

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 642,2 mg izomalta i 0,153 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Bijele do sivobijele granule.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Aqneursa je indiciran za liječenje neuroloških manifestacija Niemann-Pickove bolesti tipa C (NPC), u kombinaciji s miglustatom, ili kao monoterapija u bolesnika koji ne toleriraju miglustat, u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starije te tjelesne težine od najmanje 20 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i pedijatrijska populacija u dobi od 6 godina i starija i tjelesne težine od najmanje 20 kg
Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini bolesnika u kg u skladu s tablicom 1. Hranu i piće treba izbjegavati pola sata prije i 2 sata nakon primjene (vidjeti dio 5.2.).

Tablica 1: Preporučena doza

Tjelesna težina bolesnika	Jutarnja doza	Poslijepodnevna doza	Večernja doza
20 do 24 kg	1 g (1 vrećica)	Nema doze	1 g (1 vrećica)
25 do 34 kg	1 g (1 vrećica)	1 g (1 vrećica)	1 g (1 vrećica)
35 kg ili više	2 g (2 vrećice)	1 g (1 vrećica)	1 g (1 vrećica)

Ako se doza propusti, treba je preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

Pedijatrijska populacija mlađa od 6 godina ili tjelesne težine manje od 20 kg
Sigurnost i djelotvornost lijeka Aqneursa u djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 20 kg još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena s tekućinom

Sadržaj jedne vrećice treba usuti u 40 ml (3 žlice) vode i miješati dok se potpuno ne rasprši. Ne preporučuje se uporaba vruće tekućine. Cijelu suspenziju treba popiti odmah nakon pripreme (unutar 30 minuta). Ako se suspenzija ne popije odmah, treba je ponovno promiješati prije uzimanja lijeka. Nakon što se suspenzija popije, može ostati vidljiva količina preostale suspenzije; u tom slučaju ne smije se provoditi dodatno ispiranje.

Sve je korake potrebno ponoviti ako je potrebna druga vrećica.

Primjena putem gastrostomske cijevi

Aqneursa se može primijeniti putem gastrostomske cijevi (Fr veličina 18 ili veća). Sadržaj jedne vrećice treba isprazniti u spremnik s 40 ml vode i miješati dok se sve granule ne rasprše. Nakon toga, suspenziju treba usisati u štrcaljku za kateter. Sadržaj štrcaljke ispušta se u gastrostomsku cijev primjenom stalnog tlaka. Nakon toga se štrcaljka za doziranje ponovno napuni vodom, a cijev se ispere s najmanje 20 ml vode. Suspenziju treba primijeniti odmah (unutar 30 minuta).

Vidjeti dio 6.6. „Dodatne informacije o primjeni putem gastrostomske cijevi”.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaksija i reakcije preosjetljivosti

Iako nijedan bolesnik nije imao anafilaktičku reakciju ili reakciju preosjetljivosti tijekom kliničkih ispitivanja, anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti nakon primjene levacetilleucina. Ako se pojave takve reakcije, potrebno je hitno prekinuti primjenu lijeka Aqneursa i primijeniti nužno hitno liječenje.

Pomoćne tvari

Jedna vrećica sadrži 642,2 mg izomalta. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 0,153 mg propilenglikola u jednoj vrećici.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Interakcije s levacetilleucinom

Interakcija levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) s N-acetil-DL-leucinom i N-acetil-D-leucinom identificirana je u farmakološkim ispitivanjima, što ukazuje da N-acetil-D-leucin može konkurirati levacetilleucinu za unos putem monokarboksilatnih prijenosnika. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu levacetilleucina s N-acetil-DL-leucinom i N-acetil-D-leucinom.

Interakcije sa supstratima prijenosnika P-gp, BCRP ili BSEP

Levacetilleucin može biti inhibitor P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistencije na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ili pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) (vidjeti dio 5.2.). Relevantnost za ljude nije sigurna. Ne može se isključiti moguća interakcija levacetilleucina s drugim lijekovima koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, dabigatran, loperamid, irinotekan, doksorubicin, vinblastin, paklitaksel, feksofenadin, seliciklib, kinidin, talinolol), BCRP-a (npr. sulfasalazin, rosuvastatin) ili BSEP-a.

Potreban je oprez kada se levacetilleucin primjenjuje istodobno sa supstratima BSEP-a.

Mogući inhibicijski učinak levacetilleucina na proteine prijenosnike za izbacivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion proteins*, MATE) nije poznat. Stoga se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni levacetilleucina sa supstratima MATE prijenosnika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni levacetilleucina u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Ne preporučuje se primjena lijeka Aqneursa tijekom trudnoće ni u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se levacetilleucin ili metaboliti levacetilleucina u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od terapije lijekom Aqneursa, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku levacetilleucina na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na učinke levacetilleucina na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava, s učestalošću od 1,2 %, je nadutost.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave uočene tijekom placebom kontroliranog, randomiziranog, unakrsnog kliničkog ispitivanja i otvorenog, za ocjenjivača slijepog ispitivanja, uključujući fazu nastavka ispitivanja, u bolesnika s NPC-om temelje se na ukupno 84 bolesnika s medijanom trajanja liječenja od 86 dana.

Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko

($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s Niemann-Pickovom bolešću tipa C liječenih levacetilleucinom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	često	nadutost

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, ATK oznaka: N07XX27.

Farmakodinamički učinci

Lijek Aqneursa sadrži levacetilleucin koji je usmjeren na temeljne procese neurološke disfunkcije. Neklinička ispitivanja pokazala su da levacetilleucin ispravlja energetski metabolizam, uključujući poboljšanje proizvodnje adenozin trifosfata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene levacetilleucina za liječenje NPC-a ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom unakrsnom ispitivanju u dva razdoblja u kojem je procijenjena djelotvornost levacetilleucina u bolesnika s NPC-om. Kako bi bili podobni za ispitivanje, bolesnici su morali biti u dobi od 4 godine ili stariji s potvrđenom dijagnozom NPC-a, početnim SARA rezultatom od 7 do 34 boda i nisu smjeli primati nikakve druge ispitivane terapije; bolesnicima je bilo dopušteno primati liječenje miglustatom.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje levacetilleucina ili placeba tijekom 12 tjedana u razdoblju I. U razdoblju II, bolesnici su prešli na suprotno liječenje (ili levacetilleucin ili placebo) tijekom 12 tjedana. Bolesnici u dobi od ≥ 13 godina primali su 4 g/dan (kao jutarnju dozu od 2 g, popodnevnu dozu od 1 g i večernju dozu od 1 g). Doza levacetilleucina u djece mlađe od 13 godina temeljila se na tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Ukupno je 60 bolesnika randomizirano i liječeno, a 59 (98 %) je završilo oba razdoblja liječenja levacetilleucinom i placebom.

Od 60 randomiziranih bolesnika (37 odraslih i 23 pedijatrijska bolesnika), 27 su bile žene, a 33 muškarci. Medijan dobi pri započinjanju liječenja bio je 25 godina (raspon: 5 do 67 godina). 90 % bolesnika bili su bijelci, 3 % Azijci, a 7 % ostali. Ukupno je 51 (85 %) bolesnik primio miglustat prije randomizacije i tijekom ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je mjerenje neuroloških znakova, simptoma i funkcioniranja mjereno ljestvicom za procjenu i ocjenu ataksije (engl. *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA).

SARA procjena provedena je na početku ispitivanja, a zatim na kraju razdoblja I (12. tjedan) i na kraju razdoblja II (24. tjedan). Liječenje levacetilleucinom pokazalo je statistički značajnu razliku u korist levacetilleucina u usporedbi s placebom na SARA ljestvici (tablica 3).

Tablica 3. Sažetak rezultata djelotvornosti ljestvice za procjenu i ocjenu ataksije (SARA)*

Učinak/varijabla	Srednja vrijednost razlike (SD)	Procjena (SE)	(95 % CI)	p-vrijednost **
Početna vrijednost	--	0,95 (0,04)	(0,86; 1,04)	< 0,001
Učinak liječenja (levacetilleucin u odnosu na placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91; -0,65)	< 0,001
Ukupna promjena uz levacetilleucin u odnosu na početnu vrijednost	-1,97 (2,43)	--	--	--
Ukupna promjena placeba u odnosu na početnu vrijednost	-0,60 (2,39)	--	--	--

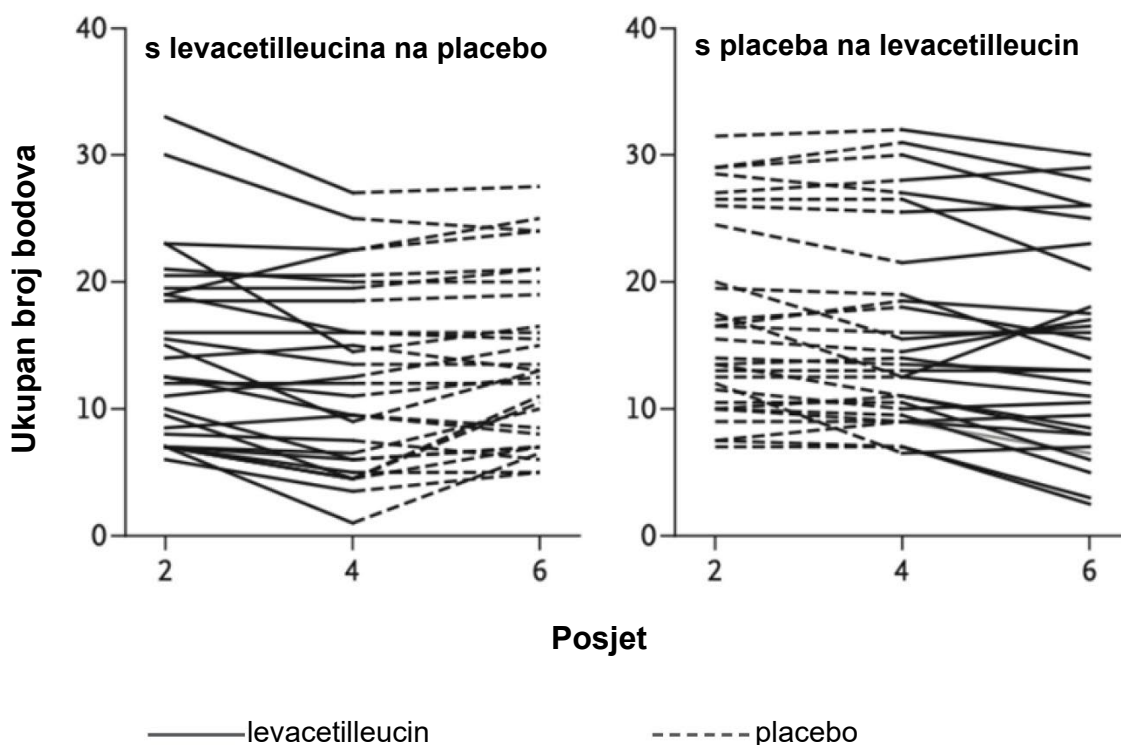
CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška.

* Promjena u odnosu na početnu vrijednost procijenjena je na kraju 1. razdoblja (12. tjedan) i na kraju 2. razdoblja (24. tjedan).

** Dvostrana p-vrijednost

U 30 bolesnika koji su primali placebo u razdoblju I nije došlo do značajne promjene srednje vrijednosti rezultata SARA (-0,60) u usporedbi s onima koji su primali levacetilleucin, kod kojih je došlo do značajne promjene od -1,93. U preostalim 30 bolesnika koji su primali levacetilleucin u razdoblju I, nakon čega je slijedio placebo u razdoblju II, došlo je do značajnog pogoršanja simptoma nakon primjene placeba, što je zapravo poslužilo kao faza ispiranja levacetilleucina (razlika u srednjoj vrijednosti rezultata SARA između kraja razdoblja I [12. tjedan] i kraja razdoblja II [24. tjedan] od +1,55), što odražava pogoršanje neuroloških znakova i simptoma kada je liječenje levacetilleucinom prekinuto (slika 1).

Ukupno devet bolesnika (15 %) nije uzimalo miglustat prije randomizacije i tijekom ispitivanja. U tih je bolesnika također došlo do promjene srednje vrijednosti rezultata SARA za levacetilleucin od -2,06.



Slika 1 Pojedinačne SARA ukupne ocjene bolesnika na početku, na kraju razdoblja I i na kraju razdoblja II

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja levacetilleucina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju Niemann-Pickove bolesti tipa C (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, levacetilleucin se brzo apsorbira. Medijan vremena do maksimalne koncentracije (C_{max}), t_{max} , iznosi 1 sat (u rasponu od 0,5 do 2,5 sati). Srednja vrijednost C_{max} normalizirana za dozu (po gramu levacetilleucina) i površina ispod krivulje od vremena 0 do 24 sata (AUC_{0-24h}) iznosile su $4 \mu\text{g/ml/g}$ i $9 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml/g}$. Apsolutna oralna bioraspodjeljivost nije poznata.

Nisu provedena ispitivanja učinka hrane na apsorpciju.

Distribucija

Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosila je 253 (125) l.

Levacetilleucin prenose sveprisutno izraženi monokarboksilatni prijenosnici, čime se levacetilleucin isporučuje u sva tkiva, uključujući središnji živčani sustav.

Eliminacija

Srednja vrijednost (SD) klirensa iznosi 139 (59) l/h. Procijenjeni poluvijek iznosi oko 1 sat. Nije primijećena nikakva ili je primijećena samo manja akumulacija nakon ponovljene primjene.

Značajke u određenim skupinama ispitanika ili bolesnika

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici levacetilleucina na temelju dobi (raspon: 6-67 godina), spola, rase/etničke pripadnosti ili tjelesne težine (raspon: 20,5-98,4 kg).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Učinak oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku levacetilleucina nije proučavan.

Interakcija s drugim lijekovima

In vitro ispitivanja pokazala su da levacetilleucin, u terapijskim koncentracijama, ne inhibira značajno enzimsku aktivnost izoformi citokroma P450 (CYP450). Levacetilleucin nema induksijski potencijal prema enzimima CYP450.

In vitro, levacetilleucin je inhibirao efluksne prijenosnike P-glikoprotein (P-gp), protein rezistencije na rak dojke (BCRP) ili pumpu za izbacivanje žučnih soli (BSEP) (vidjeti dio 4.5.).

Levacetilleucin je supstrat i *in vitro* inhibitor prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)1 i OAT3. Vjerojatnost klinički značajnih interakcija lijekova smatra se niskom.

5.3. Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nije primijećen učinak na plodnost kod štakora pri dozama do 1000 mg/kg/dan (1,5 do 2,3 puta izloženost u ljudi). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, levacetilleucin nije inducirao štetne razvojne učinke pri dozama do 1000 mg/kg/dan kod štakora (2,0 puta izloženost u ljudi). U kunića su vanjske i skeletne malformacije opažene pri 1250 mg/kg/dan (7,1 puta izloženost u ljudi) s razinom bez opaženih štetnih učinaka od 675 mg/kg/dan (4,9 puta izloženost u ljudi). U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pri dozama do 1000 mg/kg/dan nisu opaženi štetni učinci.

Karcinogeneza

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti. Kancerogeni rizik je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Izomalt (E953)

Hipromeloza

Aroma jagode (sadrži propilenglikol (E1520))

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere opreza za čuvanje lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Aqneursa isporučuje se u jednodoznim vrećicama od aluminija/polietilena s papirnom podlogom.

Veličine pakiranja:

- 28 jednodoznih vrećica
- višestruko pakiranje koje sadrži 112 (4 pakiranja po 28) jednodoznih vrećica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Izgled lijeka Aqneursa nakon rekonstitucije je vodena suspenzija, tekuća, homogena, bijela, mutna od sitnih čestica bez aglomeracije.

Dodatne informacije o primjeni putem gastrostomske cijevi (Fr veličina 18 ili veća)

- Hranjenje enteralnim putem treba prekinuti ako se bolesnik kontinuirano hrani.
- Najmanje 20 ml vode treba usisati u štrcaljku za kateter i cijev treba isprati kako bi se spriječile interakcije između enteralne hrane i lijeka Aqneursa.
- Cjelokupna suspenzija s potrebnom dozom pripremljena u skladu s dijelom 4.2 treba se usisati u štrcaljku za kateter.
- Suspenziju treba odmah (unutar 30 minuta) primijeniti u gastrostomsku cijev primjenom stalnog tlaka.
- Štrcaljku za kateter treba ponovno napuniti s najmanje 20 ml vode i cijev isprati.
- Hranjenje se može ponovno započeti kada je prikladno.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA koja sadrži 28 vrećica****1. NAZIV LIJEKA**

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici
levacetilleucin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt i propilenglikol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

granule za oralnu suspenziju
28 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

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

EU/1/25/1928/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Aqneursa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici
levacetilleucin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt i propilenglikol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

granule za oralnu suspenziju
Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

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

EU/1/25/1928/002 112 (4 pakiranja po 28) vrećica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Aqneursa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici
levacetilleucin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt i propilenglikol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

granule za oralnu suspenziju
28 vrećica. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aqneursa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VREĆICA****1. NAZIV LIJEKA**

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici
levacetilleucin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt i propilenglikol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

granule za oralnu suspenziju
1 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Aqneursa 1 g granule za oralnu suspenziju u vrećici levacetilleucin

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je lijek Aqneursa i za što se koristi

Lijek Aqneursa sadrži djelatnu tvar levacetilleucin, modificiranu aminokiselinu.

Lijek Aqneursa se koristi u **odraslih osoba i djece u dobi od 6 godina i starije čija je tjelesna težina najmanje 20 kg** za liječenje neuroloških simptoma **Niemann-Pickove bolesti tipa C**

- u kombinaciji s miglustatom: drugim lijekom za Niemann-Pickovu bolest tipa C, ili
- samostalno, ako ne podnosite miglustat.

U bolesnika s ovom nasljednom bolešću, specifične promjene u određenim genima narušavaju funkciju lizosoma (male vrećice unutar tjelesnih stanica koje probavljaju velike molekule, poput masti). Poremećaj uzrokuje povećanu količinu lipida, kolesterola i drugih masti pohranjenih u stanicama, koje tijelo ne može razgraditi. To dovodi do progresivnog gubitka živčanih stanica sa simptomima koji uključuju probleme s koordinacijom pokreta, nerazgovijetan govor, poteškoće pri gutanju i nekontrolirano drhtanje. Levacetilleucin poboljšava funkciju lizosoma, čime se smanjuje količina masti i kolesterola u stanicama.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Aqneursa

Nemojte uzimati lijek Aqneursa

- ako ste alergični na levacetilleucin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Ovaj lijek može uzrokovati alergijske reakcije, uključujući iznenadne i teške alergijske reakcije. Prestanite uzimati lijek Aqneursa i odmah razgovarajte s liječnikom ako imate alergijske reakcije nakon uzimanja lijeka Aqneursa. Simptomi uključuju:

- poteškoće s disanjem
- oticanje lica, usana, grla ili jezika
- osip koji svrbi na jednom dijelu tijela ili cijelom tijelu

Drugi lijekovi i Aqneursa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijek Aqneursa može utjecati na djelovanje drugih lijekova ili može povećati vjerojatnost njihovih nuspojava. Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- digoksin: za liječenje slabosti srca i nepravilnog srčanog ritma
- dabigatran: za inhibiciju zgrušavanja krvi
- loperamid: za liječenje proljeva
- irinotekan, doksorubicin, vinblastin, paklitaksel, seliciklib: za liječenje raka
- feksofenadin: za liječenje simptoma alergije
- kinidin: za liječenje poremećaja srčanog ritma
- talinolol: za snižavanje krvnog tlaka
- sulfasalazin: za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova
- rosuvastatin: za snižavanje povišene razine kolesterola

Drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Aqneursa. Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeće lijekove:

- N-acetil-DL-leucin, N-acetil-D-leucin: za liječenje akutne vrtoglavice

Djeca i adolescenti

Lijek Aqneursa se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina ili tjelesne težine manje od 20 kg.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

- **Trudnoća**

Lijek Aqneursa se ne preporučuje tijekom trudnoće.

- **Žene reproduktivne dobi**

Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje se primjena učinkovite kontracepcije tijekom terapije lijekom Aqneursa.

- **Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se levacetilleucin u majčino mlijeko. Ovaj lijek može naškoditi vašem dojenčetu.

Ako dojite, vi i vaš liječnik morat ćete odlučiti hoćete li nastaviti s dojenjem ili terapijom lijekom Aqneursa. To će uzeti u obzir koristi dojenja za dijete i koristi lijeka Aqneursa za majku koja doji.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Lijek Aqneursa sadrži izomalt i propilenglikol

Jedna vrećica sadrži 642,2 mg izomalta. Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži 0,153 mg propilenglikola u svakoj vrećici.

3. Kako uzimati lijek Aqneursa

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima i uzima se kako slijedi:

Tjelesna težina bolesnika	Jutarnja doza	Poslijepodnevna doza	Večernja doza
20 do 24 kg	1 vrećica	Nema doze	1 vrećica
25 do 34 kg	1 vrećica	1 vrećica	1 vrećica
35 kg ili više	2 vrećice	1 vrećica	1 vrećica

Način primjene

Izbjegavajte hranu i piće 30 minuta prije i 2 sata nakon primjene.

- **Primjena kroz usta s tekućinom**

- Sadržaj jedne vrećice istresite u 40 ml (3 žlice) vode. Miješajte dok se potpuno ne pomiješa. Ne koristite vruću tekućinu.
- Popijte svu smjesu odmah nakon pripreme (unutar 30 minuta).
- Ako se lijek ne uzme unutar 30 minuta od pripreme, ponovno ga promiješajte prije pijenja.
- Mala količina smjese može ostati nakon pijenja; u tom slučaju ne smije se provoditi dodatno ispiranje.
- Ponovite sve korake ako je potrebna druga vrećica.

- **Primjena putem gastrostomske cijevi**

Lijek Aqneursa se također može davati putem cijevi kroz trbuh u želudac (Fr veličina 18 ili veća):

- Prekinite hranjenje putem cijevi (ako se provodi kontinuirano hranjenje).
- Izvucite najmanje 20 ml vode u štrcaljku za kateter i isperite cijev kako biste spriječili interakcije između hrane i lijeka Aqneursa.
- Ispraznite sadržaj jedne vrećice u 40 ml vode.
- Miješajte dok se sve granule ravnomjerno ne rasporede u tekućini.
- Izvucite cijelu smjesu u štrcaljku za kateter.
- Primijenite smjesu u gastrostomsku cijev odmah (unutar 30 minuta) primjenom stalnog tlaka. Ne čuvajte smjesu za kasniju uporabu.
- Ponovite prethodno navedene korake, počevši s pražnjenjem vrećice, ako je potrebna druga vrećica.
- Ponovno napunite štrcaljku za kateter s najmanje 20 ml vode i isperite gastrostomsku cijev.
- Ponovno započnite hranjenje kada je prikladno.

Ako uzmete više lijeka Aqneursa nego što ste trebali

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako se to dogodi.

Preporučuje se simptomatsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Aqneursa

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako prestanete uzimati lijek Aqneursa

Nemojte prekinuti liječenje bez odobrenja liječnika.

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- vjetrovi (nadutost)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. **Kako čuvati lijek Aqneursa**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici, kartonskoj kutiji i/ili označivanju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što lijek Aqneursa sadrži

- Djelatna tvar je levacetilleucin. Jedna jednodozna vrećica sadrži 1 g levacetilleucina.
- Ostale pomoćne tvari su izomalt (E953), hipromeloza, aroma jagode (sadrži propilenglikol (E1520)). Pogledajte dio 2. „Lijek Aqneursa sadrži izomalt i propilenglikol”.

Kako lijek Aqneursa izgleda i sadržaj pakiranja

Aqneursa granule za oralnu suspenziju su bijele do sivobijele granule, s okusom jagode.

Lijek Aqneursa se isporučuje u jednodoznim vrećicama od aluminijske/polietilenske s papirnom podlogom pakiranim u kartonsku kutiju.

Veličine pakiranja:

- 28 jednodoznih vrećica
- Višestruko pakiranje koje sadrži 112 (4 pakiranja po 28) jednodoznih vrećica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irska

Proizvođač

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.