

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 1 g levacetylleucine.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elk sachet bevat 642,2 mg isomalt en 0,153 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit granulaat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Aqneursa is geïndiceerd voor de behandeling van neurologische manifestaties van de ziekte van Niemann-Pick type C (NPC), hetzij in combinatie met miglustat of als monotherapie bij patiënten die miglustat niet verdragen, bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 20 kg*  
De aanbevolen dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt in kilogram volgens Tabel 1. Voedsel en drank moeten 0,5 uur voor en 2 uur na toediening worden vermeden (zie rubriek 5.2).

**Tabel 1: Aanbevolen dosis**

| Lichaamsgewicht van de patiënt | Ochtenddos         | Middagdos         | Avonddos          |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 20 tot 24 kg                   | 1 g<br>(1 sachet)  | Geen dos          | 1 g<br>(1 sachet) |
| 25 tot 34 kg                   | 1 g<br>(1 sachet)  | 1 g<br>(1 sachet) | 1 g<br>(1 sachet) |
| 35 kg of meer                  | 2 g<br>(2 sachets) | 1 g<br>(1 sachet) | 1 g<br>(1 sachet) |

Als een dosis wordt gemist, moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis volgens plan worden ingenomen.

*Pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar of met een gewicht lager dan 20 kg*

De veiligheid en werkzaamheid van Aqneursa bij kinderen jonger dan 6 jaar of met een gewicht lager dan 20 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

##### *Oraal gebruik met vloeistof*

De inhoud van één sachet dient in 40 ml (3 eetlepels) water te worden gegoten en geroerd totdat het volledig is gedispergeerd. Het gebruik van hete vloeistof wordt afgeraden. De volledige suspensie dient onmiddellijk na bereiding te worden gedronken (binnen 30 minuten). Als de suspensie niet onmiddellijk wordt gedronken, dient deze vóór inname opnieuw te worden geroerd. Er kan een zichtbare hoeveelheid restsuspensie overblijven nadat de suspensie is geconsumeerd; in dit geval hoeft niet meer te worden gespoeld.

Als een tweede sachet nodig is, moeten alle stappen worden herhaald.

##### *Toediening via gastrostomiesonde*

Aqneursa kan worden toegediend via een gastrostomiesonde (Frans formaat 18 of groter). De inhoud van één sachet dient te worden gelegeerd in een container met 40 ml water en te worden gemengd tot al het granulaat is gedispergeerd. Daarna moet de suspensie worden opgetrokken in een injectiespuit met katheterpunt. De inhoud van de injectiespuit wordt in de gastrostomiesonde gebracht door constante druk uit te oefenen. Daarna wordt de doseerspuit opnieuw gevuld met water en wordt de sonde gespoeld met ten minste 20 ml water. De suspensie moet onmiddellijk worden gebruikt (binnen 30 minuten).

Zie rubriek 6.6 “Nadere informatie over toediening via gastrostomiesonde”.

#### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Anafylaxie en overgevoeligheidsreacties

Hoewel tijdens de klinische studies bij geen van de patiënten een anafylactische of overgevoeligheidsreactie is opgetreden, kunnen na toediening van levacetylleucine anafylactische en overgevoeligheidsreacties optreden. Als dergelijke reacties optreden, is onmiddellijke stopzetting van Aqneursa en toediening van de noodzakelijke noodbehandeling vereist.

##### Hulpstoffen

Elk sachet bevat 642,2 mg isomalt. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 0,153 mg propyleenglycol per sachet.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

##### Interacties met levacetylleucine

In farmacologische studies is een interactie van levacetylleucine (N-acetyl-L-leucine) met N-acetyl-DL-leucine en N-acetyl-D-leucine vastgesteld, waaruit blijkt dat N-acetyl-D-leucine kan concurreren

met levacetylleucine voor opname door de monocarboxylaattransporters. Gelijktijdig gebruik van levacetylleucine met N-acetyl-DL-leucine en N-acetyl-D-leucine dient te worden vermeden.

#### Interacties met substraten van de transporters P-gp, BCRP of BSEP

Levacetylleucine kan een remmer zijn van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) of galzoutexportpomp (BSEP) (zie rubriek 5.2). De relevantie voor mensen is onzeker. Een mogelijke interactie van levacetylleucine met andere geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp (bijvoorbeeld digoxine, dabigatran, loperamide, irinotecan, doxorubicine, vinblastine, paclitaxel, fexofenadine, seliciclib, kinidine, talinolol), BCRP (bijvoorbeeld sulfasalazine, rosuvastatine) of BSEP kan niet worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levacetylleucine samen met BSEP-substraten wordt toegediend.

Het potentiële remmende effect van levacetylleucine op transporteiwitten voor multigeneesmiddel- en toxine-extrusie (*multidrug and toxin extrusion*, MATE-transporters) is niet bekend. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig toedienen van levacetylleucine met substraten van MATE-transporters.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van levacetylleucine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Aqneursa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of levacetylleucine of metabolieten van levacetylleucine in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen en zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet een beslissing worden genomen over eventuele stopzetting van de borstvoeding dan wel stopzetting/onthouding van de behandeling met Aqneursa, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van levacetylleucine op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierproeven wijzen niet op effecten van levacetylleucine op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Aqneursa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8. Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking, met een frequentie van 1,2 %, is flatulentie.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de placebogecontroleerde, gerandomiseerde, klinische crossover-studie en de open-labelstudie met geblindeerde beoordelaar, inclusief uitbreidingsfase, onder patiënten met NPC zijn gebaseerd op in totaal 84 patiënten met een mediane behandelingsduur van 86 dagen.

Binnen de systeem/orgaanklassen worden de bijwerkingen ingedeeld in de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ); zeer zelden ( $<1/10\,000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met Niemann-Pick type C die met levacetylleucine worden behandeld**

| Systeem/orgaanklasse       | Frequentie | Bijwerking  |
|----------------------------|------------|-------------|
| Maagdarmsstelselaandoening | Vaak       | Flatulentie |

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9. Overdosering**

In geval van overdosering wordt een symptomatische behandeling aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor het centrale zenuwstelsel, ATC-code: N07XX27.

#### Farmacodynamische effecten

Aqneursa bevat levacetylleucine, een stof die zich richt op onderliggende processen van neurologische stoornissen. Uit niet-klinische studies is gebleken dat levacetylleucine het energiemetabolisme corrigeert, onder meer door de productie van adenosinetrifosfaat te verbeteren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van levacetylleucine voor de behandeling van NPC werden onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, crossover-studie in twee perioden waarin de werkzaamheid van levacetylleucine bij NPC-patiënten werd beoordeeld. Om voor de studie in aanmerking te komen, moesten de patiënten 4 jaar of ouder zijn met een bevestigde diagnose van NPC en een baseline SARA-score van 7 tot 34 punten, en mochten zij geen andere onderzoekstherapieën krijgen; patiënten mochten wel worden behandeld met miglustat.

De patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1-verhouding om gedurende 12 weken levacetylleucine of placebo te krijgen in periode I. In periode II stapten patiënten over op het andere middel (levacetylleucine of placebo) gedurende 12 weken. Patiënten van  $\geq 13$  jaar kregen 4 g/dag (verspreid over een ochtenddosering van 2 g, middagdosering van 1 g en avonddosering van 1 g). De dosing levacetylleucine bij kinderen jonger dan 13 jaar was gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2).

In totaal werden 60 patiënten gerandomiseerd en behandeld, en 59 patiënten (98 %) voltooiden beide behandelingsperioden met levacetylleucine en placebo.

Van de 60 gerandomiseerde patiënten (37 volwassenen en 23 pediatrische patiënten) waren er 27 vrouwelijk en 33 mannelijk. De mediane leeftijd bij aanvang van de behandeling was 25 jaar (bereik: 5 tot 67 jaar). 90 % van de patiënten was wit, 3 % Aziatisch en 7 % behoorde tot een andere etnische achtergrond. In totaal kregen 51 (85 %) patiënten een behandeling met miglustat voorafgaand aan randomisatie en tijdens de studie.

De primaire uitkomstmaat volgde uit de meting van neurologische tekenen, symptomen en werking zoals gemeten aan de hand van de schaal voor de beoordeling en indeling van ataxie (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA).

De SARA-beoordeling werd uitgevoerd bij baseline en vervolgens aan het einde van periode I (week 12) en het einde van periode II (week 24). Behandeling met levacetylleucine wees op een statistisch significant verschil in SARA-score ten gunste van levacetylleucine ten opzichte van placebo (tabel 3).

**Tabel 3: Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten op basis van de SARA-score\***

| Effect/variabele                                        | Gemiddeld verschil (SD) | Schatting (SE) | 95 %-BI        | p-waarde** |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|------------|
| Baselinewaarde                                          | --                      | 0,95 (0,04)    | (0,86, 1,04)   | < 0,001    |
| Behandelingseffect (levacetylleucine versus placebo)    | --                      | -1,28 (0,31)   | (-1,91, -0,65) | < 0,001    |
| Totale verandering t.o.v. baseline bij levacetylleucine | -1,97 (2,43)            | --             | --             | --         |
| Totale verandering t.o.v. baseline bij placebo          | -0,60 (2,39)            | --             | --             | --         |

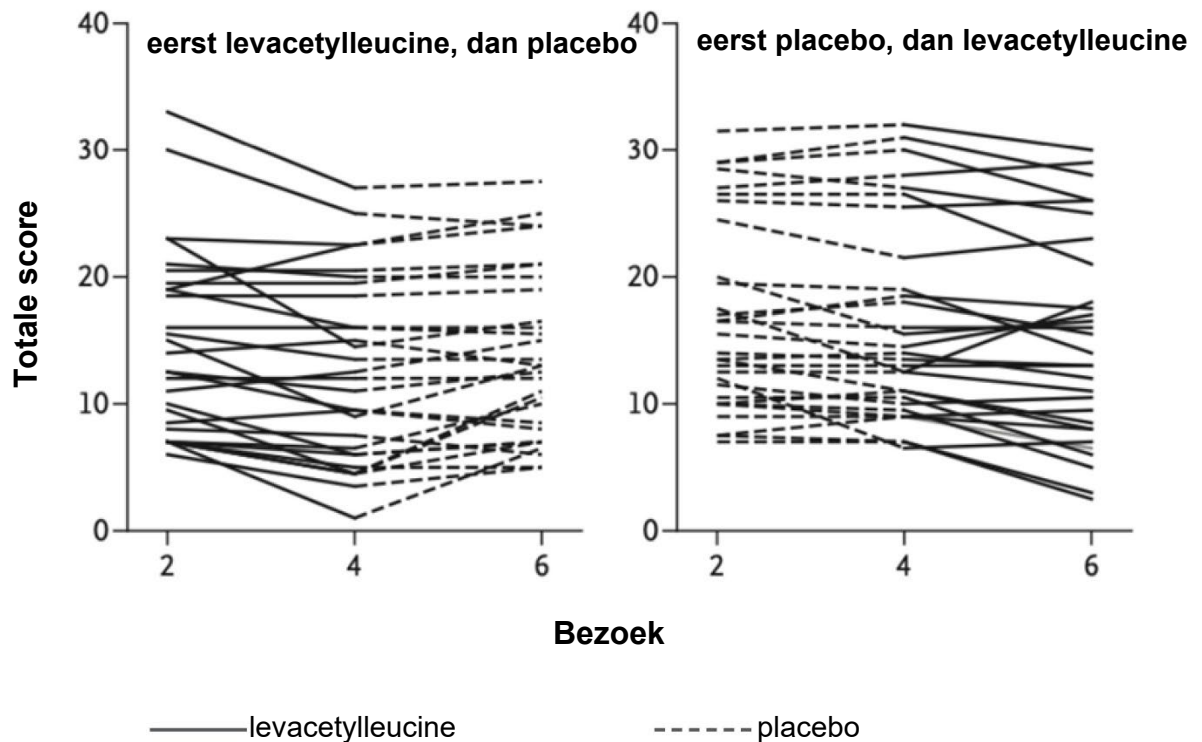
BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaardafwijking; SE = standaardfout.

\* De verandering ten opzichte van baseline werd beoordeeld aan het einde van periode I (week 12) en het einde van periode II (week 24).

\*\* Tweezijdige p-waarde.

De 30 patiënten die in periode I placebo kregen, vertoonden geen betekenisvolle verandering in de gemiddelde SARA-score (namelijk -0,60) vergeleken met de patiënten in de levacetylleucinegroep, die een aanzienlijke verandering van -1,93 vertoonden. De overige 30 patiënten die in periode I levacetylleucine kregen en in periode II placebo, ondervonden een significante verslechtering van de symptomen tijdens de behandeling met placebo, die in feite fungeerde als een uitwasperiode voor levacetylleucine (verschil in gemiddelde SARA-score tussen het einde van periode I [week 12] en het einde van periode II [week 24]: +1,55), wat wijst op een achteruitgang van de neurologische tekenen en symptomen na stopzetting van de behandeling met levacetylleucine (zie figuur 1).

In totaal gebruikten 9 patiënten (15 %) geen miglustat vóór de randomisatie en tijdens de studie. Bij deze patiënten trad ook een verandering in de gemiddelde SARA-score op bij gebruik van levacetylleucine: -2,06.



**Figuur 1. Totale SARA-scores van individuele patiënten bij baseline, aan het einde van periode I en aan het einde van periode II**

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies naar levacetylleucine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt levacetylleucine snel geabsorbeerd. Mediane tijd tot maximale concentratie ( $C_{\max}$ ),  $t_{\max}$ , is 1 uur (met een bereik van 0,5 tot 2,5 uur). De gemiddelde, dosisgenormaliseerde (per gram levacetylleucine)  $C_{\max}$  en het oppervlak onder de curve van tijdstip 0 tot 24 uur ( $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ ) waren 4 mcg/ml/g en 9 uur\*mcg/ml/g. De absolute orale biologische beschikbaarheid is niet bekend.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van voedingsmiddelen op de absorptie.

#### Distributie

Het gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) distributievolume bij steady-state ( $V_{ss}$ ) was 253 (125) l. Levacetylleucine wordt opgenomen door alomtegenwoordige monocarboxylaattransporters, waardoor levacetylleucine wordt afgegeven in alle weefsels, waaronder het centraal zenuwstelsel.

#### Eliminatie

De gemiddelde (SD) klaring is 139 (59) l/u. De geschatte halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. Er werd geen of slechts geringe accumulatie waargenomen na herhaalde toediening.

### Kenmerken bij specifieke groepen proefpersonen of patiënten

Er waren geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van levacetylleucine op basis van leeftijd (bereik: 6-67 jaar), geslacht, ras/ethniciteit of lichaamsgewicht (bereik: 20,5-98,4 kg).

#### *Nier- of leverinsufficiëntie*

Het effect van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van levacetylleucine is niet onderzocht.

### Interactie met andere geneesmiddelen

Uit studies *in vitro* is gebleken dat levacetylleucine bij therapeutische concentraties de enzymactiviteit van CYP450-isoformen (cytochroom P450) niet significant remt. Levacetylleucine heeft geen inductiepotentieel voor CYP450-enzymen.

*In vitro* remde levacetylleucine de effluxtransporters P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) of galzoutexportpomp (BSEP) (zie rubriek 4.5).

Levacetylleucine is een substraat en een *in vitro*-remmer van de organischeanionentransporters OAT1 en OAT3. De kans op klinisch betekenisvolle geneesmiddelinteracties wordt als laag beschouwd.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening en genotoxiciteit.

Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten in doses tot 1 000 mg/kg/dag (1,5- tot 2,3-voudige blootstelling ten opzichte van de mens). In embryofetale-ontwikkelingsstudies heeft levacetylleucine bij doses van maximaal 1 000 mg/kg/dag bij ratten (2,0-voudige blootstelling ten opzichte van de mens) geen schadelijke effecten op de ontwikkeling veroorzaakt. Bij konijnen werden uitwendige en skeletmisvormingen waargenomen bij een dosis van 1 250 mg/kg/dag (7,1-voudige blootstelling ten opzichte van de mens), met een niveau zonder waargenomen schadelijke effecten van 675 mg/kg/dag (4,9-voudige blootstelling ten opzichte van de mens). Er werden geen bijwerkingen waargenomen in een studie naar pre- en postnatale ontwikkelingen bij ratten in doses tot 1 000 mg/kg/dag.

### Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd. Het carcinogene risico is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Isomalt (E953)  
Hypromellose  
Aardbeiensmaakstof (bevat propyleenglycol (E1520))

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Aqneursa wordt geleverd in sachets van aluminium/polyethyleen met papieren achterkant voor een enkelvoudige dosis.

Verpakkingsgrootten:

- 28 sachets met enkelvoudige dosis
- multipack met 112 sachets met enkelvoudige dosis (4 verpakkingen met 28 sachets)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het uiterlijk van Aqneursa na reconstitutie is een waterige, vloeibare, homogene, witte, troebele suspensie van fijne deeltjes zonder agglomeratie.

Nadere informatie over toediening via gastrostomiesonde (Frans formaat 18 of groter)

- De enterale voeding moet worden stopgezet als de patiënt continu wordt gevoed.
- Trek ten minste 20 ml water op in een injectiespuit met katheterpunt en spoel de sonde door om interacties tussen enterale voeding en Aqneursa te voorkomen.
- De volledige suspensie met de vereiste dosis bereid overeenkomstig rubriek 4.2 moet in de injectiespuit met katheterpunt worden gezogen.
- De suspensie moet onmiddellijk (binnen 30 minuten) in de gastrostomiesonde worden toegediend door constante druk toe te passen.
- De injectiespuit met katheterpunt moet opnieuw worden gevuld met ten minste 20 ml water en de sonde moet worden gespoeld.
- De voeding kan indien nodig worden hervat.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS met 28 sachets**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet  
levacetylleucine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 1 g levacetylleucine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat isomalt en propyleenglycol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie  
28 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1928/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Aqneursa

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****MULTIPACKDOOS (MET BLAUWE DOOS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet  
levacetylleucine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 1 g levacetylleucine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat isomalt en propyleenglycol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie

Multipack: 112 sachets (4 verpakkingen met 28 sachets)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1928/002      112 sachets (4 verpakkingen met 28 sachets)

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Aqneursa

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENDOOS VAN MULTIPACK (ZONDER BLAUWE DOOS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet  
levacetylleucine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 1 g levacetylleucine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat isomalt en propyleenglycol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie

28 sachets. Onderdeel van een multipack, mag niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Aqneursa

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet  
levacetylleucine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 1 g levacetylleucine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat isomalt en propyleenglycol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie  
1 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Aqneursa 1 g granulaat voor orale suspensie in sachet** levacetylleucine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Aqneursa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Aqneursa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Aqneursa bevat de werkzame stof levacetylleucine, een bewerkte vorm van een aminozuur.

Aqneursa wordt gebruikt bij **volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder die minstens 20 kilo wegen** voor de behandeling van klachten aan het zenuwstelsel door de **ziekte van Niemann-Pick type C**.

- Het kan worden gecombineerd met miglustat, een ander geneesmiddel tegen de ziekte van Niemann-Pick type C.
- Het kan ook alleen worden gebruikt als de patiënt niet tegen miglustat kan.

Bij patiënten met deze erfelijke ziekte zorgen veranderingen in bepaalde genen ervoor dat lysosomen niet goed werken. Lysosomen zijn kleine zakjes in de cellen van het lichaam die grote moleculen, zoals vetten, verteren. Daardoor hopen lipiden, cholesterol en andere vetten zich op in de cellen. Het lichaam kan die niet meer afbreken. Hierdoor gaan steeds meer zenuwcellen verloren. Dit geeft klachten zoals minder controle over uw bewegingen, onduidelijk spreken, niet goed kunnen slikken en niet kunnen stoppen met beven. Levacetylleucine zorgt ervoor dat de lysosomen beter werken. Hierdoor komen er minder vetten en cholesterol in de cellen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor levacetylleucine of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Dit geneesmiddel kan allergische reacties veroorzaken, waaronder plotselinge en erge allergische reacties. Gebruik Aqneursa niet meer en neem meteen contact op met een arts als u allergische reacties krijgt nadat u Aqneursa heeft genomen. U kunt bijvoorbeeld de volgende klachten krijgen:

- moeilijk kunnen ademen,
- opgezwollen gezicht, lippen, keel of tong,

- jeukende huiduitslag op een deel van het lichaam of over het hele lichaam.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Aqneursa nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Aqneursa kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden of de kans groter maken dat u bijwerkingen krijgt. Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- digoxine: tegen een zwak hart en een onregelmatige hartslag,
- dabigatran: tegen bloedpropjes,
- loperamide: tegen diarree,
- irinotecan, doxorubicine, vinblastine, paclitaxel, seliciclib: voor de behandeling van kanker,
- fexofenadine: tegen allergische klachten,
- kinidine: voor de behandeling van hartritmestoornissen,
- talinolol: om de bloeddruk te verlagen,
- sulfasalazine: tegen erge darmontsteking en reumatische gewrichtsontsteking,
- rosuvastatine: om een te hoog cholesterol te verlagen.

Andere geneesmiddelen kunnen ook van invloed zijn op de werking van Aqneursa. Vertel het uw arts vooral als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- N-acetyl-DL-leucine, N-acetyl-D-leucine: tegen plotselinge draaiduizeligheid.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen die jonger zijn dan 6 jaar of minder dan 20 kilo wegen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap**  
Aqneursa wordt niet geadviseerd tijdens de zwangerschap.
- **Vrouwen die zwanger kunnen worden**  
Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, wordt aangeraden een betrouwbaar voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens de behandeling met Aqneursa.
- **Borstvoeding**  
Het is niet bekend of levacetylleucine in de moedermelk terechtkomt. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw baby als u borstvoeding geeft.  
Als u borstvoeding geeft, moet u samen met uw arts kiezen tussen borstvoeding geven en behandeld worden met Aqneursa. Hierbij wordt gekeken naar de voordelen van borstvoeding voor uw baby en de voordelen van behandeling met Aqneursa voor uzelf.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Aqneursa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op hoe goed u kunt rijden en machines bedienen.

### **Aqneursa bevat isomalt en propyleenglycol**

Elk sachet bevat 642,2 mg isomalt. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet goed kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit geneesmiddel bevat 0,153 mg propyleenglycol per sachet.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt in kilogram en wordt als volgt berekend:

| Lichaamsgewicht van de patiënt | Ochtenddos | Middagdos | Avonddos |
|--------------------------------|------------|-----------|----------|
| 20 tot 24 kg                   | 1 sachet   | Geen dos  | 1 sachet |
| 25 tot 34 kg                   | 1 sachet   | 1 sachet  | 1 sachet |
| 35 kg of meer                  | 2 sachets  | 1 sachet  | 1 sachet |

#### Gebruiksaanwijzing

U mag 30 minuten voor en 2 uur na inname van dit middel niet eten of drinken.

- **Inname via de mond met een vloeistof**
  - Doe de inhoud van één zakje in 40 ml (3 eetlepels) water. Roer tot het middel volledig is vermengd. Gebruik geen hete vloeistof.
  - Drink het hele mengsel meteen op wanneer het klaar is (binnen 30 minuten).
  - Als u het geneesmiddel niet binnen 30 minuten inneemt, roer het dan opnieuw voordat u het opdrinkt.
  - Nadat u het middel heeft opgedronken kan er een klein beetje mengsel overblijven. U hoeft het dan niet nog een keer te spoelen.
  - Herhaal alle stappen als u nog een tweede sachet moet innemen.
- **Gebruik via een maagsonde**

Aqneursa kan ook worden toegediend via een slangetje dat door de buik naar de maag gaat (Franse maat 18 of groter):

  - Stop de sondevoeding (als u de voeding de hele dag door krijgt).
  - Trek minimaal 20 ml water op in een injectiespuit met katheterpunt en spoel de sonde door om interacties tussen de voeding en Aqneursa te voorkomen.
  - Doe de inhoud van 1 sachet in 40 ml water.
  - Meng tot dat al het granulaat gelijk in de vloeistof is verdeeld.
  - Trek het hele mengsel op in de injectiespuit met katheterpunt.
  - Dien het mengsel meteen (binnen 30 minuten) toe in de maagsonde door constante druk uit te oefenen. Bewaar het mengsel niet voor later gebruik.
  - Herhaal de hierboven vermelde stappen. Begin met het uitstrooien van het sachet als u een tweede sachet nodig heeft.
  - Vul de injectiespuit met katheterpunt opnieuw met minimaal 20 ml water en spoel de maagsonde.
  - Begin weer met de voeding als dat nodig is.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Breng uw arts of apotheker hiervan op de hoogte.  
Behandeling van de klachten wordt geadviseerd.

#### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende dosis volgens de planning.

#### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop de behandeling niet zonder toestemming van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequentie:

**Vaak** (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- winderigheid (flatulentie).

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het sachet, de doos en/of het etiket na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

#### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

##### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is levacetylleucine. Eén sachet voor eenmalig gebruik bevat 1 gram levacetylleucine.
- De andere hulpstoffen zijn isomalt (E953), hypromellose, aardbeiensmaakstof (bevat propyleenglycol (E1520)). Zie rubriek 2, “Aqneursa bevat isomalt en propyleenglycol”.

##### **Hoe ziet Aqneursa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Aqneursagranulaat voor orale suspensie heeft de vorm van witte tot gebroken witte korrels met aardbeiensmaak.

Aqneursa wordt geleverd in sachets voor eenmalig gebruik van aluminium/polyethyleen met een papieren achterkant. De sachets zijn verpakt in een doos.

##### Verpakkingsgrootten:

- 28 sachets met enkelvoudige dosis
- multipack met 112 sachets met enkelvoudige dosis (4 verpakkingen met 28 sachets)

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

IntraBio Ireland Ltd  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
Ierland

**Fabrikant**

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

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.