

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amversio 1 g oralni prašak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g praška sadrži 1 g bezvodnog betaina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Bijeli kristalinični sipki prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Amversio je indiciran kao dodatna terapija u liječenju homocistinurije, uključujući nedostatke ili poremećaje u:

- cistationin beta sintazi (CBS),
- 5,10-metilen-tetrahidrofolat reduktazi (MTHFR),
- metabolizmu kofaktora kobalamina (cbl).

Amversio je potrebno primijeniti kao dodatak uz druge terapije poput vitamina B6 (piridoksin), vitamina B12 (kobalamin), folatne kiseline i uz pridržavanje propisanog režima prehrane.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Amversio treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s homocistinurijom.

Doziranje

Djeca i odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza je 100 mg/kg na dan koja se daje u dvije doze dnevno. Međutim, dozu treba posebno titrirati u pojedinog bolesnika u skladu s razinama homocisteina i metionina u plazmi. Nekim su bolesnicima potrebne doze veće od 200 mg/kg na dan kako bi se postigli terapijski ciljevi. Treba biti oprezan pri titraciji na višu dozu u bolesnika s nedostatkom CBS-a zbog rizika od hipermetioninemije. U tih bolesnika treba pomno pratiti razine metionina.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre ili bubrega

Iskustvo s terapijom bezvodnim betainom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili s nealkoholnom steatozom jetre nije pokazalo potrebu za prilagodbom režima doziranja lijeka Amversio.

Praćenje terapijskog učinka

Cilj liječenja je održavati razinu ukupnog homocisteina u plazmi ispod 15 $\mu\text{mol/l}$ ili što je moguće nižu. Stanje dinamičke ravnoteže se obično postiže unutar mjesec dana.

Način primjene

Peroralno.

Bocu treba lagano protresti prije otvaranja. Priložene su tri odmjerne žličice koje mjere 100 mg, 150 mg ili 1 g bezvodnog betaina. Preporučuje se napunjenu odmjernu žličicu izvaditi iz boce i predmetom ravne površine, na primjer, s nožem, poravnati razinu praška s rubom žličice. Tako će se odrediti sljedeće doze: zelena odmjerna žličica mjeri 100 mg, plava odmjerna žličica mjeri 150 mg i ljubičasta odmjerna žličica mjeri 1 g bezvodnog betaina.

Prašak treba pomiješati s vodom, sokom, mlijekom, adaptiranim mlijekom ili hranom dok se potpuno ne rastopi i odmah progutati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Manje česti slučajevi teškog cerebralnog edema povezanog s hipermetioninemijom prijavljeni su s terapijom bezvodnim betainom u bolesnika s nedostatkom CBS-a (vidjeti dio 4.8). Nakon prekida liječenja uočen je potpuni oporavak:

- Koncentracije metionina u plazmi treba održavati ispod 1000 $\mu\text{mol/l}$. Preporučuje se mjeriti razinu metionina u plazmi na početku liječenja i zatim otprilike jednom godišnje ili jednom u dvije godine. Ako se koncentracija metionina poveća osobito iznad prvog sigurnosnog praga od 700 $\mu\text{mol/l}$, bolesnika treba pratiti češće i provjeravati pridržavanje režima prehrane. Kako bi se smanjile razine metionina, treba razmotriti promjenu režima prehrane te smanjenje doze lijeka Amversio ili privremeni prekid liječenja lijekom Amversio.
- Pri pojavi bilo kojeg simptoma moždanog edema kao što su jutarnje glavobolje s povraćanjem i/ili promjene vida, treba provjeriti koncentraciju metionina u plazmi i pridržavanje režima prehrane, a primjenu lijeka Amversio prekinuti.
- Ako se, nakon ponovne primjene lijeka, simptomi moždanog edema ponovno pojave, terapiju bezvodnim betainom treba trajno prekinuti.

Da bi se smanjio rizik od potencijalnih interakcija lijekova, preporučuje se napraviti pauzu od 30 minuta od unosa bezvodnog betaina i mješavine aminokiselina i/ili lijekova koji sadrže vigabatrin i analoge GABA-e (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Na temelju *in vitro* podataka, bezvodni betain može stupiti u interakciju s mješavinama aminokiselina i lijekovima koji sadrže vigabatrin i analoge GABA-e.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci na ograničenom broju trudnica koje su bile izložene betainu ukazuju da nije bilo štetnog učinka bezvodnog betaina na trudnoću i zdravlje ploda/novorođenčeta. Do danas nema drugih relevantnih epidemioloških podataka. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja. Primjena bezvodnog betaina kao dodatka piridoksinu, folatnoj kiselini, antikoagulansima i režimu prehrane tijekom trudnoće uz pomno praćenje razine homocisteina u plazmi sukladna je s dobrim ishodom trudnoće, kako za majku, tako i za dijete. Ipak, lijek Amversio ne treba primjenjivati tijekom trudnoće, osim ukoliko nije neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bezvodni betain u majčino mlijeko (iako se njegov metabolički prekursor kolin pojavljuje u visokim koncentracijama u majčinom mlijeku). S obzirom na nedostatak podataka, potreban

je oprez kada se lijek Amversio propisuje dojiljama.

Plodnost

Nema dostupnih podataka

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amversio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosti primjene

Općenito, nuspojave koje se javljaju tijekom terapije bezvodnim betainom nisu ozbiljne i uglavnom su vezane za probavni sustav. Manje često se mogu javiti poremećaji probavnog sustava poput proljeva, glositisa, mučnine, nelagode u želucu, povraćanja i dentalnih poremećaja.

Najčešće zabilježena nuspojava tijekom liječenja je povećana razina metionina u krvi. Nakon prekida liječenja došlo je do potpunog oporavka (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su prikazane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često: anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: agitacija, razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	Manje često: edem mozga*
Poremećaji probavnog sustava	Manje često: proljev, glositis, mučnina, nelagoda u želucu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: ispadanje kose, koprivnjača, neugodan miris kože
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često: urinarna inkontinencija
Pretrage	Vrlo često: povećana razina metionina u krvi*

Opis pojedinih nuspojava

*Manje česti slučajevi teškog cerebralnog edema i hipermetioninemije prijavljeni su unutar 2 tjedna do 6 mjeseci od početka terapije bezvodnim betainom u bolesnika s nedostatkom CBS-a, uz potpuni oporavaka nakon prekida liječenja.

Simptomi cerebralnog edema uključuju jutarnje glavobolje s povraćanjem i/ili poremećajem vida.

U tih bolesnika zabilježena su velika povećanja koncentracije metionina u plazmi u rasponu od 1000 do 3000 $\mu\text{mol/l}$. S obzirom na to da je u bolesnika s hipermetioninemijom zabilježen cerebralni edem, sekundarna hipermetioninemija kao posljedica terapije bezvodnim betainom smatra se mogućim mehanizmom djelovanja.

Za posebna upozorenja, vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Slučajevi predoziranja nisu zabilježeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, aminokiseline i derivati, ATK oznaka: A16AA06.

Mehanizam djelovanja

Bezvodni betain snižava razinu homocisteina u plazmi u tri tipa homocistinurije, tj. kod nedostatka cistationin beta sintaze (CBS), 5,10-metilen tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) i poremećaja metabolizma kofaktora kobalamina (cbl). Opseg učinka bio je ovisan o apsolutnom stupnju hiperhomocisteinemije, te je bio veći kod teške hiperhomocisteinemije.

Farmakodinamički učinci

Bezvodni betain djeluje kao donor metilne skupine u procesu remetilacije homocisteina u metionin u bolesnika s homocistinurijom. Rezultat je snižavanje razine homocisteina u plazmi u tih bolesnika na 20-30 % vrijednosti prije liječenja.

Pokazalo se da bezvodni betain povećava razinu metionina i S-adenozil metionina (SAM) u plazmi u bolesnika s MTHFR nedostatkom i cbl poremećajem. U bolesnika s CBS manjkom bez ograničenja unosa metionina prehranom, primijećeno je prekomjerno nakupljanje metionina.

Pokazalo se da u bolesnika s homocistinurijom dodatak bezvodnog betaina poboljšava metaboličke abnormalnosti cerebrospinalnog likvora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Povišene razine homocisteina u plazmi povezane su kardiovaskularnim događajima (poput tromboze), s osteoporozaom, poremećajima skeleta i dislokacijom očne leće. U opservacijskim ispitivanjima liječnici su zabilježili kliničko poboljšanje (na kardiovaskularni sustav i na razvoj živčanog sustava) u oko 75 % bolesnika koji su uzimali bezvodni betain. Većina tih bolesnika je također uzimala i druge pripravke kao što su vitamin B6 (piridoksin), vitamin B12 (kobalamin) i folatna kiselina, s različitim biokemijskim odgovorima. U većini je slučajeva dodavanje bezvodnog betaina rezultiralo daljnjim smanjenjem razine homocisteina u plazmi. Vjerojatno je da je kao posljedica višestruke terapije (prehranom, lijekovima i dodacima) u tih bolesnika moglo doći i do precijenjivanja kliničkog učinka bezvodnog betaina. Kasno dijagnosticiranje homocistinurije u simptomatskom stadiju odgovorno je za rezidualni morbiditet uslijed ireverzibilnog oštećenja vezivnog tkiva (oftalmološkog, skeletnog), što se ne može ispraviti daljnjom terapijom. Dostupni klinički podaci ne dopuštaju korelaciju doziranja i kliničke djelotvornosti. Nema dokaza razvoja tolerancije.

U nekoliko je slučajeva povećana razina metionina u plazmi bila povezana s edemom mozga (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Praćenjem razine homocisteina u plazmi utvrđeno je da se početak učinka bezvodnog betaina može očekivati tijekom nekoliko dana, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar jednog mjeseca.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, uobičajeni učinkovit režim doziranja je 100 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze dnevno; doziranje češće od dva puta dnevno i/ili povećanje doze iznad 150 mg/kg na dan ne poboljšava učinak smanjenja homocisteina.

Djelotvornost liječenja ne može se utvrditi praćenjem koncentracije betaina u plazmi, budući da te

koncentracije ne odgovaraju direktno prijelazu kroz metabolički put citosolne betain homocistein metiltransferaze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci bolesnika s homocistinurijom koji dugotrajno primaju bezvodni betain kao dodatak, vrlo su slični podacima dobivenim na zdravim dobrovoljcima. To ukazuje da je razlika u kinetici bezvodnog betaina najvjerojatnije uzrokovana deplecijom bezvodnog betaina u neliječenih bolesnika s homocistinurijom pa je značajna samo tijekom započinjanja liječenja.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost bezvodnog betaina nije određivana. U zdravih odraslih dobrovoljaca (dob od 21 do 49 godina), nakon jednokratne oralne doze bezvodnog betaina (50 mg/kg), apsorpcija je bila brza ($t_{\max} = 0,9 \pm 0,3$ sati i $C_{\max} = 0,9 \pm 0,2$ mM).

Nakon ponovljenog režima doziranja od 100 mg/kg na dan tijekom 5 dana, kinetika apsorpcije se nije promijenila.

Distribucija

Bezvodni betain se brzo distribuirao u relativno veliki volumen ($V/F = 1,3$ l/kg).

Nakon ponovljenog režima doziranja od 100 mg/kg na dan kroz 5 dana, poluvijek distribucije se značajno produžio (do 36 sati), što upućuje na zasićenje transportnih i redistribucijskih procesa.

Biotransformacija

Bezvodni betain je donor metilne skupine.

Eliminacija

Sa sporom stopom eliminacije (srednji poluvijek = 14 h, srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa, CL/F , = 84 ml/h/kg), klirens putem bubrega je zanemariv (5 % od ukupnog tjelesnog klirensa), podrazumijevajući 100 %-tnu bioraspoloživost.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pri visokim dozama, zabilježena je depresija središnjeg živčanog sustava i iritacija probavnog trakta u štakora. Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti s bezvodnim betainom nisu provedena. Niz standardnih ispitivanja genotoksičnosti nije pokazao specifičan rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena boca: 3 godine

Nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela neprozirna boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom folijom na otvoru.
Jedno pakiranje sadrži 1 bocu sa 180 g praška i tri odmjerne žličice.

Zelena odmjerna žličica mjeri 100 mg.
Plava odmjerna žličica mjeri 150 mg.
Ljubičasta odmjerna žličica mjeri 1 g.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1640/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Amversio 1 g oralni prašak
bezvodni betain

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g praška sadrži 1 g bezvodnog betaina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ****Oralni prašak**

1 boca sa 180 g oralnog praška i tri odmjerne žličice.
Zelena odmjerna žličica mjeri 100 mg.
Plava odmjerna žličica mjeri 150 mg.
Ljubičasta odmjerna žličica mjeri 1 g.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lagano protresite bocu prije otvaranja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1640/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Amversio

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Amversio 1 g oralni prašak
bezvodni betain

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g praška sadrži 1 g bezvodnog betaina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralni prašak

180 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lagano protresite bocu prije otvaranja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.
Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1640/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Amversio 1 g oralni prašak bezvodni betain

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Amversio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Amversio
3. Kako uzimati Amversio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Amversio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Amversio i za što se koristi

Amversio sadrži bezvodni betain, koji se koristi kao dodatna terapija u liječenju homocistinurije, nasljedne (genetske) bolesti u kojoj se u organizmu aminokiselina metionin ne može do kraja razgraditi.

Metionin je prisutan u bjelančevinama hrane (poput mesa, ribe, mlijeka, sira, jaja). Metionin se pretvara u homocistein koji se zatim tijekom probave normalno pretvara u cistein. Homocistinurija je bolest uzrokovana nakupljanjem homocisteina koji se ne pretvara u cistein te je karakterizirana stvaranjem krvnih ugrušaka u venama, slabljenjem kostiju i poremećajima kostiju i očne leće. Primjena lijeka Amversio zajedno s drugim pripravcima kao što su vitamin B6, vitamin B12, folatna kiselina, uz specifičan režim prehrane, ima za cilj sniziti povišenu razinu homocisteina u Vašem tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Amversio

Nemojte uzimati Amversio

- ako ste alergični na bezvodni betain.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Amversio.

- Ako uočite nuspojave poput glavobolje, povraćanja ili promjene u svom vidu i imate podtip homocistinurije zvan CBS (nedostatak cistation beta sintaze), obratite se odmah svom liječniku jer to mogu biti znakovi oticanja mozga (cerebralnog edema). U tom će slučaju liječnik pratiti razinu metionina u Vašem tijelu te će Vas pitati o prehrani. Možda će trebati prekinuti Vaše liječenje lijekom Amversio.
- Ako se liječite lijekom Amversio i mješavinom aminokiselina te istodobno trebate uzeti i druge lijekove, napravite pauzu od 30 minuta između primjene lijeka Amversio i drugih lijekova (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Amversio”).

Drugi lijekovi i Amversio

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate mješavinu aminokiselina ili lijekove kao što su vigabatrin ili analozi GABA-e (lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije), jer bi oni mogli utjecati na liječenje

lijekom Amversio.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će odlučiti možete li ovaj lijek koristiti tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Amversio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati Amversio

Primjenu ovog lijeka će nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s homocistinurijom. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za djecu i odrasle je 100 mg/kg na dan, podijeljeno u dvije doze na dan. Nekim su bolesnicima potrebne doze veće od 200 mg/kg na dan kako bi se postigli terapijski ciljevi. Vaš liječnik može prilagoditi dozu ovisno o Vašim laboratorijskim vrijednostima.

Trebat ćete stoga redovite pretrage krvi kako bi se odredila ispravna dnevna doza.

Upute za uporabu

Amversio treba primijeniti kroz usta.

Da bi se izmjerila doza:

- lagano protresite bocu prije otvaranja
- uzmite odgovarajuću odmjernu žličicu:
 - zelena odmjerna žličica mjeri 100 mg.
 - plava odmjerna žličica mjeri 150 mg.
 - ljubičasta odmjerna žličica mjeri 1 g.
- uzmite vrhom punu žlicu praška iz boce
- bazom noža poravnajte razinu praška s rubom žličice
- količina praška koji je ostao u žličici odgovara mjeri žličice
- uzmite odgovarajući broj vrhom punih žlica praška iz boce

Izmjerenu količinu praška promiješajte s vodom, sokom, mlijekom, adaptiranim mlijekom ili hranom dok se potpuno ne rastopi i odmah progutajte.

Ako uzmete više lijeka Amversio nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše lijeka Amversio, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti Amversio

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite i nastavite sa sljedećom dozom prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Amversio

Nemojte prestati s liječenjem bez savjetovanja sa svojim liječnikom. Prije prestajanja kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Razina metionina može biti povezana s oticanjem mozga (cerebralnim edemom), što se može javiti u do 1 na 100 ljudi (učestalost manje često). Ako Vam se pojave jutarnje glavobolje s povraćanjem i/ili poremećaj vida, **odmah obavijestite svog liječnika (navedene nuspojave mogu biti znakovi oticanja mozga).**

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visoke razine metionina u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- probavni poremećaji poput proljeva, mučnine, povraćanja, nelagode u želucu i upale jezika
- smanjeni apetit (anoreksija),
- uznemirenost,
- razdražljivost,
- ispadanje kose,
- koprivnjača,
- promjena mirisa kože,
- nemogućnost kontrole mokrenja (urinarna inkontinencija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Amversio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nakon prvog otvaranja boce, lijek treba upotrijebiti unutar 3 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Amversio sadrži

- Djelatna tvar je bezvodni betain. 1 g oralnog praška sadrži 1 g bezvodnog betaina.
- Nema pomoćnih tvari.

Kako Amversio izgleda i sadržaj pakiranja

Amversio je bijeli kristalinični sipki prašak. Dostupan je u boci sa zatvaračem sigurnim za djecu. Svaka boca sadržava 180 g praška. Svaka kutija sadržava jednu bocu i tri odmjerne žličice.

Zelena odmjerna žličica mjeri 100 mg.

Plava odmjerna žličica mjeri 150 mg.

Ljubičasta odmjerna žličica mjeri 1 g.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Brussels

Belgija

Proizvođač

BePharBel Manufacturing S.A.

rue du Luxembourg 13,

6180 Courcelles,

Belgija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.