

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 1 g de lévaccétyleucine.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient 642,2 mg d'isomalt et 0,153 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Aqneursa est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg dans le traitement des manifestations neurologiques de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC), en association avec le miglustat, ou en monothérapie chez les patients chez lesquels le miglustat n'est pas toléré.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg

La dose recommandée dépend du poids corporel du patient, exprimé en kg, comme indiqué dans le tableau 1. Les aliments et les boissons doivent être évités 30 minutes avant et 2 heures après l'administration (voir rubrique 5.2).

Tableau 1: Dose recommandée

Poids corporel du patient	Dose du matin	Dose de l'après-midi	Dose du soir
20 à 24 kg	1 g (1 sachet)	Pas de dose	1 g (1 sachet)
25 à 34 kg	1 g (1 sachet)	1 g (1 sachet)	1 g (1 sachet)
35 kg ou plus	2 g (2 sachets)	1 g (1 sachet)	1 g (1 sachet)

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être sautée et la dose suivante doit être prise comme prévu.

Population pédiatrique âgée de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg

La sécurité et l'efficacité d'Aqneursa chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale avec du liquide

Le contenu d'un sachet doit être versé dans 40 mL (3 cuillères à soupe) d'eau et agité jusqu'à dispersion complète. L'utilisation d'un liquide chaud n'est pas recommandée. La totalité de la suspension doit être bue immédiatement après la préparation (dans les 30 minutes). Si la suspension n'est pas bue immédiatement, elle doit être agitée à nouveau avant d'être ingérée. Une quantité visible de suspension résiduelle peut subsister après consommation de la suspension; aucun rinçage supplémentaire ne doit être effectué dans ce cas.

Toutes les étapes doivent être répétées si un second sachet est nécessaire.

Administration par sonde de gastrostomie

Aqneursa peut être administré par sonde de gastrostomie (sonde de calibre 18 F ou plus). Le contenu d'un sachet doit être versé dans un récipient contenant 40 mL d'eau et mélangé jusqu'à dispersion complète des granulés. La suspension obtenue doit ensuite être aspirée à l'aide d'une seringue à embout cathéter. Le contenu de la seringue est administré dans la sonde de gastrostomie en exerçant une pression constante. Ensuite, la seringue doseuse est remplie à nouveau avec de l'eau et la sonde est rincée avec au moins 20 mL d'eau. La suspension doit être utilisée immédiatement (dans les 30 minutes).

Voir «Informations complémentaires sur l'administration par sonde de gastrostomie» dans la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité

Bien qu'aucun patient n'ait présenté de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité au cours des études cliniques, des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité pourraient survenir après administration de lévaccétyleucine. Le cas échéant, l'administration d'Aqneursa doit être immédiatement interrompue et un traitement d'urgence approprié doit être mis en place.

Excipients

Chaque sachet contient 642,2 mg d'isomalt. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0,153 mg de propylène glycol par sachet.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Interactions avec la lévaccétyleucine

Une interaction entre la lévacylleucine (N-acétyl-L-leucine) et la N-acétyl-DL-leucine ainsi que la N-acétyl-D-leucine a été identifiée lors des études de pharmacologie, indiquant que la N-acétyl-D-leucine pourrait concurrencer la lévacylleucine pour l'absorption via les transporteurs de monocarboxylate. L'utilisation concomitante de lévacylleucine avec la N-acétyl-DL-leucine et la N-acétyl-D-leucine doit être évitée.

Interactions avec les substrats des transporteurs P-gp, BCRP ou BSEP

La lévacylleucine peut être un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ou de la pompe d'export des sels biliaires (BSEP) (voir rubrique 5.2). La pertinence pour l'être humain est incertaine. Une interaction potentielle entre la lévacylleucine et d'autres médicaments qui sont des substrats de la P-gp (par exemple, digoxine, dabigatran, lopéramide, irinotécan, doxorubicine, vinblastine, paclitaxel, fexofénadine, séliciclib, quinidine, talinolol), de la BCRP (par exemple, sulfasalazine, rosuvastatine) ou de la BSEP ne peut être exclue.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de lévacylleucine et de substrats de BSEP.

L'effet inhibiteur potentiel de la lévacylleucine sur les transporteurs d'efflux de multidrogues et toxines (MATE) n'est pas connu; par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de lévacylleucine et de substrats des transporteurs MATE.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lévacylleucine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Aqneursa n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la lévacylleucine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Aqneursa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de la lévacylleucine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucun effet de la lévacylleucine sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aqneursa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent, avec une incidence de 1,2 %, est la flatulence.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours de l'étude clinique croisée, contrôlée contre placebo, randomisée, et au cours de l'étude ouverte avec évaluateur en aveugle, y compris la phase d'extension, chez des patients atteints de NPC, sont basés sur un total de 84 patients ayant reçu le traitement pendant une durée médiane de 86 jours.

Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C traités par la lévaccétyleucine

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Flatulences

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX27.

Effets pharmacodynamiques

Aqneursa contient de la lévaccétyleucine, qui cible les processus sous-jacents de la dysfonction neurologique. Les études non cliniques ont démontré que la lévaccétyleucine corrige le métabolisme énergétique, notamment en améliorant la production d'adénosine triphosphate.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la lévaccétyleucine dans le traitement de la NPC ont été étudiées dans le cadre d'une étude croisée sur 2 périodes, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité de la lévaccétyleucine chez des patients atteints de NPC. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 4 ans ou plus et avoir un diagnostic confirmé de NPC, présenter un score SARA de 7 à 34 points à l'inclusion, et ne pas recevoir d'autres traitements expérimentaux; les patients traités par miglustat pouvaient toutefois participer à l'étude.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit de la lévaccétyleucine, soit un placebo pendant 12 semaines au cours de la période I. Au cours de la période II, les patients ont reçu le traitement inverse (lévaccétyleucine ou placebo) pendant 12 semaines. Les patients âgés de 13 ans ou

plus ont reçu une dose de 4 g/jour (à raison de 2 g le matin, de 1 g l'après-midi et de 1 g le soir). La dose de lévacytlléucine chez les enfants de moins de 13 ans était basée sur le poids corporel du patient (voir rubrique 4.2).

Au total, 60 patients ont été randomisés et traités, et 59 (98 %) ont terminé les deux périodes de traitement par la lévacytlléucine et le placebo.

Parmi les 60 patients randomisés (37 adultes et 23 patients pédiatriques), 27 étaient de sexe féminin et 33 de sexe masculin. L'âge médian au début du traitement était de 25 ans (intervalle: 5 à 67 ans). 90 % des patients étaient de type caucasien, 3 % asiatiques et 7 % d'autres origines. Au total, 51 patients (85 %) ont reçu un traitement par miglustat avant la randomisation et pendant l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la mesure des signes, symptômes et capacités de fonctionnement neurologiques à l'aide de l'échelle d'évaluation et de gradation de l'ataxie (SARA).

L'évaluation SARA a été réalisée à l'inclusion, puis à la fin de la période I (semaine 12) et à la fin de la période II (semaine 24). Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur de la lévacytlléucine par rapport au placebo selon l'échelle SARA (tableau 3).

Tableau 3. Résumé des résultats d'efficacité sur l'échelle d'évaluation et de gradation de l'ataxie (SARA)*

Effet/variable	Différence moyenne (ET)	Estimation (ES)	IC à 95 %	Valeur de p**
Valeur à l'inclusion	--	0,95 (0,04)	(0,86; 1,04)	< 0,001
Effet du traitement (lévacytlléucine par rapport au placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91; -0,65)	< 0,001
Variation totale avec la lévacytlléucine par rapport à l'inclusion	-1,97 (2,43)	--	--	--
Variation totale avec le placebo par rapport à l'inclusion	-0,60 (2,39)	--	--	--

ES = erreur standard ET = écart-type IC = intervalle de confiance.

* La variation par rapport à l'inclusion a été évaluée à la fin de la période I (semaine 12) et à la fin de la période II (semaine 24).

** Valeur de p bilatérale

Les 30 patients sous placebo au cours de la période I n'ont pas présenté de variation du score SARA moyen (-0,60) contrairement aux patients sous lévacytlléucine, qui ont connu une variation substantielle de -1,93. Les 30 autres patients ayant reçu la lévacytlléucine au cours de la période I, suivie d'un placebo au cours de la période II, ont connu une aggravation significative des symptômes sous placebo, ce qui a effectivement agi comme une période de sevrage de la lévacytlléucine (différence de score SARA moyen entre la fin de la période I [semaine 12] et la fin de la période II [semaine 24] de + 1,55), reflétant une détérioration des signes et symptômes neurologiques à l'arrêt du traitement par la lévacytlléucine (figure 1).

Au total, 9 patients (15 %) n'étaient pas sous miglustat avant la randomisation et pendant l'étude. Chez ces patients, une modification du score SARA moyen de -2,06 sous lévacytlléucine a également été observée.

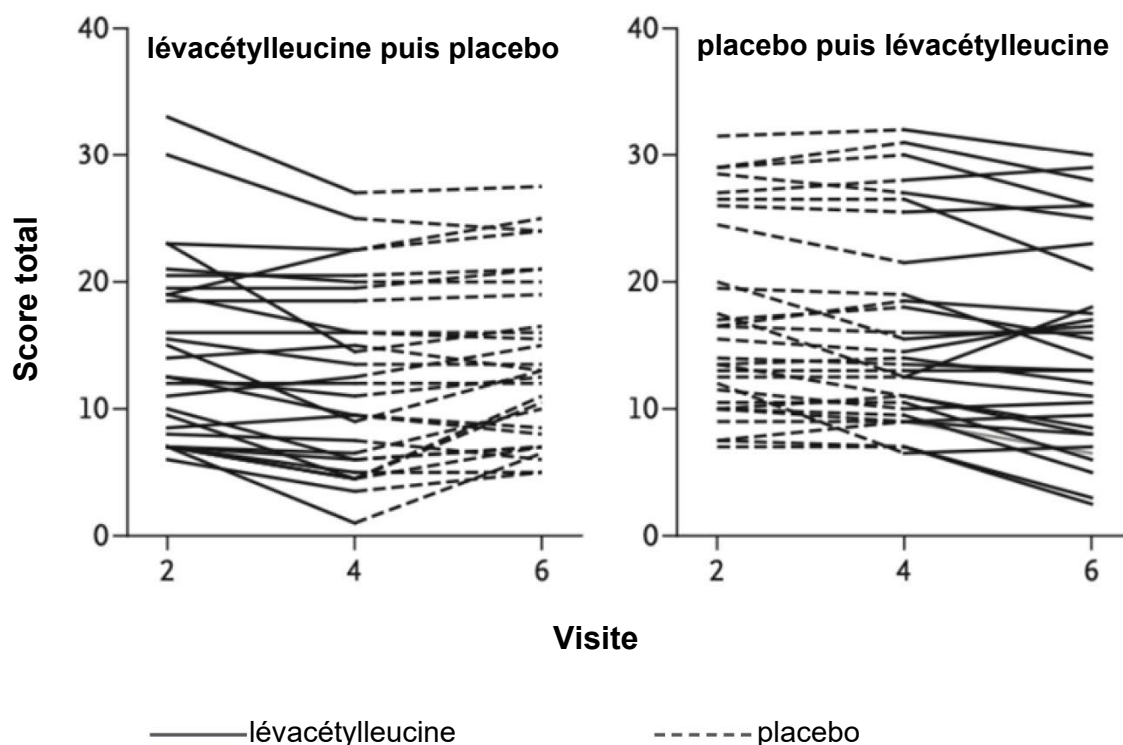


Figure 1. Scores SARA totaux individuels des patients à l'inclusion, à la fin de la période I et à la fin de la période II

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la lévaccétylleucine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, la lévaccétylleucine est rapidement absorbée. Le temps médian pour atteindre la concentration maximale (C_{max}), t_{max} , est de 1 heure (variant de 0,5 à 2,5 heures). Les valeurs moyennes, normalisées en fonction de la dose (par gramme de lévaccétylleucine), de la C_{max} et de l'aire sous la courbe de 0 à 24 heures (ASC_{0-24h}) ont été de 4 microgrammes/mL/g et de 9 h*microgrammes/mL/g. La biodisponibilité orale absolue n'est pas connue.

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets des aliments sur l'absorption.

Distribution

Le volume de distribution moyen (écart-type [ET]) à l'état d'équilibre (V_{ss}) a été de 253 (125) L. La lévaccétylleucine est absorbée par les transporteurs d'acides monocarboxyliques exprimés de façon ubiquitaire, ce qui permet à la lévaccétylleucine d'être acheminée dans tous les tissus, y compris le système nerveux central.

Élimination

La clairance moyenne (ET) est de 139 (59) L/h. La demi-vie estimée est d'environ 1 heure. Il n'a été observé aucune accumulation, ou seulement une accumulation mineure, après des administrations répétées.

Particularités chez des groupes spécifiques de sujets ou de patients

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la lévacétyleucine en fonction de l'âge (intervalle: 6 à 67 ans), du sexe, de l'origine ethnique ou du poids corporel (intervalle: 20,5 à 98,4 kg).

Insuffisance rénale ou hépatique

L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de la lévacétyleucine n'a pas été étudié.

Interactions avec d'autres médicaments

Les études *in vitro* ont montré que la lévacétyleucine, aux concentrations thérapeutiques, n'inhibe pas de manière significative l'activité enzymatique des isoformes du cytochrome P450 (CYP450). La lévacétyleucine n'a pas de potentiel d'induction vis-à-vis des enzymes CYP450.

In vitro, la lévacétyleucine a inhibé les transporteurs d'efflux tels que la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ou la pompe d'export des sels biliaires (BSEP) (voir rubrique 4.5).

La lévacétyleucine est un substrat et un inhibiteur *in vitro* du transporteur d'anions organiques (OAT) 1 et de l'OAT3. La probabilité d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes est considérée comme faible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (1,5 à 2,3 fois l'exposition humaine). Dans les études sur le développement embryo-fœtal, la lévacétyleucine n'a pas induit d'effets néfastes sur le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez le rat (2,0 fois l'exposition humaine). Chez le lapin, des malformations externes et squelettiques ont été observées à 1 250 mg/kg/jour (7,1 fois l'exposition humaine), avec une dose sans effet nocif observé de 675 mg/kg/jour (4,9 fois l'exposition humaine). Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

Cancérogenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. Le risque cancérogène n'est pas connu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Isomalt (E953)
Hypromellose

Arôme de fraise [contient du propylène glycol (E1520)]

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aqneursa est fourni dans des sachets unidoses en aluminium/polyéthylène sur support papier.

Présentations:

- 28 sachets unidoses
- conditionnement multiple contenant 112 (4 boîtes de 28) sachets unidoses

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Après reconstitution, Aqneursa a l'apparence d'une suspension aqueuse, fluide, homogène, blanche, rendue trouble par des particules fines sans agglomération.

Informations complémentaires sur l'administration par sonde de gastrostomie (calibre 18 F ou plus)

- La nutrition entérale doit être interrompue si le patient est alimenté en continu.
- Il convient de prélever au moins 20 mL d'eau dans une seringue à embout cathéter et de rincer la sonde pour éviter toute interaction entre la nutrition entérale et Aqneursa.
- La suspension contenant la dose requise (préparée comme indiqué à la rubrique 4.2) doit être prélevée en totalité à l'aide de la seringue à embout cathéter.
- La suspension doit être administrée immédiatement (dans les 30 minutes) dans la sonde de gastrostomie en exerçant une pression constante.
- La seringue à embout cathéter doit être à nouveau remplie avec au moins 20 mL d'eau afin de rincer la sonde.
- La nutrition peut être reprise le cas échéant.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1928/001

EU/1/25/1928/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON contenant 28 sachets****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet
lévacétyleucine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 1 g de lévaccétyleucine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt et du propylène glycol. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
28 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1928/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON D'EMBALLAGE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet
lévacétyleucine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 1 g de lévaccétyleucine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt et du propylène glycol. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
Conditionnement multiple: 112 (4 boîtes de 28) sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1928/002 112 (4 boîtes de 28) sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS CADRE BLEU)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet
lévacétyleucine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 1 g de lévaccétyleucine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt et du propylène glycol. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

28 sachets. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**SACHET****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet
lévacétyleucine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 1 g de lévaccétyleucine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt et du propylène glycol. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
1 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Aqneursa 1 g granulés pour suspension buvable en sachet lévacétyleucine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Aqneursa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aqneursa
3. Comment prendre Aqneursa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Aqneursa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Aqneursa et dans quels cas est-il utilisé

Aqneursa contient une substance active appelée lévacétyleucine, qui est un acide aminé modifié.

Aqneursa est utilisé chez **les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 20 kg** pour traiter les symptômes neurologiques de la maladie de **Niemann-Pick de type C**

- en association avec le miglustat, un autre médicament pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C, ou
- seul si le miglustat n'est pas toléré.

Chez les patients atteints de cette maladie héréditaire, des mutations génétiques spécifiques perturbent le fonctionnement des lysosomes (petits compartiments à l'intérieur des cellules de l'organisme, responsables de la dégradation de grosses molécules comme les graisses). Cette perturbation entraîne une accumulation de lipides, de cholestérol et d'autres graisses dans les cellules, que l'organisme ne parvient pas à éliminer. Il en résulte une perte progressive des cellules nerveuses, avec des symptômes tels que des troubles de la coordination des mouvements, une élocution difficile, des difficultés à avaler et des tremblements incontrôlables. La lévacétyleucine améliore le fonctionnement des lysosomes, ce qui permet de réduire l'accumulation de graisses et de cholestérol dans les cellules.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aqneursa

Ne prenez jamais Aqneursa

- si vous êtes allergique à la lévacétyleucine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Ce médicament pourrait provoquer des réactions allergiques, y compris des réactions allergiques soudaines et sévères. Arrêtez de prendre Aqneursa et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des réactions allergiques après avoir pris Aqneursa. Les symptômes sont notamment les suivants:

- difficultés à respirer

- gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue
- éruption cutanée avec démangeaisons sur une partie ou l'ensemble du corps

Autres médicaments et Aqneursa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Aqneursa peut interférer avec l'action de certains autres médicaments ou augmenter le risque qu'ils provoquent des effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- digoxine: pour traiter une insuffisance cardiaque et des battements de cœur irréguliers
- dabigatran: pour inhiber la coagulation sanguine
- lopéramide: pour traiter la diarrhée
- irinotécan, doxorubicine, vinblastine, paclitaxel, séliciclib: pour le traitement du cancer
- fexofénadine: pour traiter les symptômes d'une allergie
- quinidine: pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- talinolol: pour faire baisser la tension artérielle
- sulfasalazine: pour traiter les inflammations sévères de l'intestin et les rhumatismes articulaires
- rosuvastatine: pour faire baisser un taux élevé de cholestérol

D'autres médicaments peuvent affecter l'action d'Aqneursa. En particulier, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants:

- N-acétyl-DL-leucine, N-acétyl-D-leucine: pour traiter le vertige aigu

Enfants et adolescents

Aqneursa n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
Aqneursa n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- **Femmes en âge de procréer**
Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Aqneursa.
- **Allaitement**
On ne sait pas si la lévaccétyleucine passe dans le lait maternel. Ce médicament pourrait être nocif pour le nourrisson.
Si vous allaitez, vous et votre médecin devrez décider si vous devez poursuivre l'allaitement ou le traitement par Aqneursa. Cette décision sera prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour le bébé et des bénéfices d'Aqneursa pour la mère allaitante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aqneursa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Aqneursa contient de l'isomalt et du propylène glycol

Chaque sachet contient 642,2 mg d'isomalt. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0,153 mg de propylène glycol par sachet.

3. Comment prendre Aqneursa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée dépend du poids corporel du patient, exprimé en kilogrammes, et elle doit être prise comme indiqué ci-dessous:

Poids corporel du patient	Dose du matin	Dose de l'après-midi	Dose du soir
20 à 24 kg	1 sachet	Pas de dose	1 sachet
25 à 34 kg	1 sachet	1 sachet	1 sachet
35 kg ou plus	2 sachets	1 sachet	1 sachet

Mode d'administration

Évitez de manger et de boire pendant 30 minutes avant et 2 heures après l'administration.

- **Voie orale avec de l'eau**

- Versez le contenu d'un sachet dans 40 mL (3 cuillères à soupe) d'eau. Remuez jusqu'à dissolution complète. N'utilisez pas de liquide chaud.
- Buvez la totalité du mélange immédiatement après la préparation (dans les 30 minutes).
- Si le médicament n'est pas pris dans les 30 minutes suivant la préparation, remuez à nouveau avant de boire.
- Une petite quantité de mélange peut subsister après consommation; aucun rinçage supplémentaire ne doit être effectué dans ce cas.
- Répétez toutes les étapes si vous devez prendre un deuxième sachet.

- **Administration par sonde de gastrostomie**

Aqneursa peut également être administré par l'intermédiaire d'une sonde introduite dans l'abdomen jusqu'à l'estomac (sonde de calibre 18 F ou plus).

- Arrêtez la nutrition par sonde (en cas de nutrition continue).
- Aspirez au moins 20 mL d'eau dans une seringue à embout cathéter et rincez la sonde pour éviter les interactions entre la nutrition et Aqneursa.
- Versez le contenu d'un sachet dans 40 mL d'eau.
- Mélangez jusqu'à ce que tous les granulés soient uniformément répartis dans le liquide.
- Aspirez l'intégralité du mélange dans la seringue à embout cathéter.
- Administrez immédiatement (dans les 30 minutes) le mélange dans la sonde de gastrostomie en exerçant une pression constante. Ne conservez pas le mélange pour une utilisation ultérieure.
- Répétez les étapes ci-dessus en commençant par verser un sachet si un second sachet est nécessaire.
- Remplissez de nouveau la seringue à embout cathéter avec au moins 20 mL d'eau et rincez la sonde de gastrostomie.
- Reprenez la nutrition lorsque cela est approprié.

Si vous avez pris plus d'Aqneursa que vous n'auriez dû

Informez votre médecin ou votre pharmacien si cela se produit.

Un traitement symptomatique est recommandé.

Si vous oubliez de prendre Aqneursa

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Continuez votre traitement en prenant la dose suivante comme prévu.

Si vous arrêtez de prendre Aqneursa

N'arrêtez pas le traitement sans l'accord de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables peuvent survenir aux fréquences suivantes:

Fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- gaz (flatulences)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aqneursa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet, l'emballage et/ou l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Aqneursa

- La substance active est la lévaccétyleucine. Chaque sachet unidose contient 1 g de lévaccétyleucine.
- Les autres composants sont l'isomalt (E953), l'hypromellose, l'arôme de fraise [contient du propylène glycol (E1520)]. Voir rubrique 2 «Aqneursa contient de l'isomalt et du propylène glycol».

Comment se présente Aqneursa et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés d'Aqneursa pour suspension buvable sont des granulés de couleur blanche à blanc cassé, aromatisés à la fraise.

Aqneursa est fourni dans des sachets unidoses en aluminium/polyéthylène sur support papier, conditionnés dans une boîte en carton.

Présentations:

- 28 sachets unidoses

- Conditionnement multiple contenant 112 (4 boîtes de 28) sachets unidoses

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

Fabricant

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.