

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amversio 1 g Pulver zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Pulver enthält 1 g Betain.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.
Weißes, kristallines, lockeres Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Amversio wird angewendet für die adjuvante Therapie der Homocystinurie, die Mängel oder Defekte bei Folgendem umfasst:

- Cystathionin-beta-Synthase (CBS),
- 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR),
- Cobalamin-Kofaktor-Metabolismus (CbI).

Amversio sollte als Zusatz zu anderen Therapien wie Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin), Folsäure und spezieller Diät verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Amversio-Therapie muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Homocystinurie hat.

DosierungKinder und Erwachsene

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis beträgt 100 mg/kg/Tag, angewendet in 2 Tagesdosen. Es sollte jedoch eine individuelle Dosisstratagem nach den Homocystein- und Methioninplasmaspiegeln erfolgen. Bei einigen Patienten waren Dosierungen von über 200 mg/kg/Tag erforderlich, um therapeutische Ziele zu erreichen. Bei Patienten mit CBS-Mangel ist aufgrund des Risikos einer Hypermethioninämie erhöhte Vorsicht bei der Dosiserhöhung geboten. Bei diesen Patienten sind die Methioninspiegel engmaschig zu kontrollieren.

Besondere PersonengruppenAnwendung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Erfahrungen mit einer Therapie mit Betain bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder nicht alkoholisch bedingter Fettleber haben gezeigt, dass das Dosierungsschema von Amversio nicht angepasst werden muss.

Therapiekontrolle

Ziel der Therapie ist es, die Plasmaspiegel des Gesamthomocysteins unter $15 \mu\text{mol/L}$ oder so gering wie möglich zu halten. Ein Ansprechen in Form eines Steady State tritt normalerweise innerhalb eines Monats ein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Flasche muss vor dem Öffnen leicht geschüttelt werden. Es sind drei Messlöffel beigegefügt, mit denen entweder 100 mg, 150 mg oder 1 g Betain abgemessen werden können. Es wird empfohlen, einen gehäuften Messlöffel Betain aus der Flasche zu entnehmen und einen flachen Gegenstand, z. B. einen Messerrücken, über den Messlöffel zu

ziehen. So erhält man folgende Dosierungen: mit dem grünen Messlöffel können 100 mg, mit dem blauen Messlöffel 150 mg und mit dem violetten Messlöffel 1 g Betain abgemessen werden.

Das Pulver muss mit Wasser, Fruchtsaft, Milch, künstlicher Säuglingsnahrung oder Nahrung so vermischt werden, dass es vollständig gelöst ist, und sofort nach dem Mischen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gelegentliche Fälle von schwerem Hirnödem in Verbindung mit Hypermethioninämie wurden bei der Therapie mit Betain bei Patienten mit CBS-Mangel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Nach Absetzen der Therapie trat eine vollständige Genesung ein:

- Die Methioninkonzentration im Plasma muss unter $1\,000 \mu\text{mol/l}$ liegen. Es wird empfohlen, den Methioninspiegel im Plasma zu Beginn der Therapie und anschließend etwa jährlich oder halbjährlich zu überprüfen. Bei einem Anstieg des Methioninspiegels insbesondere über den ersten Sicherheitsgrenzwert von $700 \mu\text{mol/l}$ hinaus muss der Patient häufiger untersucht und das Einhalten der Diät überprüft werden. Zur Senkung des Methioninspiegels sollte eine Anpassung der Diät und Verringerung der Amversio-Dosis oder vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Cystadane in Betracht gezogen werden.
- Treten Symptome eines Hirnödems wie morgendliche Kopfschmerzen mit Erbrechen und/oder Sehstörungen auf, müssen der Methioninspiegel im Plasma und das Einhalten der Diät überprüft und die Therapie mit Amversio unterbrochen werden.
- Treten Symptome eines Hirnödems erneut auf, nachdem die Therapie wieder aufgenommen wurde, muss die Therapie mit Betain endgültig abgesetzt werden.

Zur Minimierung des Risikos potenzieller Arzneimittel-Wechselwirkungen wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Betain und Aminosäuremischungen und/oder Arzneimitteln, die Vigabatrin und GABA-Analoga enthalten, eine Zeitspanne von 30 Minuten einzuhalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Auf der Basis von *In-vitro*-Daten könnte Betain zu Wechselwirkungen mit Aminosäuremischungen und Arzneimitteln, die Vigabatrin und GABA-Analoga enthalten, führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangerschaften lassen nicht

auf schädliche Wirkungen von Betain auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden nicht durchgeführt. Während der Schwangerschaft sollte eine Anwendung von Betain in Kombination mit Pyridoxin, Folsäure, Antikoagulans und Diät unter engmaschiger Kontrolle des Homocysteinspiegels im Plasma vereinbar mit guten Ergebnissen sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind sein. Dennoch sollte Amversio nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Betain in die Muttermilch ausgeschieden wird (obwohl sein metabolischer Vorläufer, Cholin, in großen Mengen in der Muttermilch vorkommt). Aufgrund fehlender Daten ist bei der Verschreibung von Amversio an stillende Frauen Vorsicht geboten.

Fertilität

Es sind keine Daten verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amversio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen schienen die mit Betain beobachteten Nebenwirkungen nicht schwerwiegend zu sein und stehen hauptsächlich mit dem Gastrointestinaltrakt in Verbindung. Gelegentlich können gastrointestinale Störungen wie Durchfall, Glossitis, Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen und dentale Störungen auftreten.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung ist ein erhöhter Methioninspiegel im Blut. Nach Absetzen der Behandlung war eine vollständige Genesung zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Amversio 1 g Pulver zum Einnehmen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich: Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Agitiertheit, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Hirnödeme*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Diarrhoe, Glossitis, Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich: Haarausfall, Quaddeln, anomaler Geruch der Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Harninkontinenz
Untersuchungen	Sehr häufig: Erhöhung des Methioninspiegels im Blut*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

* Gelegentliche Fälle von schwerwiegendem Hirnödeme und Hypermethioninämie wurden innerhalb von 2 Wochen bis 6 Monate nach Beginn einer Therapie mit Betain bei Patienten mit CBS-Mangel berichtet, mit vollständiger Genesung nach Absetzen der Therapie.

Zu den Symptomen von Hirnödemen gehören Kopfschmerzen am Morgen mit Erbrechen und/oder Sehstörungen. Bei diesen Patienten war ein starker Anstieg der Methioninspiegel im Plasma im Bereich von 1 000 bis 3 000 µmol/l zu verzeichnen. Da Hirnödeme auch bei Patienten mit Hypermethioninämie berichtet wurden, wurde eine sekundäre Hypermethioninämie aufgrund der Therapie mit Betain als möglicher Wirkmechanismus vermutet.

Besondere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Aminosäuren und Derivate, ATC-Code: A16AA06.

Wirkmechanismus

Es hat sich gezeigt, dass Betain bei drei Formen der Homocystinurie die Homocystein-Spiegel im Plasma senkt: bei CBS-Mangel, MTHFR-Mangel und Cbl-Defekt. Das Ausmaß dieser Wirkung war vom absoluten Grad der Homocysteinämie abhängig; bei schwerwiegender Homocysteinämie war die Wirkung stärker.

Pharmakodynamische Wirkungen

Betain wirkt bei Patienten mit Homocystinurie als Methylgruppendonator bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin. Infolgedessen müssten die Homocystein-Spiegel bei diesen Patienten auf 20–30 % des vor der Therapie ermittelten Wertes sinken.

Es hat sich auch gezeigt, dass Betain die Plasmaspiegel von Methionin und S-Adenosylmethionin (SAM) bei Patienten mit MTHFR-Mangel und Cbl-Defekten erhöht. Bei Patienten mit CBS-Mangel ohne diätetische Einschränkung der Methioninzufuhr fand sich eine exzessive Anreicherung von Methionin.

Es hat sich gezeigt, dass der Zusatz von Betain zu einer Verbesserung der Stoffwechselstörungen im Liquor von Patienten mit Homocystinurie führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erhöhte Plasmaspiegel von Homocystein gehen mit kardiovaskulären Ereignissen wie Thrombose, Osteoporose, Skelettanomalien und Luxation der Augenlinse einher. In Beobachtungsstudien wurde eine klinische Besserung (kardiovaskulär und bei der Entwicklung des Nervensystems) vom behandelnden Arzt bei etwa 75 % der Patienten angegeben, die Betain einnahmen. Die meisten dieser Patienten erhielten auch andere Behandlungen, u. a. mit Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure mit unterschiedlichem biochemischen Ansprechen. In den meisten Fällen führte der Zusatz von Betain zu einer weiteren Reduktion des Homocysteinspiegels im Plasma. Es ist wahrscheinlich, dass es bei diesen Patienten aufgrund der vielfältigen Therapie (diätetisch, medikamentös, unterstützend) möglicherweise zum Teil zu einer Überschätzung der klinischen Wirkungen der Therapie mit Betain kommt. Eine späte Diagnose einer Homocystinurie im symptomatischen Stadium ist verantwortlich für die Restmorbidität aufgrund einer irreversiblen Schädigung des Bindegewebes (Augen, Skelett), die sich nicht durch weitere Therapien korrigieren lässt. Die verfügbaren klinischen Daten erlauben es nicht, die Dosierung mit der klinischen Wirksamkeit zu korrelieren. Es gibt keine Belege für eine Toleranzentwicklung.

In wenigen Fällen waren die erhöhten Methioninspiegel im Plasma mit einem Hirnödeme assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Überwachung der Plasmaspiegel von Homocystein hat gezeigt, dass die Wirkung von Betain innerhalb weniger Tage eintritt und dass ein Ansprechen in Form eines

Steady State innerhalb eines Monats erreicht wurde.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren beträgt das üblicherweise wirksame Dosierungsschema 100 mg/kg/Tag, angewendet in 2 Tagesdosen. Wird die Häufigkeit auf über zweimal täglich und/oder die Dosis auf über 150 mg/kg/Tag gesteigert, führt dies nicht zu einer Verstärkung der Homocystein-senkenden Wirkung.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen von Betain dient nicht zur Bestimmung der Wirksamkeit der Therapie, da diese Konzentrationen nicht in direktem Zusammenhang mit der Einpeisung von Betain in den Stoffwechselweg Homocystein-Methyltransferase im Zytosol steht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Daten zur Pharmakokinetik von Patienten mit Homocystinurie, die langfristig Betain erhalten, sind den Daten von gesunden Freiwilligen sehr ähnlich. Das zeigt, dass die Differenzen in der Kinetik von Betain höchstwahrscheinlich Folge eines Abbaus von Betain bei unbehandelter Homocystinurie und nur für die anfängliche Therapie von Bedeutung sind.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Betain wurde nicht ermittelt. Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (im Alter zwischen 21 und 49 Jahren) wurde die Substanz nach einer Einzeldosis Betain zum Einnehmen (50 mg/kg) rasch resorbiert ($t_{max} = 0,9 \pm 0,3$ Stunden und $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Nach Dosierungsschema mit wiederholter Anwendung von 100 mg/kg/Tag über 5 Tage veränderte sich die Resorptionskinetik nicht.

Verteilung

Betain wurde rasch in einem relativ großen Volumen verteilt ($V/F = 1,3$ l/kg).

Nach Dosierungsschema mit wiederholter Anwendung von 100 mg/kg/Tag über 5 Tage war die Verteilungs-Halbwertzeit signifikant verlängert (bis zu 36 Std.), was auf einen sättigbaren Transport- und Umverteilungsprozess hinweist.

Biotransformation

Betain ist ein Methylgruppendonator.

Elimination

Mit einer langsamen Eliminationsrate (mittlere Halbwertzeit 14 Std., mittlere Clearance aus dem Körper insgesamt, $Cl/F = 84$ ml/h/kg) ist die renale Clearance unter Annahme einer Bioverfügbarkeit von 100 % vernachlässigbar (5 % der Clearance aus dem Körper insgesamt).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In hohen Dosen fand sich bei Ratten eine ZNS-dämpfende Wirkung und Reizung des Gastrointestinaltrakts. Langzeit-Studien zur Karzinogenität und Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Betain nicht durchgeführt. Eine Standard-Testbatterie zur Genotoxizität lässt keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre.

Nach erstmaligem Öffnen: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, opake HDPE-Flasche mit kindergesicherter Polypropylen-Schnappdeckel und mit induktionsversiegelter Folie verschlossen. Jede Packung enthält 1 Flasche mit 180 g Pulver sowie drei Messlöffel. Mit dem grünen Messlöffel können 100 mg abgemessen werden.

Mit dem blauen Messlöffel können 150 mg abgemessen werden. Mit dem violetten Messlöffel kann 1 g abgemessen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1640/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05/05/2022

10. STAND DER INFORMATION

05. Mai 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt