$ of zo laag mogelijk te houden. De steady-state respons treedt gewoonlijk binnen een maand op.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De fles dient vóór opening licht geschud te worden. Er worden drie maatlepels gegeven die 100 mg, 150 mg of 1 g watervrij betaïne afmeten. Het is raadzaam een volle maatlepel uit de fles te nemen en met een vlak oppervlak, bijv. een mes, over de bovenkant van het poeder te strijken. Hierdoor ontstaan de volgende doses watervrij betaïne: de groene maatlepel meet 100 mg af, de blauwe maatlepel meet 150 mg af en de parse maatlepel meet 1 g af.

Het poeder dient vermengd te worden met water, sap, melk, flesvoeding of voedsel tot het volledig is opgelost en moet onmiddellijk na het mengen ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Soms werden na de behandeling met watervrij betaïne (zie rubriek 4.8) gevallen van ernstig cerebraal oedeem die verband houden met hypermethioninemie gemeld bij patiënten met CBS-deficiëntie. Na het stoppen met de behandeling werd volledig herstel gezien:

- De plasmamethionineconcentraties dienen onder de 1.000 $\mu\text{mol/l}$ gehouden te worden. Het wordt aanbevolen de plasmamethioninespiegel aan het begin van de behandeling en daarna jaarlijks of tweemaal per jaar te meten. Als de methionine toeneemt, met name tot boven de eerste veiligheidsdrempel van 700 $\mu\text{mol/l}$, dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd en moet naleving van het dieet worden gecontroleerd. Aanpassing van het dieet en dosisverlaging van Amversio of tijdelijke onderbreking van de behandeling met Amversio moeten worden overwogen om de methioninespiegel omlaag te brengen.
- Wanneer zich enige symptomen van cerebraal oedeem voordoen, zoals hoofdpijn in de ochtend met braken en/of veranderingen in het gezichtsvermogen, dient de plasmamethioninespiegel en het opvolgen van het dieet gecontroleerd en de behandeling met Amversio onderbroken te worden.
- Wanneer symptomen van cerebraal oedeem na herintroductie van de behandeling terugkomen, dient de behandeling met watervrij betaïne voor onbepaalde tijd te worden gestopt.

Om het risico van mogelijke geneesmiddelinteracties tot een minimum te beperken, is het raadzaam 30 minuten te wachten tussen het innemen van watervrij betaïne en aminozuurmengsels en/of geneesmiddelen die vigabatrine en GABA-analogen bevatten (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Op basis van *in vitro*-gegevens kan watervrij betaïne een interactie aangaan met aminozuurmengsels en geneesmiddelen die vigabatrine en GABA-analogen bevatten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft watervrij betaïne geen nadelig effect op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Vooralsnog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er zijn geen reproductie-onderzoeken bij dieren gedaan. Tijdens zwangerschap zou het toedienen van watervrij betaïne naast pyridoxine, folaat, anticoagulans en dieet onder nauwlettende controle van plasmahomocysteïne compatibel zijn met goede resultaten voor moeder en foetus. Amversio mag

echter niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of watervrij betaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk (hoewel choline, de metabolische precursor, in grote hoeveelheden voorkomt in de moedermelk). In verband met het ontbreken van gegevens dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Amversio aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Amversio heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen van een behandeling met watervrij betaïne waren meestal niet ernstig en hebben gewoonlijk betrekking op het gastro-intestinale stelsel. Gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, glossitis, misselijkheid, maagongemak, braken en gebitsaandoeningen kunnen af en toe optreden. De meest gemelde bijwerking tijdens de behandeling is een stijging van de bloedmethionine. Na stopzetting van de behandeling trad volledig herstel op (zie rubriek 4.4).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Gemelde bijwerkingen worden hieronder vermeld, zowel per systeem/orgaanklasse als per frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: anorexia
Psychische stoornissen	Soms: agitatie, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: hersenoedeem*
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms: diarree, glossitis, misselijkheid, maagongemak, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: haaruitval, netelroos, abnormale huidgeur
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: urine-incontinentie
Onderzoeken	Zeer vaak: verhoogd bloedmethionine*

Beschrijving van enkele bijwerkingen

*Soms werden binnen 2 weken tot 6 maanden na het begin van de behandeling met watervrij betaïne gevallen van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie gemeld bij patiënten met CBS-deficiëntie, met volledig herstel na het stoppen met de behandeling.

Symptomen van cerebraal oedeem omvatten hoofdpijn in de ochtend met braken en/of veranderingen in het gezichtsvermogen.

Bij deze patiënten werden sterke verhogingen van plasmamethioninespiegels binnen een bereik van 1.000 tot 3.000 $\mu\text{mol/l}$ opgemerkt. Daar cerebraal oedeem ook is gemeld bij patiënten met hypermethioninemie, is secundaire hypermethioninemie als gevolg van behandeling met watervrij betaïne gepostuleerd als een mogelijk werkingsmechanisme.

Zie rubriek 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, aminozuren en derivaten, ATC-code: A16AA06.

Werkingsmechanisme

Van watervrij betaïne werd aangetoond dat het de plasmahomocysteïnespiegels verlaagt bij de drie types homocystinurie, d.w.z. CBS-deficiëntie; MTHFR-deficiëntie en cbl-defect. De mate van dit effect was afhankelijk van de absolute mate van hyperhomocysteinemie en dit effect is hoger bij ernstige hyperhomocysteinemie.

Farmacodynamische effecten

Watervrij betaïne werkt als een methylgroepdonor bij de remethylering van homocysteïne in methionine bij patiënten met homocystinurie. Daardoor zouden plasmaspiegels van homocysteïne bij deze patiënten moeten dalen tot 20-30% van de spiegels van vóór de behandeling. Daarnaast verhoogt watervrij betaïne de plasmamethionine- en S-adenosylmethionine (SAM)-spiegels bij patiënten met MTHFR-deficiëntie en cbl-defecten. Bij patiënten met CBS-deficiëntie zonder dieetbeperking van methionine is excessieve accumulatie van methionine waargenomen. Van betaïnesuppletie werd aangetoond dat het de metabolische afwijkingen in het cerebrospinale vocht van patiënten met homocystinurie verbetert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verhoogde homocysteïneplasmaspiegels worden in verband gebracht met cardiovasculaire events zoals trombose, osteoporose, skeletafwijkingen en optische lensdislocatie. Bij observationele onderzoeken werd klinische verbetering (cardiovasculair en neuro-ontwikkeling) gemeld door de behandelend arts bij ongeveer 75% van de patiënten die watervrij betaïne gebruikten. De meeste van deze patiënten ontvingen ook andere behandelingen zoals vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B12 (cobalamine) en folaat met variabele biochemische responsen. In de meeste gevallen resulteerde het toevoegen van watervrij betaïne in een verdere verlaging van de plasmahomocysteïnespiegel. Het is waarschijnlijk dat er als gevolg van de multiële aard van de therapie (dieet, farmaceutisch, ondersteunend) bij deze patiënten een element van overschatting kan zijn in de klinische effecten van behandeling met watervrij betaïne. Late detectie van homocystinurie in een symptomatische toestand is verantwoordelijk voor residuale morbiditeit als gevolg van irreversibele schade aan bindweefsel (oftalmologisch, van het skelet) die niet gecorrigeerd kan worden door verdere therapie. De beschikbare klinische gegevens laten geen correlerende dosering en klinische werkzaamheid toe. Er zijn geen aanwijzingen voor het ontwikkelen van tolerantie.

In een paar gevallen gingen verhoogde plasmamethioninespiegels gepaard met cerebraal oedeem (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Het controleren van plasmahomocysteïnespiegels heeft aangetoond dat het begin van de werking van watervrij betaïne binnen een aantal dagen optrad en dat een steady-state respons binnen één maand werd bereikt.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die jonger zijn dan 10 jaar is het gebruikelijke effectieve dosisregime 100 mg/kg/dag, gegeven in 2 dagelijkse doses; door het verhogen van de frequentie tot meer dan tweemaal daags en/of de dosis tot meer dan 150 mg/kg/dag wordt het homocysteïne-verlagende effect niet verbeterd.

Het controleren van betaïneplasmaconcentraties helpt niet bij het definiëren van de werkzaamheid van de behandeling, daar deze concentraties niet rechtstreeks corresponderen met de flux via de cytosolische betaïnehomocysteïnemethyltransferaseroute.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van homocystinurie-patiënten op langdurige watervrij betaïnesuppletie komen zeer veel overeen met die van gezonde vrijwilligers. Hierdoor wordt aangetoond dat de verschillen in watervrij betaïnekinetica zeer waarschijnlijk het gevolg zijn van watervrij betaïne-depletie bij onbehandelde homocystinurie en alleen betekenis hebben voor de eerste behandeling.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van watervrij betaïne is niet vastgesteld. Bij gezonde volwassen vrijwilligers (leeftijd tussen 21 tot 49 jaar) was, na een enkele orale dosis watervrij betaïne (50 mg/kg), absorptie snel ($t_{max} = 0,9 \pm 0,3$ uur en een $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Na een herhaald dosisregime van 100 mg/kg/dag gedurende 5 dagen veranderde de absorptiekinetiek niet.

Distributie

Watervrij betaïne werd snel gedistribueerd in een relatief groot volume ($V/F = 1,3$ l/kg).

Na een herhaald dosisregime van 100 mg/dag gedurende 5 dagen was de distributiehalfwaardetijd aanzienlijk verlengd (tot 36 uur), hetgeen wijst op verzadigbare transport- en herdistributieprocessen.

Biotransformatie

Watervrij betaïne is een methylgroepdonor.

Eliminatie

Met een trage eliminatiesnelheid (gemiddelde halfwaardetijd = 14 u, gemiddelde totale lichaamsklaring, $CL/F = 84$ ml/u/kg) is de nierklaring te verwaarlozen (5% van totale lichaamsklaring), uitgaande van 100% biologische beschikbaarheid.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten werd bij hoge doses een kalmerend effect op het CZS en irritatie van het maagdarmlkanaal opgemerkt. Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de carcinogeniteit en reproductieve toxiciteit van watervrij betaïne op de lange termijn. Uit een standaardbatterij van genotoxiciteitstests blijkt geen specifiek gevaar voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 3 jaar.

Na het voor de eerste keer openen: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige HDPE-fles met een kindveilige polypropyleen dop met inductieafdichtingsfolie.

Elke verpakking bevat 1 fles met 180 g poeder en drie maatlepels.

De groene maatlepel meet 100 mg af.

De blauwe maatlepel meet 150 mg af.

De paarse maatlepel meet 1 g af.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Brussel

België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1640/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 mei 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

BePharBel Manufacturing S.A.
rue du Luxembourg 13,
6180 Courcelles,
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amversio, 1 g poeder voor oraal gebruik
watervrij betaïne

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oraal gebruik

1 fles met 180 g poeder voor oraal gebruik en drie maatlepels.

De groene maatlepel meet 100 mg af.

De blauwe maatlepel meet 150 mg af.

De paarse maatlepel meet 1 g af.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De fles voor het openen licht schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Houdbaarheid na het voor de eerste keer openen: 3 maanden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1640/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amversio

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amversio, 1 g poeder voor oraal gebruik
watervrij betaïne

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g poeder bevat 1 g watervrij betaïne.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oraal gebruik

180 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De fles voor het openen licht schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Houdbaarheid na het voor de eerste keer openen: 3 maanden.
Geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1640/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Amversio, 1 g poeder voor oraal gebruik watervrij betaïne

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amversio en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amversio en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Amversio bevat watervrij betaïne, dat is bedoeld als een aanvullende behandeling van homocystinurie, een erfelijke (genetische) ziekte die wordt veroorzaakt doordat het aminozuur methionine niet volledig door het lichaam kan worden afgebroken.

Methionine is aanwezig in normaal voedsleiwit (zoals vlees, vis, melk, kaas, eieren). Het wordt omgezet in homocysteïne dat dan gewoonlijk tijdens de spijsvertering wordt omgezet in cysteïne. Homocystinurie is een ziekte die wordt veroorzaakt door de ophoping van homocysteïne die niet wordt omgezet in cysteïne en wordt gekenmerkt door de vorming van stolsels in de aderen, botzwakte, skeletafwijkingen en kristallijne lensafwijkingen. Het gebruik van Amversio samen met andere behandelingen zoals vitamine B6, vitamine B12, folaat en een specifiek dieet is gericht op het verlagen van de verhoogde homocysteïnespiegels in uw lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Als u bijwerkingen opmerkt zoals hoofdpijn, overgeven of een verandering in uw gezichtsvermogen en u heeft het subtype homocystinurie dat CBS (cystathionine- β -synthase) wordt genoemd, dan dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, want deze symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor een zwelling in de hersenen (cerebraal oedeem). In dat geval zal uw arts uw methioninespiegel in uw lichaam controleren en mogelijk uw dieet herzien. Het is mogelijk dat uw behandeling met Amversio moet worden onderbroken.
- Wanneer u wordt behandeld met Amversio en met een mengsel van aminozuur en wanneer u tegelijkertijd andere geneesmiddelen inneemt, moet u tussen het innemen 30 minuten wachten (zie rubriek “Neemt u nog andere geneesmiddelen in?”).

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt. Informeer uw arts als u een aminozuurmengsel of geneesmiddelen zoals vigabatrine of GABA- analogen gebruikt (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie), omdat deze een interactie kunnen aangaan met uw behandeling met Amversio.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of dit geneesmiddel kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Amversio heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Het gebruik van dit geneesmiddel zal onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met homocystinurie.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor kinderen en volwassenen is 100 mg/kg/dag, verdeeld over 2 doses per dag. Bij sommige patiënten waren doses van meer dan 200 mg/kg/dag nodig om therapeutische doelen te bereiken. Afhankelijk van de laboratoriumwaarden kan uw arts de dosis aanpassen.

U zult daarom regelmatig bloedonderzoek moeten ondergaan voor het bepalen van de juiste dagelijkse dosis.

Instructies voor gebruik

U moet Amversio oraal (via de mond) innemen.

Om de dosis te meten:

- schud de fles voor het openen licht
- pak de juiste maatlepel:
 - de groene maatlepel meet 100 mg af.
 - de blauwe maatlepel meet 150 mg af.
 - de paarse maatlepel meet 1 g af.
- neem een volle lepel poeder uit de fles
- haal de vlakke kant van een mes over de bovenkant van de lepel
- het poeder dat achterblijft in de lepel is één lepel
- neem het juiste aantal lepels poeder uit de fles

Meng de afgemeten dosis poeder met water, sap, melk, flesvoeding of voedsel tot deze volledig is opgelost en neem deze onmiddellijk na het mengen in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u per ongeluk te veel Amversio heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem die dan zo snel mogelijk in als u daaraan denkt en ga dan verder met de volgende geplande dosis.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop de behandeling niet zonder eerst uw arts te raadplegen. Neem contact op met uw arts of

apotheker voordat u stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De methioninespiegel kan verband houden met zwelling in de hersenen (cerebraal oedeem), wat bij 1 op de 100 personen kan voorkomen (frequentie: soms). Als u last heeft van hoofdpijn in de ochtend met overgeven en/of veranderingen in het gezichtsvermogen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (dit kan een symptoom zijn van een zwelling in de hersenen).**

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoog gehalte aan methionine in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- maagdarmslastaandoeningen zoals diarree, misselijkheid, overgeven, maagklachten en ontsteking van de tong
- verminderde eetlust (anorexia)
- onrust
- prikkelbaarheid
- haaruitval
- netelroos
- abnormale huidgeur
- gebrek aan controle over urineren (urine-incontinentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur

Nadat de fles voor het eerst is geopend, dient het geneesmiddel binnen 3 maanden te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is watervrij betaïne. 1 g poeder voor oraal gebruik bevat 1 g watervrij betaïne.
- Er is geen andere stof.

Hoe ziet Amversio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amversio is a wit kristallijn los vloeïend poeder. Het wordt geleverd in een fles met een kindveilige sluiting. Elke fles bevat 180 g poeder. Elke verpakking bevat één fles en drie maatlepels.

De groene maatlepel meet 100 mg af.

De blauwe maatlepel meet 150 mg af.

De paarse maatlepel meet 1 g af.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Brussel

België

Fabrikant

BePharBel Manufacturing S.A.

rue du Luxembourg 13,

6180 Courcelles,

België

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.