

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 1 g levasettylileusiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 642,2 mg isomaltia ja 0,153 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aqneursa on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten, jotka painavat vähintään 20 kg, Niemann-Pickin taudin tyyppi C:n (NPC) neurologisten oireiden hoitoon yhdessä miglustaatin kanssa tai yksilääkehoitona potilaille, jotka eivät siedä miglustaattia.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 6-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 20 kg
Suositusannos perustuu potilaan painoon (kiloina) taulukon 1 mukaisesti. Ruokaa ja juomaa on vältettävä 0,5 tuntia ennen antoa ja 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Taulukko 1: Suositusannos

Potilaan paino	Aamulla	Iltapäivällä	Illalla
20–24 kg	1 g (1 annospussi)	Ei annosta	1 g (1 annospussi)
25–34 kg	1 g (1 annospussi)	1 g (1 annospussi)	1 g (1 annospussi)
Vähintään 35 kg	2 g (2 annospussia)	1 g (1 annospussi)	1 g (1 annospussi)

Jos annos on jäänyt väliin, unohtunut annos jätetään antamatta, ja seuraava annos annetaan aikataulun mukaisesti.

Alle 6 vuoden ikäiset tai alle 20 kg painavat pediatriset potilaat

Aqneursan turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden tai alle 20 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta nesteen kanssa

Kukin annospussi rakeita lisätään sekoittaen 40 ml:aan (3 ruokalusikallista) vettä, kunnes rakeet ovat kokonaan liuenneet. Kuuman nesteen käyttöä ei suositella. Seos on juotava kokonaan heti valmistamisen jälkeen (30 minuutin kuluessa). Jos seosta ei juoda välittömästi, se on sekoitettava uudelleen ennen nauttimista. Kun seos on nautittu, sitä voi jäädä pieni määrä jäljelle. Tällöin ei pidä tehdä mitään.

Jos potilaalle annetaan toinen annospussi, samat vaiheet toistetaan.

Lääkkeen antaminen gastrostomialetkun kautta

Aqneursa voidaan antaa gastrostomialetkun kautta (koko vähintään 18 fr). Kukin annospussi rakeita kaadetaan astiaan, jossa on 40 ml vettä, seosta sekoittaen, kunnes kaikki rakeet ovat liuenneet. Tämän jälkeen suspensio vedetään ruiskuun, jossa on katetrikärki. Ruiskun sisältö annostellaan gastrostomialetkuun tasaisella paineella. Tämän jälkeen annosteluruisku täytetään vedellä ja letku huuhdellaan vähintään 20 ml:lla vettä. Suspensio käytetään välittömästi (30 minuutin kuluessa).

Ks. kohta 6.6 ”Lisätietoja lääkkeen antamisesta gastrostomialetkun kautta”.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anafylaksia ja yliherkkyysreaktiot

Kliinisten tutkimusten aikana yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt anafylaksiaa tai yliherkkyysreaktiota, mutta levasetyylileusiinin antamisen jälkeen niitä voi ilmetä. Tällaisten reaktioiden ilmetessä Aqneursa-hoito on keskeytettävä välittömästi ja annettava potilaalle ensihoitoa.

Apuaineet

Yksi annospussi sisältää 642,2 mg isomaltia. Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Yksi annospussi lääkevalmistetta sisältää 0,153 mg propyleeniglykolia.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutukset levasetyylileusiinin kanssa

Farmakologisissa tutkimuksissa on havaittu levasetyylileusiinin (N-asetyyli-L-leusiini) sekä N-asetyyli-DL-leusiinin ja N-asetyyli-D-leusiinin yhteisvaikutusta, mikä viittaa siihen, että N-asetyyli-D-leusiini voi kilpailla levasetyylileusiinin kanssa monokarboksylaatti-kuljettajaproteiineihin sitoutumisesta. Levasetyylileusiinin samanaikaista käyttöä N-asetyyli-DL-leusiinin ja N-asetyyli-D-leusiinin kanssa on vältettävä.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP tai BSEP substraattien kanssa

Levasetyylileusiini voi olla P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyöpäresistentin proteiinin (BCRP) tai sappisuolien poistopumpun (BSEP) estäjä (ks. kohta 5.2). Tämän merkitykseen ihmiselle liittyy epävarmuutta. Levasetyylileusiinin mahdollista yhteisvaikutusta sellaisten muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat P-gp:n (esim. digoksiini, dabigatraani, loperamidi, irinotekaani, doksorubisiini, vinblastiini, paklitakseli, feksofenadiini, selisiklibi, kinidiini, talinololi), BCRP:n (esim. sulfasalatsiini, rosuvastatiini) tai BSEP:n substraatteja, ei voida sulkea pois.

Varovaisuutta on noudatettava, kun levasetyylileusiinia annetaan yhdessä BSEP:n substraattien kanssa.

Levasetyylileusiinin mahdollista estävää vaikutusta monilääkkeiden ja toksiinien ekstruusion kuljettajaproteiineihin (MATE) ei tunneta. Sen vuoksi on syytä noudattaa varovaisuutta, kun levasetyylileusiinia annetaan samanaikaisesti MATE-kuljettajaproteiinien substraattien kanssa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levasetyylileusiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Aqneursan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä ja voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Levasetyylileusiinin tai sen metaboliittien erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Vastasyntyneisiin ja vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Onkin päätettävä, lopetetaanko imetys vai Aqneursa-hoito – tai pidättäydytäänkö lääkityksestä – ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta saatava hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Levasetyylileusiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu levasetyylileusiinin vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aqneursalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus on ilmavaivat, jonka esiintymistiheys on 1,2 %.

Haittavaikutustaulukko

Lumekontrolloidun, satunnaistetun, vaihtovuoroisen kliinisen tutkimuksen sekä avoimen arvioija-sokkoutetun tutkimuksen että jatkovaiheen aikana, NPC-potilailla havaitut haittavaikutukset perustuvat yhteensä 84 potilaaseen, joiden hoidon keston mediaani oli 86 päivää.

Haittavaikutukset on lueteltu elinluokittain yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset levasetyylileusiinia saaneilla Niemann-Pickin taudin tyyppi C:tä (NPC) sairastavilla potilailla

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ilmavaivat

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9. Yliannostus

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX27.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aqneursa sisältää levasetyylileusiinia, joka kohdistuu prosesseihin neurologisten toimintahäiriöiden taustalla. Ei-kliiniset tutkimukset osoittivat, että levasetyylileusiini korjaa energia-aineenvaihduntaa, ja lisää myös adenosiniinifosfaatin tuotantoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Levasetyylileusiinin tehoa ja turvallisuutta NPC:n hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kahden hoitajakson vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin levasetyylileusiinin tehoa NPC-potilailla. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat vähintään 4-vuotiaita, joiden NPC-diagnoosi oli vahvistettu ja joilla oli lähtötilanteessa 7–34 pistettä SARA-asteikolla. He eivät olleet saaneet mitään muita tutkimuksenalaisia hoitoja. Hoito miglustaattilla ei ollut este osallistumiselle.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan jaksolla I joko levasetyylileusiinia tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Jaksolla II potilaat saivat toista lääkettä kuin ensimmäisellä jaksolla (joko levasetyylileusiinia tai lumelääkettä) 12 viikon ajan. Vähintään 13 vuoden ikäisille potilaille annettiin 4 g/vrk (2 g aamulla, 1 g iltapäivällä ja 1 g:n illalla). Alle 13 vuoden ikäisten lasten levasetyylileusiiniannos perustui potilaan painoon (ks. kohta 4.2).

Yhteensä 60 potilasta satunnaistettiin ja sai hoitoa, ja 59 potilasta (98 %) kävi molemmat hoitajakset loppuun levasetyylileusiinilla ja lumelääkkeellä.

Satunnaistetuista 60 potilaasta (37 aikuista ja 23 lapsipotilasta) 27 oli naisia ja 33 miehiä. Hoidon aloittamisen mediaani-ikä oli 25 vuotta (potilaiden ikä: 5–67 vuotta). Potilaista 90 prosenttia oli valkoisia, 3 prosenttia aasialaisia ja 7 prosenttia muita. Yhteensä 51 potilasta (85 %) sai miglustaattihoitoa ennen satunnaistamista sekä tutkimuksen aikana.

Ensisijaisena päätetapahtuman mittana oli neurologisten merkkien, oireiden ja toimintojen arvioiminen SARA-asteikolla (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

SARA-arviointi tehtiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen jakson I (viikko 12) lopussa sekä jakson II (viikko 24) lopussa. SARA-arvioinnissa havaittu levasetyyllileusiinihoidon tilastollisesti merkitsevä ero lumelääkkeeseen verrattuna puolsi levasetyyllileusiinin käyttöä (taulukko 3).

Taulukko 3. Tiivistelmä tehon tuloksista SARA-asteikolla (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)*

Teho/Muuttuja	Keskimääräinen ero (SD)	Arvio (SE)	95 %:n CI	p-arvo**
Lähtötilanne	--	0,95 (0,04)	(0,86, 1,04)	< 0,001
Hoitovaikutus (levasetyyllileusiini vs. lumelääke)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91, -0,65)	< 0,001
Levasetyylileusiini, kokonaismuutos lähtötilanteeseen verrattuna	-1,97 (2,43)	--	--	--
Lumelääke, kokonaismuutos lähtötilanteeseen verrattuna	-0,60 (2,39)	--	--	--

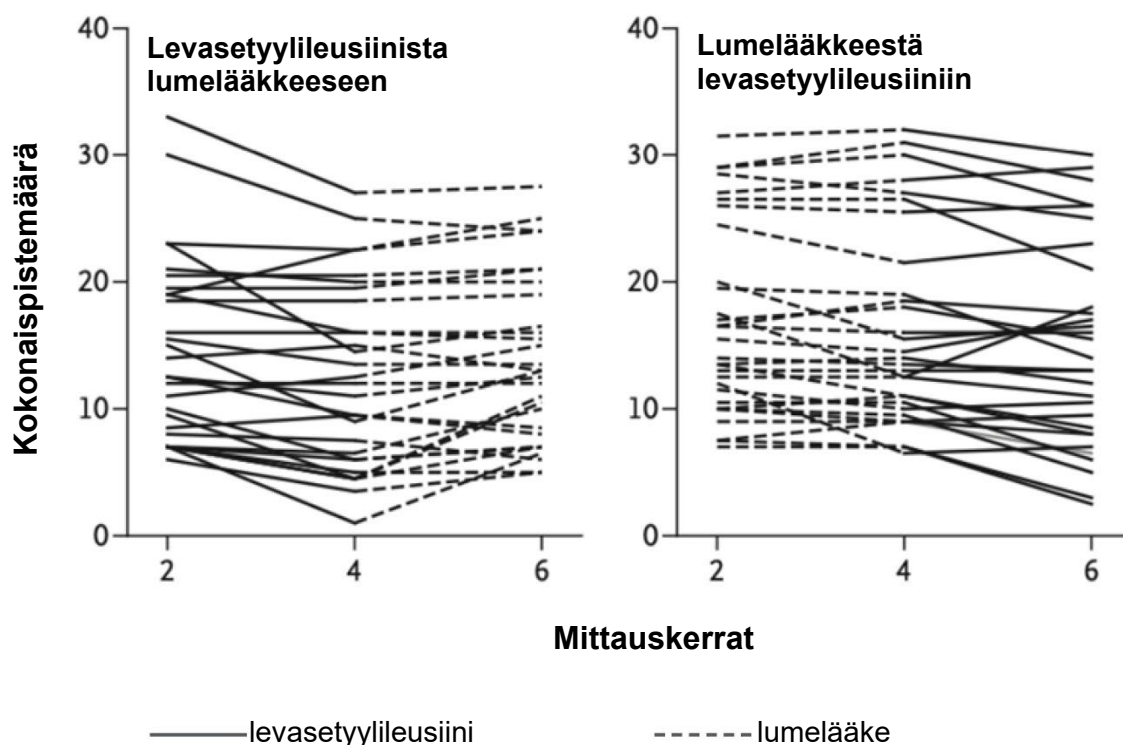
CI = luottamusväli, SD = keskihajonta, SE = keskivirhe.

* Muutos lähtötilanteesta arvioitiin jakson 1 lopussa (viikko 12) ja jakson 2 lopussa (viikko 24).

** Kaksisuuntainen p-arvo

Niillä 30 potilaalla, jotka saivat lumelääkettä jaksolla I, ei ollut merkitsevää muutosta SARA-pisteiden keskiarvossa, joka oli -0,60, verrattuna levasetyyllileusiinia saaneisiin potilaisiin, joilla muutos oli -1,93. Lopuilla 30 potilaalla, jotka saivat levasetyyllileusiinia jaksolla I ja sen jälkeen lumelääkettä jaksolla II, oireet pahenivat merkitsevästi. Lumelääke toimi levasetyyllileusiinin huuhtojana (SARA-pisteiden keskiarvon ero jakson I [viikko 12] lopun ja jakson II [viikko 24] lopun välillä +1,55). Tämä osoittaa, että neurologiset merkit ja oireet pahenivat, kun levasetyyllileusiinihoito lopetettiin (kaavio 1).

Yhteensä 9 potilasta (15 %) ei saanut miglustaattia ennen satunnaistamista eikä tutkimuksen aikana. Näillä potilailla SARA-pisteiden keskiarvo muuttui myös levasetyyllileusiinihoidon aikana -2,06.



Kaavio 1. Yksittäisen potilaan SARA-kokonaispisteet lähtötilanteessa, jakson I lopussa ja jakson II lopussa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset levasetyylileusiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä Niemann-Pickin taudin tyyppi C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 pediatristen potilaiden hoidosta).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu levasetyylileusiini imeytyy nopeasti. Mediaaniaika enimmäispitoisuuteen (C_{max}), t_{max} , on 1 tunti (0,5–2,5 tuntia). Keskimääräinen, normalisoitu annos (grammaa levasetyylileusiinia kohti) C_{max} oli 4 mcg/ml/g ja altistus 0–24 tuntia ($AUC_{0-24 h}$) oli 9 h*mcg/ml/g. Suun kautta tapahtuvaa biologista hyötyosuutta ei tiedetä.

Ruoan vaikutusta imeytymiseen ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Keskimääräinen (keskihajonta [SD]) jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) oli 253 (125) l. Levasetyylileusiinia kuljettavat kaikkialla olevat monokarboksylaatti-kuljettajaproteiinit, joten levasetyylileusiini kulkeutuu kaikkiin kudoksiin, myös keskushermostoon.

Eliminaatio

Keskimääräinen (SD) puhdistuma on 139 (59) l/h. Arvioitu puoliintumisaika on noin 1 tunti. Toistuvan annon jälkeistä kertymistä ei havaittu tai sitä havaittiin vain vähän.

Erityisryhmät

Levasetyylileusiinin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja iän perusteella (vaihteluväli: 6–67 vuotta), sukupuoleen, rotuun/etnisyyteen tai painoon (vaihteluväli: 20,5–98,4 kg) perustuen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta levasetyylileusiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat, että levasetyylileusiini terapeuttisina pitoisuuksina ei estä merkittävästi sytokromi P450 (CYP450) -isoformien entsyymiaktiivisuutta. Levasetyylileusiinilla ei ole potentiaalia indusoida CYP450-entsyymejä.

In vitro -tutkimuksissa levasetyylileusiini esti P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyöpäresistentin proteiinin (BCRP) ja sappisuolojen poistopumpun (BSEP) effluksikuljettajaproteiinien toimintaa (ks. kohta 4.5).

Levasetyylileusiini on orgaanisen anionin kuljettajan (OAT)1:n ja OAT3:n substraatti ja estäjä *in vitro*. Kliinisesti merkityksellisten lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyyttä pidetään vähäisenä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen, kun annokset olivat enintään 1 000 mg/kg/vrk (1,5–2,3 kertaa ihmisen altistukseen verrattuna). Alkion kehitystutkimuksissa levasetyylileusiini ei aiheuttanut haitallisia kehitysvaikutuksia rotilla enintään 1 000 mg/kg/vrk annoksina (2,0-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna). Kaneilla havaittiin ulkoisia ja luuston epämuodostumia, kun annos oli 1 250 mg/kg/vrk (7,1-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna). Taso, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta, oli 675 mg/kg/vrk (4,9-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia annoksilla, jotka olivat enintään 1 000 mg/kg/vrk.

Karsinogeneesi

Karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenistä riskiä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Isomalti (E953)
Hypromelloosi
Makuaine, mansikka (sisältää propyleeniglykolia (E1520))

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Aqneursa toimitetaan paperivahvisteisissa alumiinista/polyeteenistä valmistetuissa kerta-annospusseissa.

Pakkauskoot:

- 28 kerta-annospussia
- moniannospakkaus sisältää 112 kerta-annospussia (4 pakkausta, joissa kussakin on 28 annospussia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttövalmiina Aqneursa on vesisuspensio, nestemäinen, homogeeninen, valkoinen, hiukkasista samea ja paakuton.

Lisätietoja lääkkeen antamisesta gastrostomialetkun kautta (koko vähintään 18 fr)

- Enteraalinen ravitseminen keskeytetään, jos potilas on jatkuvassa ruokinnassa.
- Ruiskuun, jossa on katetrikärki, otetaan vähintään 20 ml vettä letkun huuhtelemiseksi, jotta vältetään enteraalisesti annettavan ravinnon ja Aqneursan yhteisvaikutuksilta.
- Kohdan 4.2 mukaisesti valmistettu suspensio vedetään kokonaisuudessaan katetrikärjelliseen ruiskuun.
- Suspensio annostellaan välittömästi (30 minuutin kuluessa) gastrostomialetkuun tasaisella paineella.
- Katetrikärjellinen ruisku täytetään uudelleen vähintään 20 ml:lla vettä letkun huuhtelemiseksi.
- Ravinnon antaminen voidaan tarvittaessa aloittaa uudelleen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS sisältää 28 annospussia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
levasettyylileusiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 1 g levasettyylileusiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet oraalisuspensiota varten
28 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1928/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aqneursa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN PAKKAUS (JOSSA ON BLUE BOX -TIEDOT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
levasetyylileusiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 1 g levasetyylileusiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet oraalisuspensiota varten

Moniannospakkaus: 112 annospussia (4 pakkausta, joissa kussakin on 28 annospussia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1928/002 112 annospussia (4 pakkausta, joissa kussakin on 28 annospussia)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aqneursa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
levasettyylileusiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 1 g levasettyylileusiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet oraalisuspensiota varten

28 annospussia. Moniannospakkauksen sisältöä ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aqneursa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ANNOSPUSI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
levasetyylileusiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 1 g levasetyylileusiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet oraalisuspensiota varten
1 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Aqneursa 1 g rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi levasetyylileusiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aqneursa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aqneursaa
3. Miten Aqneursaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aqneursan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aqneursa on ja mihin sitä käytetään

Aqneursan vaikuttava aine on levasetyylileusiini, muokattu aminohappo.

Aqneursaa käytetään **aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden vähintään 20 kg painavien lasten Niemann-Pickin taudin tyyppi C:n** neurologisten oireiden hoitoon

- yhdessä miglustaatin kanssa: toinen Niemann-Pickin taudin tyyppi C:n lääke, tai
- yksinään, jos potilas ei siedä miglustaattia.

Tätä perinnöllistä sairautta sairastavilla potilailla erityiset muutokset tietyissä geeneissä häiritsevät lysosomien toimintaa (solujen sisällä olevat pienet rakkulat, jotka pilkkovat suuria molekyylejä, kuten rasvoja). Häiriö lisää soluihin varastoituvien lipidien, kolesterolin ja muiden rasvojen määrää, joita elimistö ei pysty pilkkomaan. Tämä johtaa hermosolujen etenevään menetykseen, mikä aiheuttaa muun muassa liikkeen koordinaatioongelmia, puheen epäselvyyttä, nielemisvaikeuksia ja hallitsematonta vapinaa. Levasetyylileusiini parantaa lysosomien toimintaa ja vähentää siten rasvojen ja kolesterolin määrää soluissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aqneursaa

Älä ota Aqneursaa

- jos olet allerginen levasetyylileusiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Tämä lääke voi aiheuttaa allergisia reaktioita, mukaan lukien äkillisiä ja vakavia allergisia reaktioita. Lopeta Aqneursan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee allergisia reaktioita Aqneursan ottamisen jälkeen. Oireina voivat olla seuraavat:

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, huulten, kurkun tai kielen turpoaminen
- kutiseva ihottuma osassa kehoa tai koko kehossa.

Muut lääkevalmisteet ja Aqneursa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Aqneursa voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan tai lisätä niiden haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- digoksiini (sydämen vajaatoiminnan ja epäsäännöllisen sykkeen hoitoon)
- dabigatraani (veren hyytymistä estävä lääke)
- loperamidi (ripulin hoitoon)
- irinotekaani, doksorubisiini, vinblastiini, paklitakseli, selisiklibi (syövän hoitoon)
- feksofenadiini (allergiaoireiden hoitoon)
- kinidiini (rytmihäiriöihin)
- talinololi (verenpainetta alentava lääke)
- sulfasalatsiini (vaikean suolistotulehduksen ja reumaattisen niveltulehduksen hoitoon)
- rosvastatiini (korkean kolesterolitason alentamiseen)

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa Aqneursan toimintaan. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- N-asetyyli-DL-leusiini, N-asetyyli-D-leusiini (huimaukseen)

Lapset ja nuoret

Aqneursaa ei suositella alle 6-vuotiaille tai alle 20 kg painaville lapsille.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**
Aqneursan käyttöä ei suositella raskauden aikana.
- **Naiset, jotka voivat saada lapsia**
Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan käyttämään tehokasta ehkäisyä Aqneursa-hoidon aikana.
- **Imetys**
Ei tiedetä, erittyykö levasetyyli-leusiini rintamaitoon. Tämä lääke voi olla haitallista vauvallesi. Jos imetät, sinun ja lääkärisi on päätettävä, jatketaanko imetystä vai Aqneursa-hoitoa. Keskustelussa otetaan huomioon imettämisen hyöty lapselle ja Aqneursasta imettävälle äidille koituva hyöty.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aqneursalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Aqneursa sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia

Yksi annospussi sisältää 642,2 mg isomaltia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,153 mg propyleeniglykolia per annospussi

3. Miten Aqneursaa otetaan

Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositusannos perustuu potilaan painoon (kiloina) ja otetaan seuraavasti:

Potilaan paino	Aamulla	Iltapäivällä	Illalla
20–24 kg	1 annospussi	Ei annosta	1 annospussi
25–34 kg	1 annospussi	1 annospussi	1 annospussi
Vähintään 35 kg	2 annospussia	1 annospussi	1 annospussi

Antotapa

Vältä syömistä ja juomista 30 minuuttia ennen lääkkeen ottamista ja 2 tuntia sen jälkeen.

- **Suun kautta nesteen kanssa**

- Kaada yhden annospussin sisältö 40 ml:aan (3 ruokalusikallista) vettä. Sekoita, kunnes rakeet ovat täysin lienneet. Älä käytä kuumaa nestettä.
- Juo seos kokonaisuudessaan välittömästi valmistamisen jälkeen (30 minuutin kuluessa).
- Jos lääkettä ei oteta 30 minuutin kuluessa seoksen valmistamisesta, sekoita se uudelleen ennen nauttimista.
- Seosta voi jäädä pieni määrä jäljelle, kun se on juotu. Tällöin ei pidä tehdä mitään.
- Toista kaikki vaiheet, jos toinen annospussi on tarpeen.

- **Gastrostomialetkun kautta**

Aqneursa voidaan antaa myös letkun (koko vähintään 18 fr) kautta vatsanpeitteiden läpi mahalaukkuun:

- Lopeta ravinnon antaminen letkun kautta (jos käytössä on jatkuva ruokinta).
- Ota katetrikärjelliseen ruiskuun vähintään 20 ml vettä ja huuhteletku, jotta vältetään ravinnon ja Aqneursan yhteisvaikutus.
- Lisää yhden annospussin sisältö 40 ml:aan vettä.
- Sekoita, kunnes kaikki rakeet ovat lienneet tasaisesti nesteeseen.
- Vedä seos kokonaisuudessaan katetrikärjelliseen ruiskuun.
- Seos annostellaan välittömästi (30 minuutin kuluessa) gastrostomialetkuun tasaisella paineella. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.
- Jos potilas tarvitsee toisen annospussin, yllä luetellut vaiheet toistetaan annospussin tyhjentämisestä lähtien.
- Täytä katetrikärjellinen ruisku uudelleen vähintään 20 ml:lla vettä ja huuhto gastrostomialetku.
- Ravinnon antamisen voi aloittaa tarvittaessa uudelleen.

Jos otat enemmän Aqneursa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos näin käy.
Oireiden mukaista hoitoa suositellaan.

Jos unohdat ottaa Aqneursa-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Jos lopetat Aqneursan käytön

Älä lopeta hoitoa ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa luetellaan mahdolliset haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- ilmavaivat

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aqneursan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa, pakkauksessa ja/tai etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aqneursa sisältää

- Vaikuttava aine on levasetyylileusiini. Yksi kerta-annospussi sisältää 1 g levasetyylileusiinia.
- Muut aineet ovat isomalti (E953), hypromelloosi ja makuaine, mansikka (sisältää propyleeniglykolia (E1520)). Ks. kohta 2 ”Aqneursa sisältää isomaltia ja propyleeniglykolia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Aqneursa-rakeet oraalisuspensiota varten ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia mansikanmakuisia rakeita.

Aqneursa toimitetaan paperivahvisteisissa alumiinista/polyeteenistä valmistetuissa kerta-annospusseissa, jotka on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot:

- 28 kerta-annospussia
- Moniannospakkaus sisältää 112 kerta-annospussia (4 pakkausta, joissa kussakin on 28 annospussia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanti

Valmistaja

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.