

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 1 g di levacetilleucina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 642,2 mg di isomalto e 0,153 mg di propilene glicole.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Granulato di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Aqneursa è indicato per il trattamento delle manifestazioni neurologiche della malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC), in associazione a miglustat, o in monoterapia in pazienti nei quali miglustat non è tollerato, in adulti e bambini di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari ad almeno 20 kg.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e popolazione pediatrica di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari ad almeno 20 kg
La dose raccomandata si basa sul peso corporeo del paziente in kg secondo la Tabella 1. Evitare l'assunzione di cibo e bevande 0,5 ore prima e 2 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1: Dose raccomandata

Peso corporeo del paziente	Dose mattutina	Dose pomeridiana	Dose serale
Da 20 a 24 kg	1 g (1 bustina)	Nessuna dose	1 g (1 bustina)
Da 25 a 34 kg	1 g (1 bustina)	1 g (1 bustina)	1 g (1 bustina)
35 kg o più	2 g (2 bustine)	1 g (1 bustina)	1 g (1 bustina)

Se si dimentica una dose, la si deve saltare e la dose successiva deve essere assunta come previsto.

Popolazione pediatrica di età inferiore a 6 anni o di peso inferiore a 20 kg

La sicurezza e l'efficacia di Aqneursa nei bambini di età inferiore a 6 anni o di peso inferiore a 20 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale con liquido

Il contenuto di una bustina deve essere versato in 40 mL (3 cucchiaini) di acqua e mescolato fino a quando non risulta completamente disperso. L'uso di liquidi caldi non è raccomandato. L'intera sospensione deve essere bevuta immediatamente dopo la preparazione (entro 30 minuti). Se non viene bevuta immediatamente, deve essere nuovamente mescolata prima dell'assunzione. Può rimanere una quantità visibile di sospensione residua dopo il consumo della sospensione; in questo caso non deve essere effettuato alcun risciacquo aggiuntivo.

Se è necessaria una seconda bustina, occorre ripetere tutti i passaggi.

Somministrazione attraverso un sondino gastrostomico

Aqneursa può essere somministrato attraverso un sondino gastrostomico di almeno 18 French. Il contenuto di una bustina deve essere svuotato in un contenitore con 40 mL di acqua e mescolato fino alla dispersione di tutto il granulato. Successivamente, la sospensione deve essere aspirata in una siringa con punta per catetere. Il contenuto della siringa viene distribuito nel sondino gastrostomico applicando una pressione costante. Successivamente, si riempie nuovamente la siringa dosatrice con acqua e si risciacqua il sondino con almeno 20 mL di acqua. La sospensione deve essere utilizzata immediatamente (entro 30 minuti).

Vedere paragrafo 6.6 "Ulteriori informazioni sulla somministrazione attraverso sondino gastrostomico".

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anafilassi e reazioni di ipersensibilità

Sebbene nessun paziente abbia manifestato reazioni anafilattiche o di ipersensibilità durante gli studi clinici, possono verificarsi reazioni di questo tipo dopo la somministrazione di levacetilleucina. In tal caso, occorre interrompere immediatamente Aqneursa ed effettuare il necessario trattamento di emergenza.

Eccipienti

Ogni bustina contiene 642,2 mg di isomalto. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,153 mg di propilene glicole per bustina.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Interazioni con levacetilleucina

Un'interazione di levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) con N-acetil-DL-leucina ed N-acetil-D-leucina è stata individuata in studi farmacologici che indicano che N-acetil-D-leucina può competere con levacetilleucina per l'assorbimento da parte dei trasportatori di monocarbossilato. Occorre evitare l'uso concomitante di levacetilleucina con N-acetil-DL-leucina ed N-acetil-D-leucina.

Interazioni con substrati dei trasportatori P-gp, BCRP o BSEP

Levacetilleucina può essere un inibitore della P-glicoproteina (P-gp), della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) o della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP, *Bile Salt Export Pump*) (vedere paragrafo 5.2). La rilevanza per l'uomo è incerta. Non si possono escludere potenziali interazioni di levacetilleucina con altri medicinali che sono substrati della P-gp (ad esempio digossina, dabigatran, loperamide, irinotecan, doxorubicina, vinblastina, paclitaxel, fexofenadina, seliciclib, chinidina, talinololo), della BCRP (ad esempio sulfasalazina, rosuvastatina) o della BSEP.

Occorre prudenza nella somministrazione di levacetilleucina in concomitanza con substrati della BSEP.

Il potenziale effetto inibitorio di levacetilleucina sui trasportatori di proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE, *Multidrug And Toxin Extrusion*) non è noto; pertanto, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di levacetilleucina con substrati di trasportatori di MATE.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di levacetilleucina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Aqneursa non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se levacetilleucina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Aqneursa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di levacetilleucina sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti di levacetilleucina sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aqneursa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune, con una frequenza dell'1,2%, è la flatulenza.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante lo studio clinico controllato con placebo, randomizzato e in *crossover* e lo studio in aperto, con valutatore in cieco, compresa la fase di estensione, nei pazienti con NPC, si basano su un totale di 84 pazienti e una durata mediana del trattamento di 86 giorni.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti con Niemann-Pick di tipo C trattati con levacetilleucina

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Comune	Flatulenza

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si consiglia un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX27.

Effetti farmacodinamici

Aqneursa contiene levacetilleucina che interviene sui processi alla base della disfunzione neurologica. Studi non clinici hanno dimostrato che levacetilleucina corregge il metabolismo energetico, migliorando la produzione di adenosina trifosfato.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di levacetilleucina per il trattamento dell'NPC sono state studiate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *crossover* in due periodi, che ha valutato l'efficacia di levacetilleucina in pazienti con NPC. Per essere idonei allo studio, i pazienti dovevano avere compiuto i 4 anni d'età e avere una diagnosi confermata di NPC, un punteggio SARA al basale compreso tra 7 e 34 punti e non dovevano ricevere altre terapie sperimentali; ai pazienti era consentita la somministrazione di un trattamento con miglustat.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 per ricevere levacetilleucina o placebo per 12 settimane nel Periodo I. Nel Periodo II, è stata loro somministrata la terapia opposta

(levacetilleucina o placebo) per 12 settimane. Ai pazienti di età ≥ 13 anni sono stati somministrati 4 g/die (sotto forma di 2 g al mattino e una dose pomeridiana e una dose serale di 1 g). La dose di levacetilleucina nei bambini di età inferiore a 13 anni si basava sul peso corporeo del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati randomizzati e trattati in totale 60 pazienti, e 59 (98%) hanno completato entrambi i periodi di trattamento con levacetilleucina e placebo.

Dei 60 pazienti randomizzati (37 adulti e 23 pazienti pediatrici), 27 erano di sesso femminile e 33 di sesso maschile. L'età mediana all'inizio del trattamento era di 25 anni (intervallo: da 5 a 67 anni). Il 90% dei pazienti era bianco, il 3% asiatico e il 7% altro. In totale, 51 pazienti (85%) hanno ricevuto un trattamento con miglustat prima della randomizzazione e durante lo studio.

La misura dell'*endpoint* primario era la misurazione dei segni, dei sintomi e della funzionalità neurologici in base alla scala per la valutazione e la classificazione dell'atassia (SARA, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*).

La valutazione SARA è stata effettuata al basale e successivamente alla fine del Periodo I (Settimana 12) e alla fine del Periodo II (Settimana 24). Il trattamento con levacetilleucina ha dimostrato una differenza statisticamente significativa a favore di quest'ultima rispetto al placebo sulla scala SARA (Tabella 3).

Tabella 3. Sintesi dei risultati di efficacia sulla scala per la valutazione e la classificazione dell'atassia (SARA)*

Effetto/variabile	Differenza media (DS)	Stima (ES)	IC al 95%	Valore p**
Valore al basale	--	0,95 (0,04)	(0,86; 1,04)	< 0,001
Effetto del trattamento (levacetilleucina rispetto al placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91; -0,65)	< 0,001
Variazione totale con levacetilleucina rispetto al basale	-1,97 (2,43)	--	--	--
Variazione totale con placebo rispetto al basale	-0,60 (2,39)	--	--	--

IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; ES = errore standard.

* La variazione rispetto al basale è stata valutata alla fine del Periodo I (Settimana 12) e alla fine del Periodo II (Settimana 24).

** Valore p bilaterale.

I 30 pazienti ai quali è stato somministrato il placebo nel Periodo I non hanno avuto alcuna variazione significativa del punteggio SARA medio di -0,60 rispetto a quelli trattati con levacetilleucina, che invece hanno presentato una variazione sostanziale di -1,93. I restanti 30 pazienti ai quali è stata somministrata levacetilleucina nel Periodo I, seguita da placebo nel Periodo II, hanno presentato un peggioramento significativo dei sintomi durante il trattamento con placebo, che ha avuto la funzione di *washout* di levacetilleucina [differenza nel punteggio SARA medio tra la fine del Periodo I (Settimana 12) e la fine del Periodo II (Settimana 24) di +1,55], a riprova del peggioramento dei segni e dei sintomi neurologici quando il trattamento con levacetilleucina è stato interrotto (Figura 1).

In totale, 9 pazienti (15%) non hanno assunto miglustat prima della randomizzazione e durante lo studio. Anche in questi pazienti si è registrata una variazione del punteggio medio SARA di -2,06 con levacetilleucina.

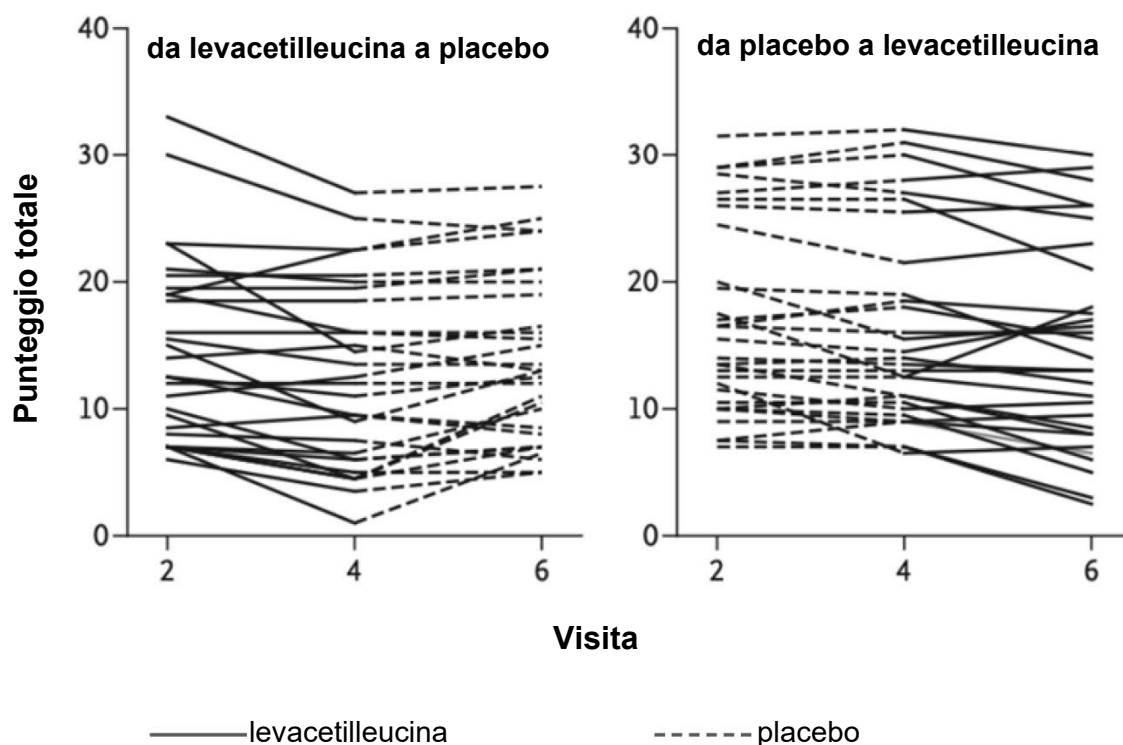


Figura 1. Punteggi totali SARA per singolo paziente al basale, alla fine del Periodo I e alla fine del Periodo II

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con levacetilleucina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Niemann-Pick di tipo C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, levacetilleucina si assorbe rapidamente. Il tempo mediano per raggiungere la concentrazione massima (C_{max}), t_{max} , è di 1 ora (da 0,5 a 2,5 ore). La C_{max} media normalizzata per la dose (per grammo di levacetilleucina) e l'area sotto la curva dal tempo 0 a 24 ore (AUC_{0-24h}) erano di 4 mcg/mL/g e 9 h*mcg/mL/g. La biodisponibilità orale assoluta non è nota.

Non sono stati condotti studi sull'effetto del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) [deviazione standard (DS)] era di 253 (125) L.

Levacetilleucina è assorbita dai trasportatori di monocarbossilato espressi in modo ubiquitario, che la portano in tal modo in tutti i tessuti, compreso il sistema nervoso centrale.

Eliminazione

La *clearance* media (DS) è di 139 (59) L/h. L'emivita stimata è di circa 1 ora. Dopo la somministrazione ripetuta è stato osservato solo un accumulo minore o nessun accumulo.

Caratteristiche in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di levacetilleucina in base a età (intervallo: 6-67 anni), sesso, origine etnica o peso corporeo (intervallo: 20,5-98,4 kg).

Compromissione renale o epatica

L'effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di levacetilleucina non è stato studiato.

Interazione con altri medicinali

Studi *in vitro* hanno dimostrato che levacetilleucina, a concentrazioni terapeutiche, non inibisce in modo significativo l'attività enzimatica delle isoforme del citocromo P450 (CYP450). Levacetilleucina non ha un potenziale di induzione dell'attività degli enzimi CYP450.

In vitro, levacetilleucina ha inibito i trasportatori di efflusso P-glicoproteina (P-gp), proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) o pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) (vedere paragrafo 4.5).

Levacetilleucina è un substrato e un inibitore *in vitro* del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1, *Organic Anion Transporter 1*) e 3 (OAT3). La probabilità di interazioni farmacologiche significative dal punto di vista clinico è considerata bassa.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti a dosi fino a 1 000 mg/kg/die (da 1,5 a 2,3 volte l'esposizione umana). Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale, levacetilleucina non ha indotto effetti avversi sullo sviluppo a dosi fino a 1 000 mg/kg/die nei ratti (2,0 volte l'esposizione umana). Nei conigli sono state osservate malformazioni esterne e scheletriche a una dose di 1 250 mg/kg/die (7,1 volte l'esposizione umana) con un livello di assenza di effetti avversi osservati pari a 675 mg/kg/die (4,9 volte l'esposizione umana). Non sono stati osservati effetti avversi in uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti a dosi fino a 1 000 mg/kg/die.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità. Il rischio cancerogeno non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Isomalto (E953)

Ipromellosa

Aroma di fragola [contiene propilene glicole (E1520)]

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Aqneursa è fornito in bustine monodose in alluminio/polietilene su supporto di carta.

Confezioni:

- 28 bustine monodose
- confezione multipla contenente 112 (4 confezioni da 28) bustine monodose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'aspetto di Aqneursa dopo la ricostituzione è una sospensione acquosa, fluida, omogenea, bianca, torbida di particelle fini senza agglomerazione.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione attraverso sondino gastrostomico (di almeno 18 French)

- L'alimentazione enterale deve essere interrotta se il paziente è in alimentazione continua.
- Prelevare almeno 20 mL di acqua in una siringa con punta per catetere e risciacquare il sondino per evitare interazioni tra l'alimentazione enterale e Aqneursa.
- Aspirare l'intera sospensione con la dose richiesta preparata conformemente al paragrafo 4.2 nella siringa con punta per catetere.
- Introdurre immediatamente (entro 30 minuti) la sospensione nel sondino gastrostomico, applicando una pressione costante.
- Riempire nuovamente la siringa con punta per catetere con almeno 20 mL di acqua e risciacquare il sondino.
- All'occorrenza, riavviare l'alimentazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

L'RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA contenente 28 bustine

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina
levacetilleucina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1 g di levacetilleucina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomalto e propilene glicole. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale
28 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1928/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON RIQUADRO BLU)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina
levacetilleucina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1 g di levacetilleucina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomalto e propilene glicole. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale
Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1928/002 112 (4 confezioni da 28) bustine

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA RIQUADRO BLU)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina
levacetilleucina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1 g di levacetilleucina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomalto e propilene glicole. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale

28 bustine. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**BUSTINA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina
levacetilleucina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1 g di levacetilleucina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomalto e propilene glicole. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale
1 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Aqneursa 1 g granulato per sospensione orale in bustina levacetilleucina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aqneursa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aqneursa
3. Come prendere Aqneursa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aqneursa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aqneursa e a cosa serve

Aqneursa contiene il principio attivo levacetilleucina, un amminoacido modificato.

Aqneursa è usato negli **adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari ad almeno 20 kg** per il trattamento dei sintomi neurologici della malattia di **Niemann-Pick di tipo C**

- in associazione a miglustat, un altro medicinale per la malattia di Niemann-Pick di tipo C, oppure
- da solo se miglustat non è tollerato.

Nei pazienti con questa malattia ereditaria, determinate modificazioni di certi geni alterano la funzione dei lisosomi (piccole sacche all'interno delle cellule dell'organismo che digeriscono grandi molecole, come i grassi). La loro alterazione provoca un aumento della quantità di lipidi, colesterolo e altri grassi immagazzinati nelle cellule, che l'organismo non è in grado di scomporre. Ciò comporta la progressiva perdita di cellule nervose con sintomi che includono problemi di coordinazione dei movimenti, borbottamento, difficoltà a deglutire e tremore incontrollabile. Levacetilleucina migliora la funzione dei lisosomi, riducendo così la quantità di grassi e colesterolo nelle cellule.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Aqneursa

Non prenda Aqneursa

- se è allergico a levacetilleucina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Questo medicinale può causare reazioni allergiche, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi. Interrompa il trattamento con Aqneursa e si rivolga immediatamente al medico se ha reazioni allergiche dopo l'assunzione di questo medicinale. Tra i sintomi vi sono:

- difficoltà respiratorie
- gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua
- eruzione pruriginosa in una parte o su tutto il corpo

Altri medicinali e Aqneursa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Aqneursa può interferire con l'azione di altri medicinali o aumentare la probabilità dei loro effetti indesiderati. In particolare, informi il medico, specialmente se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- digossina: per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e del battito cardiaco irregolare
- dabigatran: per inibire la coagulazione del sangue
- loperamide: per il trattamento della diarrea
- irinotecan, doxorubicina, vinblastina, paclitaxel, seliclib: per il trattamento del cancro
- fexofenadina: per il trattamento dei sintomi di un'allergia
- chinidina: per il trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco
- talinololo: per abbassare la pressione sanguigna
- sulfasalazina: per il trattamento dell'infiammazione grave dell'intestino e dell'infiammazione articolare reumatica
- rosuvastatina: per abbassare i livelli elevati di colesterolo

Altri medicinali possono interferire con l'azione di Aqneursa. In particolare, informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- N-acetil-DL-leucina, N-acetil-D-leucina: per il trattamento delle vertigini acute

Bambini e adolescenti

Aqneursa non è raccomandato per i bambini di età inferiore a 6 anni o di peso inferiore a 20 kg.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza**

Aqneursa non è raccomandato durante la gravidanza.

- **Donne in età fertile**

Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Aqneursa.

- **Allattamento**

Non è noto se levacetilleucina passi nel latte materno. Questo medicinale può nuocere al lattante.

Se sta allattando al seno, Lei e il medico dovreste decidere se proseguire l'allattamento con latte materno o la terapia con Aqneursa. La decisione terrà conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici di Aqneursa per la madre in allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Aqneursa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Aqneursa contiene isomalto e propilene glicole

Ogni bustina contiene 642,2 mg di isomalto. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,153 mg di propilene glicole per bustina.

3. Come prendere Aqneursa

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo del paziente in chilogrammi e viene assunta come segue:

Peso corporeo del paziente	Dose mattutina	Dose pomeridiana	Dose serale
Da 20 a 24 kg	1 bustina	Nessuna dose	1 bustina
Da 25 a 34 kg	1 bustina	1 bustina	1 bustina
35 kg o più	2 bustine	1 bustina	1 bustina

Modo d'uso

Evitare l'assunzione di cibo e bevande 30 minuti prima e 2 ore dopo la somministrazione.

- **Uso orale con liquido**

- Versare il contenuto di una bustina in 40 mL (3 cucchiaini) di acqua. Mescolare fino a miscelare completamente. Non usare liquidi caldi.
- Bere tutta la miscela immediatamente dopo la preparazione (entro 30 minuti).
- Se il medicinale non viene assunto entro 30 minuti dalla preparazione, mescolare nuovamente prima di bere.
- Dopo aver bevuto, può rimanere una piccola quantità di miscela; in questo caso, non effettuare alcun risciacquo aggiuntivo.
- Ripetere tutti i passaggi se è necessaria una seconda bustina.

- **Uso attraverso sondino gastrostomico**

Aqneursa può essere somministrato anche attraverso un sondino (di almeno 18 French) inserito nello stomaco attraverso la parete addominale:

- interrompere l'alimentazione attraverso il sondino (in caso di alimentazione continua)
- prelevare almeno 20 mL di acqua in una siringa con punta per catetere e risciacquare il sondino per evitare interazioni tra l'alimentazione e Aqneursa
- svuotare il contenuto di una bustina in 40 mL di acqua
- miscelare fino a che tutto il granulato sia distribuito uniformemente nel liquido
- prelevare l'intera miscela nella siringa con punta per catetere
- introdurre immediatamente la miscela nel sondino gastrostomico (entro 30 minuti) applicando una pressione costante. Non conservare la miscela per un uso successivo
- se è necessaria una seconda bustina, ripetere i passaggi sopra elencati iniziando con lo svuotamento della bustina
- riempire nuovamente la siringa con punta per catetere con almeno 20 mL di acqua e risciacquare il sondino gastrostomico
- all'occorrenza, riavviare l'alimentazione.

Se prende più Aqneursa di quanto deve

In tal caso, informi il medico o il farmacista.

Si raccomanda un trattamento sintomatico.

Se dimentica di prendere Aqneursa

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Continui con la dose successiva come programmato.

Se interrompe il trattamento con Aqneursa

Non interrompa il trattamento senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con la seguente frequenza:

Comune, può interessare fino a 1 persona su 10

- flatulenza

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aqneursa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina, sulla scatola e/o sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aqneursa

- Il principio attivo è levacetilleucina. Una bustina monodose contiene 1 g di levacetilleucina.
- Gli altri eccipienti sono isomalto (E953), ipromellosa, aroma di fragola (contiene propilene glicole (E1520)). Vedere paragrafo 2 "Aqneursa contiene isomalto e propilene glicole".

Descrizione dell'aspetto di Aqneursa e contenuto della confezione

Aqneursa granulato per sospensione orale è costituito da un granulato di colore da bianco a biancastro, aromatizzato alla fragola.

Aqneursa è fornito in bustine monodose in alluminio/polietilene su supporto di carta e confezionato in una scatola di cartone.

Confezioni:

- 28 bustine monodose
- confezione multipla contenente 112 (4 confezioni da 28) bustine monodose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

Produttore

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.