

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 1 g levacetylleucin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 642,2 mg isomalt og 0,153 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension

Hvidt til råhvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Aqneursa er indiceret til behandling af neurologiske manifestationer af Niemann-Pick type C-sygdom (NPC) i kombination med miglustat eller som monoterapi hos patienter, hvor miglustat ikke tolereres, hos voksne og børn på 6 år og derover og med en vægt på mindst 20 kg.

4.2. Dosering og administration

Dosering

Voksne og pædiatrisk population på 6 år og derover, der vejer mindst 20 kg

Den anbefalede dosis er baseret på patientens legemsvægt i kg ifølge tabel 1. Mad og drikke bør undgås 0,5 timer før og 2 timer efter administration (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Anbefalet dosis

Patientens legemsvægt	Morgendosis	Eftermiddagsdosis	Aftendosis
20 til 24 kg	1 g (1 brev)	Ingen dosis	1 g (1 brev)
25 til 34 kg	1 g (1 brev)	1 g (1 brev)	1 g (1 brev)
35 kg eller derover	2 g (2 breve)	1 g (1 brev)	1 g (1 brev)

Hvis en dosis glemmes, skal den springes over, og den næste dosis tages som planlagt.

Pædiatrisk population under 6 år eller med en legemsvægt under 20 kg

Aqneuras sikkerhed og virkning hos børn under seks år, som vejer under 20 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral brug med væske

Indholdet af et brev hældes i 40 ml vand (3 spsk.) og omrøres, indtil det er fuldstændig opløst. Brug af varm væske frarådes. Hele suspensionen skal drikkes umiddelbart efter tilberedningen (inden for 30 minutter). Hvis suspensionen ikke drikkes med det samme, skal den omrøres igen inden indtagelsen. Der kan være en synlig mængde restsuspension tilbage, når suspensionen er brugt, og i så fald bør der ikke foretages yderligere skylning.

Alle trin skal gentages, hvis der kræves endnu et brev.

Administration via gastrostomisonde

Aqneura kan administreres via gastrostomisonde (fransk størrelse 18 eller større). Indholdet af et brev hældes i en beholder med 40 ml vand og blandes, indtil alt granulatet er opløst. Derefter trækkes suspensionen op i en katetersprøjte. Sprøjtens indhold hældes i gastrostomisonden med et konstant tryk. Derefter fyldes doseringssprøjten igen med vand, og sonden skylles med mindst 20 ml vand. Suspensionen skal anvendes med det samme (inden for 30 minutter).

Se pkt. 6.6 "Yderligere oplysninger om administration gennem gastrostomisonde".

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anafylaksi og overfølsomhedsreaktioner

Selv om der ingen anafylaktiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner har været hos patienter under de kliniske studier, kan der forekomme anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner efter administration af levacetylleucin. Øjeblikkelig seponering af Aqneura og nødvendig akut behandling er nødvendig, hvis sådanne reaktioner opstår.

Hjælpestoffer

Hvert brev indeholder 642,2 mg isomalt. Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,153 mg propylenglycol i hvert brev.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Interaktioner med levacetylleucin

Der er identificeret en interaktion mellem levacetylleucin (N-acetyl-L-leucin) med N-acetyl-DL-leucin og N-acetyl-D-leucin i farmakologiske studier, der viser, at N-acetyl-D-leucin kan konkurrere med levacetylleucin med henblik på optagelse i monocarboxyltransportørerne. Samtidig anvendelse af levacetylleucin med N-acetyl-DL-leucin og N-acetyl-D-leucin bør undgås.

Interaktioner med substrater for transportørerne P-gp, BCRP eller BSEP

Levacetylleucin kan være en hæmmer af P-glycoprotein (P-gp), brystkræftresistens protein (BCRP) eller galdehydesalttransportpumpe (BSEP) (se pkt. 5.2). Relevansen for mennesker er usikker. En potentiel interaktion mellem levacetylleucin og andre lægemidler, der er substrater for P-gp, kan ikke udelukkes (f.eks. digoxin, dabigatran, loperamid, irinotecan, doxorubicin, vinblastin, paclitaxel, fexofenadin, seliclib, kinidin, talinolol), BCRP (f.eks. sulfasalazin, rosuvastatin) eller BSEP.

Der bør udvises forsigtighed, når levacetylleucin administreres sammen med BSEP-substrater.

Den potentielle hæmmende virkning af levacetylleucin på transportører af multidrug og toksinekskuderingsproteiner (MATE) er ukendt. Derfor tilrådes forsigtighed ved samtidig administration af levacetylleucin med substrater til MATE-transportører.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af levacetylleucin hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Aqneursa frarådes under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke bruger prævention.

Amning

Det vides ikke, om levacetylleucin eller levacetylleucins metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte og spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amningen skal afbrydes eller behandlingen med Aqneursa skal afbrydes/ikke anvendes, under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om levacetylleucins virkning på fertiliteten. Dyrestudier viser, at levacetylleucin ikke har nogen indvirkning på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aqneursa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning, med en hyppighed på 1,2 %, er flatulens.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der blev observeret i det placebokontrollerede, randomiserede, kliniske overkrydsningsstudie og den åbne, bedømmerblindede undersøgelse, herunder forlængelsesfasen, hos patienter med NPC, er baseret på i alt 84 patienter med en median behandlingsvarighed på 86 dage.

Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opstillet efter følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter med Niemann-Pick type C, som behandles med levacetylleucin

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Flatulens

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9. Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, ATC-kode: N07XX27.

Farmakodynamisk virkning

Aqneursa indeholder levacetylleucin, som er målrettet underliggende processer af neurologisk dysfunktion. Ikke-kliniske studier viste, at levacetylleucin korrigerer energimetabolismen og bl.a. forbedrer produktionen af adenosintriphosphat.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af og sikkerheden ved levacetylleucin til behandling af NPC blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 2-periode-overkrydsningsstudie, som evaluerede virkningen af levacetylleucin hos NPC-patienter. For at deltage i studiet skulle patienterne være mindst 4 år og have en bekræftet NPC-diagnose, en baseline-SARA-score på 7-34 point, og de måtte ikke få andre eksperimentelle behandlinger. Patienterne fik lov til at få behandling med miglustat.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten levacetylleucin eller placebo i 12 uger i periode I. I periode II skiftede patienterne til det modsatte (enten levacetylleucin eller placebo) i 12 uger. Patienter ≥ 13 år fik 4 g/dag (som en morgendosis på 2 g, en eftermiddagsdosis på 1 g og en aftendosis på 1 g). Dosen af levacetylleucin hos børn under 13 år var baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 4.2).

I alt 60 patienter blev randomiseret og behandlet, og 59 (98 %) gennemførte begge behandlingsperioder med levacetylleucin og placebo.

Af de 60 randomiserede patienter (37 voksne og 23 pædiatriske patienter) var 27 kvinder, og 33 var mænd. Medianalderen ved behandlingsstart var 25 år (interval: 5-67 år). 90 % af patienterne var hvide, 3 % asiatiske og 7 % andre. I alt fik 51 (85 %) patienter miglustat-behandling før randomisering og i løbet af studiet.

Det primære endepunkt var måling af neurologiske tegn, symptomer og funktion som målt ved skalaen for vurdering og bedømmelse af ataksi (SARA).

SARA-vurderingen blev foretaget ved baseline og derefter vurderet efter periode I (uge 12) og efter periode II (uge 24). Behandling med levacetylleucin viste en statistisk signifikant forskel til fordel for levacetylleucin sammenlignet med placebo på SARA (tabel 3).

Tabel 3. Sammenfatning af skalaen for vurdering og bedømmelse af resultater for virkningen af ataksi (SARA)*

Virkning/variabel	Gennemsnitlig forskel (SD)	Estimat (SE)	95 % CI	p-værdi**
Baselineværdi	--	0,95 (0,04)	(0,86, 1,04)	< 0,001
Behandlingseffekt (levacetylleucin versus placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91, -0,65)	< 0,001
Samlet ændring for levacetylleucin i forhold til baseline	-1,97 (2,43)	--	--	--
Samlet ændring i forhold til baseline for placebo	-0,60 (2,39)	--	--	--

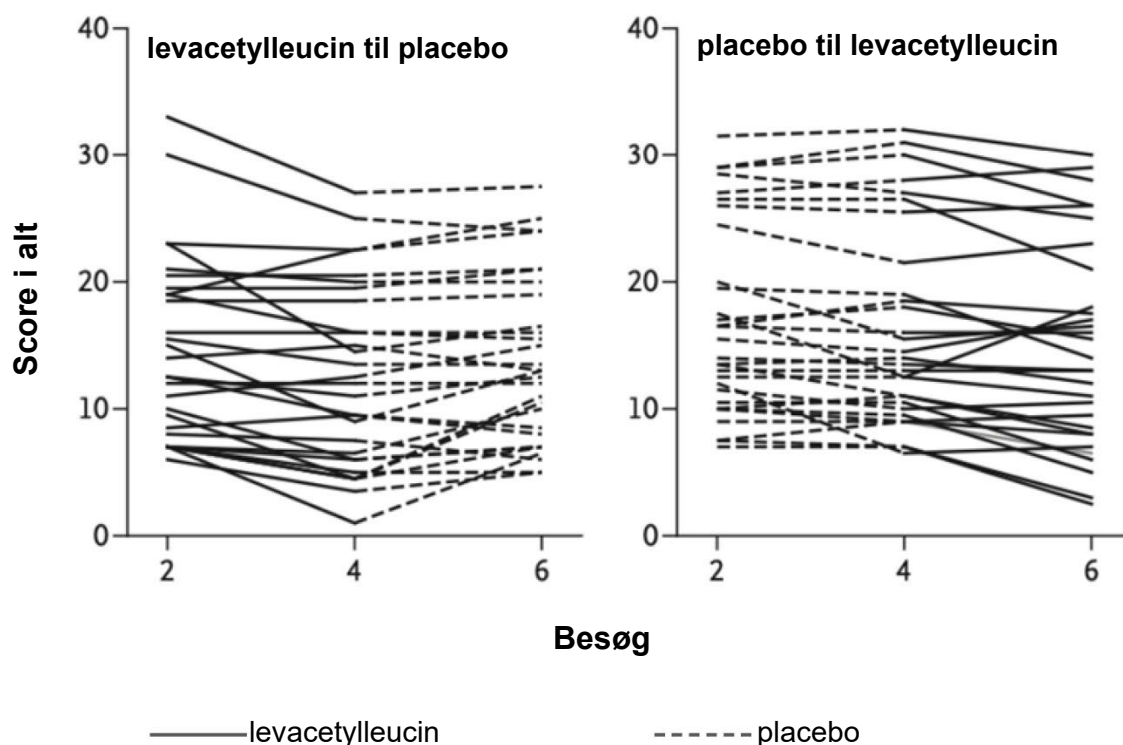
CI = konfidensinterval; SD = standardafvigelse; SE = standardfejl.

* Ændringen fra baseline blev vurderet efter periode 1 (uge 12) og efter periode 2 (uge 24).

** Tosidet p-værdi.

De 30 patienter, der fik placebo i periode I, oplevede ingen betydningsfuld ændring i den gennemsnitlige SARA-score på -0,60 sammenlignet med dem på levacetylleucin, som oplevede en væsentlig ændring på -1,93. De resterende 30 patienter, der fik levacetylleucin i periode I efterfulgt af placebo i periode II, oplevede en betydelig forværring af symptomerne på placebo, som effektivt tjente som en udvaskning for levacetylleucin (forskell i gennemsnitlig SARA-score mellem slutningen af periode I [uge 12] og slutningen af periode II [uge 24] på +1,55), hvilket afspejler en forværring af de neurologiske tegn og symptomer, når behandlingen med levacetylleucin blev stoppet (figur 1).

I alt 9 patienter (15 %) var ikke i behandling med miglustat før randomisering og i løbet af studiet. Hos disse patienter var der også en ændring i den gennemsnitlige SARA-score på -2,06 for levacetylleucin.



Figur 1. Samlet score for den enkelte patients SARA ved baseline, udgangen af periode I og udgangen af periode II

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med levacetylleucin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Niemann-Picks sygdom type C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes levacetylleucin hurtigt. Den mediane tid til maksimal koncentration (C_{max}), t_{max} , er 1 time (område fra 0,5 til 2,5 timer). Gennemsnitlig, dosisnormaliseret (pr. gram levacetylleucin) C_{max} og areal under kurven fra tiden 0 til 24 timer ($AUC_{0-24 \text{ timer}}$) var $4 \mu\text{g/ml/g}$ og $9 \text{ t} \cdot \mu\text{g/ml/g}$. Den absolutte orale biotilgængelighed er ikke kendt.

Der er ikke gennemført studier af madens virkning på absorptionen.

Fordeling

Det gennemsnitlige (standardafvigelse [SD]) fordelingsvolumen ved stationær tilstand (V_{ss}) var 253 (125) l.

Levacetylleucin optages af allestedsnærværende udtrykte monocarboxyltransportører, hvorved levacetylleucin leveres til alle væv, herunder centralnervesystemet.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance (SD) er 139 (59) l/t. Den anslåede halveringstid er ca. 1 time. Der blev ikke observeret nogen eller kun mindre akkumulering efter gentagen administration.

Karakteristika hos specifikke grupper af forsøgspersoner eller patienter

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i levacetylleucins farmakokinetik baseret på alder (interval: 6-67 år), køn, race/etnisk oprindelse eller legemsvægt (interval: 20,5-98,4 kg).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på levacetylleucins farmakokinetik er ikke undersøgt.

Interaktion med andre lægemidler

In vitro-studier viste, at levacetylleucin i terapeutiske koncentrationer ikke i væsentlig grad hæmmer enzymaktiviteten af cytochrom P450-isoformer (CYP450). Levacetylleucin har ikke induktionspotentiale for CYP450-enzym.

In vitro hæmmede levacetylleucin effluxtransportørerne P-glykoprotein (P-gp), brystkræftresistensprotein (BCRP) eller galdehydesaltesportpumpe (BSEP) (se pkt. 4.5).

Levacetylleucin er et substrat og en *in vitro*-hæmmer af organisk aniontransportør (OAT)1 og OAT3. Sandsynligheden for klinisk betydningsfulde lægemiddelinteraktioner anses for at være lav.

5.3. Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der blev ikke observeret nogen virkning på fertiliteten hos rotter i doser på op til 1.000 mg/kg/dag (1,5-2,3 gange human eksponering). I studier af embryoføtal udvikling fremkaldte levacetylleucin ikke negative udviklingsmæssige virkninger ved doser op til 1.000 mg/kg/dag hos rotter (2,0 gange human eksponering). Hos kaniner blev der observeret eksterne og skeletale misdannelser ved 1.250 mg/kg/dag (7,1 gange human eksponering) uden observeret negativ virkning på 675 mg/kg/dag (4,9 gange human eksponering). Der blev ikke observeret nogen skadelige virkninger i et præ- og postnalt udviklingsstudie hos rotter ved doser på op til 1.000 mg/kg/dag.

Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier. Den karcinogene risiko er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpstoffer

Isomalt (E953)
Hypromellose
Jordbærsmag (indeholder propylenglycol (E1520))

6.2. Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3. Opbevaringstid

2 år.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Aqneursa leveres i enkeltdosisbreve med inderlag af aluminium/polyethylen og yderlag af papir.

Pakningsstørrelser:

- 28 enkeltdosisbreve
- multipakning med 112 (4 pakninger a 28) enkeltdosisbreve

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6. Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Aqneuras udseende efter rekonstitution er en vandig suspension, flydende, homogen, hvid, grumset med fine partikler uden agglomeration.

Yderligere oplysninger om administration gennem gastrostomisonde (fransk størrelse 18 eller større)

- Den enterale indgivelse bør standses, hvis patienten er i kontinuerlig indgivelse.
- Der skal trækkes mindst 20 ml vand ind i en katetersprøjte, og sonden skal skylles for at forebygge interaktioner mellem enteral føde og Aqneursa.
- Hele suspensionen med den nødvendige dosis tilberedt i henhold til pkt. 4.2 trækkes ind i katetersprøjten.
- Suspensionen gives i gastrostomisonden med det samme (inden for 30 minutter) ved et konstant tryk.
- Katetersprøjten genopfyldes med mindst 20 ml vand, og sonden skylles.
- Indtagelsen kan genoptages, når det er hensigtsmæssigt.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1928/001
EU/1/25/1928/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 31-42

6604 LV Wijchen

Holland

Patheon France

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE med 28 breve

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev
levacetylleucin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1 g levacetylleucin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt og propylenglycol. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat til oral suspension
28 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1928/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aqneursa

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev
levacetylleucin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1 g levacetylleucin.

LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt og propylenglycol. **Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.**

LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat til oral suspension
Multipakning: 112 (4 pakninger a 28) breve

3. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**4. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

6. UDLØBSDATO

EXP

7. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

9. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

10. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1928/002 112 (4 pakninger a 28) breve

11. BATCHNUMMER

Lot

12. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

13. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

14. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Aqneursa

15. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

16. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MELLEMKARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev
levacetylleucin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1 g levacetylleucin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt og propylenglycol. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat til oral suspension
28 breve. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aqneursa

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev
levacetylleucin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1 g levacetylleucin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt og propylenglycol. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat til oral suspension
1 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Aqneursa 1 g granulat til oral suspension i brev levacetylleucin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aqneursa
3. Sådan skal du tage Aqneursa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Aqneursa indeholder det aktive stof levacetylleucin, en modificeret aminosyre.

Aqneursa anvendes til **voksne og børn på 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg**, til at behandle neurologiske symptomer på **Niemann-Picks sygdom type C**

- i kombination med miglustat: et andet lægemiddel til Niemann-Picks sygdom type C, eller
- alene, hvis miglustat ikke tolereres.

Hos patienter med denne arvelige sygdom forstyrrer specifikke ændringer i visse gener lysosomernes funktion (små sække i kroppens celler, der fordøjer store molekyler såsom fedtstoffer). Forstyrrelsen bevirker en øget mængde lipider, kolesterol og andre fedtstoffer, der opbevares i cellerne, og som kroppen ikke kan nedbryde. Dette medfører fremadskridende tab af nerveceller med symptomer som f.eks. problemer med koordination af bevægelser, utydelig tale, synkebesvær og ukontrolleret rysten. Levacetylleucin forbedrer lysosomernes funktion og reducerer derved mængden af fedtstoffer og kolesterol i cellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aqneursa

Tag ikke Aqneursa,

- hvis du er allergisk over for levacetylleucin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aqneursa (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Dette lægemiddel kan forårsage allergiske reaktioner, herunder pludselige og alvorlige allergiske reaktioner. Stop med at tage Aqneursa, og tal straks med en læge, hvis du får allergiske reaktioner efter at have taget Aqneursa. Symptomerne omfatter:

- vejrtrækningsbesvær
- hævelse af ansigtet, læberne, svælget eller tungen

- kløende udslæt på en del af eller hele kroppen

Brug af andre lægemidler sammen med Aqneursa

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Aqneursa kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker, eller gøre deres bivirkninger mere sandsynlige. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- digoxin: til behandling af hjertesvaghed og uregelmæssig hjerterytme
- dabigatran: til at hæmme blodets størkning
- loperamid: til behandling af diarré
- irinotecan, doxorubicin, vinblastin, paclitaxel, seliciclib: til behandling af kræft
- fexofenadin: til behandling af symptomer på allergi
- kinidin: til behandling af hjerterytmeforstyrrelser
- talinolol: til at sænke blodtrykket
- sulfasalazin: til behandling af svær tarmbetændelse og reumatisk ledbetændelse
- rosuvastatin: til at sænke forhøjet kolesterolniveau

Andre lægemidler kan have indflydelse på Aqneursas virkemåde. Kontakt navnlig lægen, hvis du tager følgende lægemidler:

- N-acetyl-DL-leucin, N-acetyl-D-leucin: til behandling af akut svimmelhed

Børn og unge

Aqneursa frarådes til børn, der er under seks år, eller som vejer under 20 kg.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet**
Aqneursa frarådes under graviditet.
- **Kvinder i den fertile alder**
Kvinder, der kan blive gravide, anbefales at anvende effektiv prævention under behandlingen med Aqneursa.
- **Amning**
Det vides ikke, om levacetylleucin går over i modermælken. Dette lægemiddel kan være skadeligt for dit nyfødte barn.
Hvis du ammer, skal du og din læge beslutte, om du vil fortsætte amningen eller behandlingen med Aqneursa. Dette vil tage hensyn til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Aqneursa for den ammende mor.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Aqneursa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Aqneursa indeholder isomalt og propylenglycol

Hvert brev indeholder 642,2 mg isomalt. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,153 mg propylenglycol i hvert brev.

3. Sådan skal du tage Aqneursa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er baseret på patientens legemsvægt i kg og tages som følger:

Patientens legemsvægt	Morgendosis	Eftermiddagsdosis	Aftendosis
20 til 24 kg	1 brev	Ingen dosis	1 brev
25 til 34 kg	1 brev	1 brev	1 brev
35 kg eller derover	2 breve	1 brev	1 brev

Anvendelse

Undgå indtagelse af mad og drikke 30 minutter før og 2 timer efter indtagelsen.

- **Oral anvendelse med væske**
 - Hæld indholdet af et brev i 40 ml vand (3 spsk.). Der omrøres, indtil det er helt blandet. Brug ikke varm væske.
 - Drik hele blandingen umiddelbart efter tilberedningen (inden for 30 minutter).
 - Hvis lægemidlet ikke tages inden for 30 minutter efter tilberedningen, omrøres det igen, inden det drikkes.
 - Der kan være en lille mængde blanding tilbage efter indtagelse; i så fald bør der ikke efterskylles.
 - Gentag alle trin, hvis der skal bruges endnu et brev.
- **Anvendelse via gastrostomisonde**

Aqneursa kan også gives via en sonde i maven (fransk størrelse 18 eller større):

 - Stop indgivelsen via sonden (hvis der er tale om kontinuerlig indgivelse).
 - Træk mindst 20 ml vand op i en katetersprøjte, og skyl sonden for at forebygge interaktioner mellem indgivelse og Aqneursa.
 - Hæld indholdet af et brev i 40 ml vand.
 - Rør rundt, indtil alt granulatet er jævnt fordelt i væsken.
 - Træk hele blandingen op i katetersprøjten.
 - Sprøjt straks blandingen ind i gastrostomisonden (inden for 30 minutter) ved et konstant tryk. Gem ikke blandingen til senere brug.
 - Gentag trinnene ovenfor, begyndende med at hælde brevets indhold i vand, hvis der er behov for endnu et brev.
 - Fyld katetersprøjten med mindst 20 ml vand, og skyl gastrostomisonden.
 - Start indgivelsen igen, når det er relevant.

Hvis du har taget for meget Aqneursa

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dette sker.
Symptomatisk behandling anbefales.

Hvis du har glemt at tage Aqneursa

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste dosis som planlagt.

Hvis du holder op med at tage Aqneursa

Stop ikke behandlingen uden lægens godkendelse.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighed:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- luft i maven (flatulens)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på brevet, æsken og/eller etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Dette vil være med til at skåne miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aqneursa indeholder:

- Aktivt stof: levacetylleucin. Et enkeltdosisbrev indeholder 1 g levacetylleucin.
- De øvrige indholdsstoffer er isomalt (E 953), hypromellose, jordbæraroma (indeholder propylenglycol (E1520)). Se afsnit 2 "Aqneursa indeholder isomalt og propylenglycol".

Udseende og pakningsstørrelser

Aqneursa-granulat til oral suspension er et hvidt til råhvidt granulat med jordbærsmag.

Aqneursa leveres i enkeltdosisbreve med inderlag af aluminium/polyethylen og yderlag af papir og pakket i en æske.

Pakningsstørrelser:

- 28 enkeltdosisbreve
- Multipakning med 112 (4 pakninger a 28) enkeltdosisbreve

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irland

Fremstiller

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 31-42
6604 LV Wijchen
Holland

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.