

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 1 g lewacetyloleucyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 642,2 mg izomaltu i 0,153 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Granulat o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aqneursa jest wskazany do stosowania w leczeniu objawów neurologicznych choroby Niemann-Picka typu C (NPC), w skojarzeniu z miglustatem albo w monoterapii, jeśli pacjent nie toleruje miglustatu, u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała co najmniej 20 kg.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała co najmniej 20 kg

Zalecana dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta wyrażonej w kg, zgodnie z tabelą 1. Należy unikać jedzenia i picia na 0,5 godziny przed podaniem i 2 godziny po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Zalecana dawka

Masa ciała pacjenta	Dawka poranna	Dawka popołudniowa	Dawka wieczorna
20–24 kg	1 g (1 saszetka)	—	1 g (1 saszetka)
25–34 kg	1 g (1 saszetka)	1 g (1 saszetka)	1 g (1 saszetka)
od 35 kg	2 g (2 saszetki)	1 g (1 saszetka)	1 g (1 saszetka)

W przypadku pominięcia dawki należy ją opuścić, a kolejną dawkę przyjąć zgodnie z planem.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aqneursa u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Stosowanie doustne z płynem

Zawartość jednej saszetki należy wsypać do 40 ml (3 łyżek stołowych) wody i zamieszać do całkowitego rozproszenia. Nie zaleca się stosowania gorących płynów. Całą zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (w ciągu 30 minut). Jeśli zawiesina nie zostanie wypita od razu, przed połknięciem należy ją ponownie wymieszać. Po spożyciu w naczyniu mogą pozostać widoczne resztki zawiesiny; w takim przypadku nie należy przeprowadzać dodatkowego płukania.

Jeśli potrzebna jest druga saszetka, należy powtórzyć wszystkie powyższe kroki.

Podawanie przez zgłębnik gastrostomijny

Produkt leczniczy Aqneursa może być podawany przez zgłębnik gastrostomijny (18 Fr lub większy). Zawartość jednej saszetki należy wsypać do pojemnika zawierającego 40 ml wody i wymieszać aż do rozproszenia wszystkich granulek. Następnie zawiesinę należy pobrać do strzykawki cewnikowej. Zawartość strzykawki wprowadza się do zgłębnika gastrostomijnego przy zastosowaniu jednostajnego nacisku. Następnie strzykawkę ponownie napełnia się wodą, aby przepłukać zgłębnik za pomocą co najmniej 20 ml wody. Zawiesinę należy zużyć niezwłocznie (w ciągu 30 minut).

Patrz punkt 6.6 „Więcej informacji na temat podawania przez zgłębnik gastrostomijny”.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości

Chociaż podczas badań klinicznych nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji anafilaktycznej ani reakcji nadwrażliwości, takie reakcje mogą wystąpić po podaniu lewacetyloleucyny. W razie wystąpienia takiej reakcji należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Aqneursa i wdrożyć niezbędne leczenie ratunkowe.

Substancje pomocnicze

Każda saszetka zawiera 642,2 mg izomaltu. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Każda saszetka produktu leczniczego zawiera 0,153 mg glikolu propylenowego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje z lewacetyloleucyną

W badaniach farmakologicznych stwierdzono interakcję lewacetyloleucyny (N-acetylo-L-leucyny) z N-acetylo-DL-leucyną i N-acetylo-D-leucyną, co sugeruje, że N-acetylo-D-leucyna może konkurować

z lewacetyloleucyną o wychwyt przez transportery monokarboksylianowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania lewacetyloleucyny oraz N-acetylo-DL-leucyny i N-acetylo-D-leucyny.

Interakcje z substratami transporterów P-gp, BCRP lub BSEP

Lewacetyloleucyna może być inhibitorem glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i pompy eksportu soli żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP) (patrz punkt 5.2). Znaczenie tego faktu dla organizmu ludzkiego jest niepewne. Nie można wykluczyć potencjalnej interakcji lewacetyloleucyny z innymi produktami leczniczymi, które są substratami dla P-gp (np. digoksyna, dabigatran, loperamid, irynotekan, doksorubicyna, winblastyna, paklitaksel, feksofenadyna, selicyklib, chinidyna, talinolol), BCRP (np. sulfasalazyna, rozuwastatyna) lub BSEP.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania lewacetyloleucyny z substratami BSEP.

Potencjalnie hamujący wpływ lewacetyloleucyny na białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) jest nieznany, dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania lewacetyloleucyny z substratami transporterów MATE.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lewacetyloleucyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Aqneursa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lewacetyloleucyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Aqneursa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu lewacetyloleucyny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wskazują, że lewacetyloleucyna nie wpływa na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aqneursa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym z częstością 1,2%, są wzdęcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z NPC podczas randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonego w układzie naprzemiennym oraz prowadzonego metodą otwartej próby badania z zaślepieniem osób oceniających z fazą kontynuacyjną zebrano od łącznie 84 pacjentów, z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 86 dni.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według następujących kategorii częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych lewacetyloleucyną

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze działające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX27.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Aqneursa zawiera lewacetyloleucynę, która oddziałuje na procesy leżące u podstaw zaburzeń neurologicznych. W badaniach nieklinicznych wykazano, że lewacetyloleucyna koryguje metabolizm energetyczny, w tym poprawia produkcję adenozyntrifosforanu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewacetyloleucyny w leczeniu NPC były przedmiotem randomizowanego, 2-okresowego badania prowadzonego w układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które oceniało skuteczność lewacetyloleucyny u pacjentów z NPC. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku od 4 lat z potwierdzonym rozpoznaniem NPC i wyjściowym wynikiem w skali SARA wynoszącym 7–34 punkty, nieotrzymujący innych terapii eksperymentalnych; dopuszczano pacjentów przyjmujących miglustat.

W okresie I pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej albo lewacetyloleucynę, albo placebo przez 12 tygodni. W okresie II grupom zamieniano leczenie (lewacetyloleucynę albo placebo) na kolejne 12 tygodni. Pacjenci w wieku ≥ 13 lat otrzymywali dawkę 4 g/dobę (2 g rano, 1 g po południu oraz 1 g wieczorem). Dawka lewacetyloleucyny u dzieci w wieku poniżej 13 lat zależała od masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Randomizacji i leczeniu poddano łącznie 60 pacjentów, z czego 59 (98%) ukończyło oba okresy leczenia lewacetyloleucyną i placebo.

Wśród 60 zrandomizowanych pacjentów (37 dorosłych i 23 pediatrycznych) znalazło się 27 kobiet i 33 mężczyzn. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 25 lat (zakres: 5–67 lat). Wśród pacjentów 90% stanowiły osoby rasy białej, 3% — azjatyckiej, a 7% — innej. Łącznie 51 (85%) pacjentów otrzymywało leczenie miglustatem przed randomizacją i w trakcie badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był pomiar neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz sprawności na podstawie skali oceny i weryfikacji ataksji (ang. *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA).

Ocenę w skali SARA przeprowadzano w punkcie wyjściowym, a następnie pod koniec okresu I (tydzień 12) i pod koniec okresu II (tydzień 24). Pod względem wyniku w skali SARA leczenie lewacetyloleucyną wykazało statystycznie istotną różnicę na korzyść lewacetyloleucyny w porównaniu z placebo (tabela 3).

Tabela 3. Podsumowanie wyników skuteczności w skali oceny i weryfikacji ataksji (SARA)*

Parametr/zmienna	Średnia różnica (SD)	Wartość szacunkowa (SE)	95-proc. CI	Wartość p**
Wartość wyjściowa	--	0,95 (0,04)	(0,86; 1,04)	< 0,001
Efekt leczenia (lewacetyloleucyna wobec placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91; -0,65)	< 0,001
Całkowita zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym — lewacetyloleucyna	-1,97 (2,43)	--	--	--
Całkowita zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym — placebo	-0,60 (2,39)	--	--	--

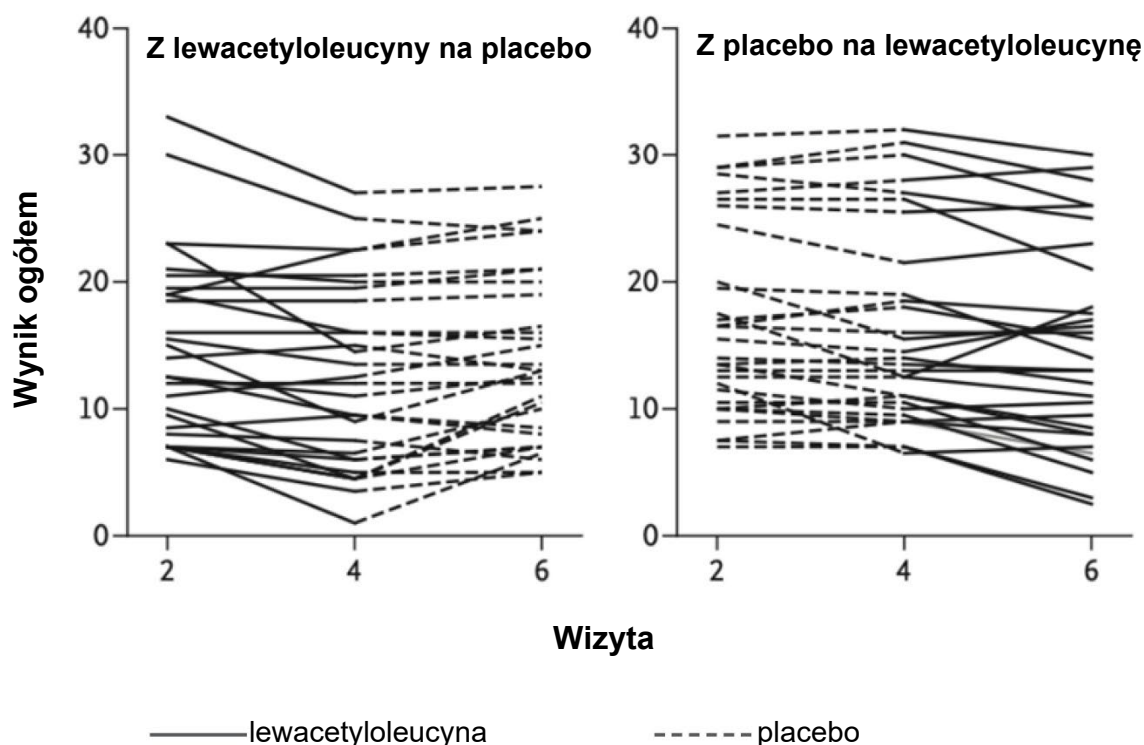
CI — przedział ufności; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy

* Zmianę w stosunku do wartości wyjściowej oceniano pod koniec okresu I (tydzień 12) oraz pod koniec okresu II (tydzień 24).

** Dwustronna wartość p

U 30 pacjentów otrzymujących placebo w okresie I nie wykazano istotnej zmiany średniego wyniku w skali SARA (-0,60), podczas gdy u pacjentów przyjmujących lewacetyloleucynę nastąpiła istotna zmiana (-1,93). U pozostałych 30 pacjentów, którzy otrzymywali lewacetyloleucynę w okresie I, a następnie placebo w okresie II, wystąpiło znaczne nasilenie objawów podczas przyjmowania placebo, które zasadniczo prowadziło do wypłukiwania lewacetyloleucyny z organizmu (różnica średniego wyniku w skali SARA między końcem okresu I [tydzień 12] a końcem okresu II [tydzień 24] wyniosła +1,55), co świadczy o pogorszeniu neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po odstawieniu lewacetyloleucyny (rycina 1).

Łącznie 9 pacjentów (15%) nie przyjmowało miglustatu przed randomizacją ani w trakcie badania. U tych pacjentów po leczeniu lewacetyloleucyną również nastąpiła zmiana średniego wyniku w skali SARA o -2,06.



Rycina 1. Wyniki w skali SARA u poszczególnych pacjentów w punkcie wyjściowym, na koniec okresu I oraz na koniec okresu II

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań lewacetyloleucyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewacetyloleucyna jest szybko wchłaniana. Mediana czasu do uzyskania stężenia maksymalnego (C_{max}), tj. t_{max} , wynosi 1 godzinę (zakres: 0,5–2,5 godziny). Średnie, znormalizowane względem dawki (na gram lewacetyloleucyny) C_{max} i pole powierzchni pod krzywą w czasie od 0 do 24 godzin ($AUC_{0-24hrs}$) wynosiły odpowiednio $4 \mu g/ml/g$ i $9 h \cdot \mu g/ml/g$. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym nie jest znana.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pokarmu na wchłanianie.

Dystrybucja

Średnia (odchylenie standardowe [SD]) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła 253 (125) l.

Lewacetyloleucyna jest wychwytywana przez powszechnie występujące transportery monokarboksylanowe, dzięki czemu jest dostarczana do wszystkich tkanek, w tym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Eliminacja

Średni (SD) klirens wynosi 139 (59) l/h. Szacowany okres półtrwania wynosi około 1 godziny. Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano akumulacji lub obserwowano tylko niewielką akumulację.

Charakterystyka w określonych grupach osób lub pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce lewacetyloleucyny w zależności od wieku (zakres: 6–67 lat), płci, rasy/pochodzenia etnicznego ani masy ciała (zakres: 20,5–98,4 kg).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek ani wątroby na farmakokinetykę lewacetyloleucyny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Badania *in vitro* wykazały, że lewacetyloleucyna w stężeniach terapeutycznych nie hamuje znacząco aktywności enzymatycznej izoform cytochromu P450 (CYP450). Lewacetyloleucyna nie wykazuje potencjału indukcyjnego wobec enzymów CYP450.

W warunkach *in vitro* lewacetyloleucyna hamuje działanie transporterów wypływu: glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (BCRP) i pompy eksportu soli żółciowych (BSEP) (patrz punkt 4.5).

Lewacetyloleucyna jest substratem i inhibitorem *in vitro* transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3. Prawdopodobieństwo klinicznie istotnych interakcji międzylekowych uważa się za niskie.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność przy dawkach do 1 000 mg/kg/dobę (1,5–2,3-krotność narażenia u człowieka). W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów lewacetyloleucyna nie wywoływała niepożądanych skutków rozwojowych przy dawkach do 1 000 mg/kg/dobę (2,0-krotność narażenia u człowieka). U królików obserwowano wady rozwojowe zewnętrzne i szkieletowe po podawaniu dawki 1 250 mg/kg/dobę (7,1-krotność narażenia u człowieka), przy czym poziom dawkowania, przy którym nie obserwowano szkodliwych zmian, wynosił 675 mg/kg/dobę (4,9-krotność narażenia u ludzi). W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów nie zaobserwowano żadnych szkodliwych skutków przy dawkach do 1 000 mg/kg/dobę.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego. Ryzyko działania rakotwórczego nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Izomalt (E953)

Hypromeloza

Smak truskawkowy (zawiera glikol propylenowy (E1520))

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Aqneursa jest dostarczany w jednodawkowych saszetkach z aluminium/polietylenu podklejonych papierem.

Wielkości opakowań:

- 28 saszetek jednodawkowych
- opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28) saszetek jednodawkowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy Aqneursa po rekonstytucji ma postać wodnej zawiesiny, płynnej, jednorodnej, białego koloru, mętnej wskutek zawartości drobnych cząstek nietworzących aglomeratów.

Więcej informacji na temat podawania przez zgłębnik gastrostomijny (18 Fr lub większy)

- Żywienie dojelitowe należy przerwać, jeśli pacjent jest karmiony w sposób ciągły.
- Do strzykawki cewnikowej należy pobrać co najmniej 20 ml wody i przepłukać zgłębnik, aby zapobiec interakcjom między preparatem dojelitowym a produktem leczniczym Aqneursa.
- Do strzykawki cewnikowej należy pobrać całą objętość zawiesiny z wymaganą dawką przygotowanej zgodnie z punktem 4.2.
- Zawiesinę należy niezwłocznie (w ciągu 30 minut) wprowadzić do zgłębnika gastrostomijnego, stosując jednostajny nacisk na tłok strzykawki.
- Strzykawkę cewnikową należy ponownie napełnić co najmniej 20 ml wody i przepłukać zgłębnik.
- Żywienie można wznowić w stosownym czasie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE zawierające 28 saszetek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce
lewacetyloleucyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1 g lewacetyloleucyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt i glikol propylenowy. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1928/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Aqneursa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce
lewacetyloleucyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1 g lewacetyloleucyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt i glikol propylenowy. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Opakowanie zbiorcze: 112 (4 opakowania po 28) saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1928/002 112 (4 opakowania po 28) saszetek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Aqneursa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce
lewacetyloleucyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1 g lewacetyloleucyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt i glikol propylenowy. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
28 saszetek. Element opakowania zbiorczego, nieprzeznaczony do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Aqneursa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce lewacetyloleucyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1 g lewacetyloleucyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt i glikol propylenowy. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
1 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Aqneursa 1 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, w saszetce lewacetyloleucyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Aqneursa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aqneursa
3. Jak przyjmować lek Aqneursa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aqneursa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aqneursa i w jakim celu się go stosuje

Lek Aqneursa zawiera substancję czynną lewacetyloleucynę, zmodyfikowaną postać aminokwasu.

Lek Aqneursa stosuje się u **dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała co najmniej 20 kg** w leczeniu objawów neurologicznych choroby **Niemanna-Picka typu C**:

- w skojarzeniu z miglustatem — innym lekiem na chorobę Niemanna-Picka typu C, lub
- w monoterapii, jeśli miglustat nie jest tolerowany.

U pacjentów z tą dziedziczną chorobą pewne konkretne zmiany w niektórych genach zaburzają funkcjonowanie lizosomów (małych pęcherzyków wewnątrz komórek organizmu, które trawią duże cząsteczki, takie jak tłuszcze). Zaburzenie to powoduje gromadzenie się w komórkach zwiększonych ilości lipidów, cholesterolu i innych tłuszczów, których organizm nie jest w stanie rozłożyć. Prowadzi to do postępującej utraty komórek nerwowych, czemu towarzyszą objawy, takie jak problemy z koordynacją ruchową, bełkotliwa mowa, trudności z przełykaniem i niekontrolowane drżenie. Lewacetyloleucyna poprawia działanie lizosomów, zmniejszając tym samym ilość tłuszczów i cholesterolu w komórkach.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aqneursa

Kiedy nie przyjmować leku Aqneursa

- jeśli pacjent ma uczulenie na lewacetyloleucynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek ten może powodować reakcje alergiczne, w tym nagłe i ciężkie reakcje alergiczne. Jeśli po przyjęciu leku Aqneursa wystąpią reakcje alergiczne, należy przerwać przyjmowanie leku Aqneursa i natychmiast skonsultować się z lekarzem. Objawy obejmują:

- problemy z oddychaniem;
- obrzęk twarzy, warg, gardła lub języka;

- swędzącą wysypkę na jednej części ciała lub na całym ciele.

Lek Aqneursa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Aqneursa może wpływać na działanie innych leków lub zwiększać prawdopodobieństwo ich działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- digoksyna — lek stosowany w leczeniu słabego serca i nieregularnego tętna;
- dabigatran — lek, który hamuje krzepnięcie krwi;
- loperamid — lek na biegunkę;
- irynotekan, doksorubicyna, winblastyna, paklitaksel, selicyklib — leki przeciwnowotworowe;
- feksofenadyna — lek na objawy alergii;
- chinidyna — lek stosowany w zaburzeniach rytmu serca;
- talinolol — lek obniżający ciśnienie krwi;
- sulfasalazyna — lek stosowany w ciężkim zapaleniu jelit i reumatycznym zapaleniu stawów;
- rozuwastatyna — lek obniżający podwyższone stężenie cholesterolu.

Inne leki mogą wpływać na działanie leku Aqneursa. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- N-acetylo-DL-leucyna, N-acetylo-D-leucyna: leki stosowane w ostrych zawrotach głowy.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Aqneursa u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
Lek Aqneursa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.
- **Kobiety w wieku rozrodczym**
Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lekiem Aqneursa.
- **Karmienie piersią**
Nie wiadomo, czy lewacetyloleucyna przenika do mleka ludzkiego. Lek może zaszkodzić karmionemu piersią niemowlęciu.
Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna wraz z lekarzem podjąć decyzję, czy kontynuować karmienie piersią, czy terapię lekiem Aqneursa. Należy przy tym wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz ze stosowania leku Aqneursa dla karmiącej matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aqneursa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Aqneursa zawiera izomalt i glikol propylenowy

Każda saszetka zawiera 642,2 mg izomaltu. Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Każda saszetka leku zawiera 0,153 mg glikolu propylenowego.

3. Jak przyjmować lek Aqneursa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta wyrażonej w kilogramach i rozkłada się w następujący sposób:

Masa ciała pacjenta	Dawka poranna	Dawka popołudniowa	Dawka wieczorna
20–24 kg	1 saszetka	Brak dawki	1 saszetka
25–34 kg	1 saszetka	1 saszetka	1 saszetka
od 35 kg	2 saszetki	1 saszetka	1 saszetka

Sposób podawania

Należy unikać jedzenia i picia na 30 minut przed podaniem i 2 godziny po podaniu leku.

- **Stosowanie doustne z płynem**
 - Zawartość jednej saszetki wsypać do 40 ml (3 łyżek stołowych) wody. Mieszać aż do całkowitego wymieszania. Nie stosować gorących płynów.
 - Wypić całą mieszaninę zaraz po przygotowaniu (w ciągu 30 minut).
 - Jeżeli lek nie zostanie przyjęty w ciągu 30 minut od przygotowania, przed wypiciem należy go ponownie wymieszać.
 - W naczyniu może pozostać niewielka ilość mieszaniny; w takim przypadku nie należy przeprowadzać dodatkowego płukania.
 - Jeśli potrzebna jest druga saszetka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki.
- **Stosowanie przez zgłębnik gastrostomijny**

Lek Aqneursa można także podawać przez rurkę prowadzącą przez powłoki brzuszne do żołądka (rozmiar 18 Fr lub większy):

 - Przerwać karmienie przez zgłębnik (w przypadku ciągłego karmienia).
 - Do strzykawki cewnikowej pobrać co najmniej 20 ml wody i przepłukać zgłębnik, aby zapobiec interakcjom między mieszaną żywieniową a lekiem Aqneursa.
 - Zawartość jednej saszetki wsypać do 40 ml wody.
 - Wymieszać, aż wszystkie granulki równomiernie rozproszą się w płynie.
 - Pobrać całą mieszaninę do strzykawki cewnikowej.
 - Mieszaninę niezwłocznie (w ciągu 30 minut) wprowadzić do zgłębnika gastrostomijnego, jednostajnie naciskając tłok strzykawki. Nie przechowywać mieszaniny do późniejszego użycia.
 - Jeśli potrzebna jest druga saszetka, powtórzyć opisane powyżej kroki, zaczynając od opróżnienia saszetki.
 - Strzykawkę cewnikową ponownie napełnić co najmniej 20 ml wody i przepłukać zgłębnik gastrostomijny.
 - Żywienie wznowić w stosownym czasie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Aqneursa

W takim przypadku należy poinformować lekarza lub farmaceutę.

Zaleca się leczenie objawowe.

Pominięcie przyjęcia leku Aqneursa

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z planem.

Przerwanie przyjmowania leku Aqneursa

Nie należy przerywać leczenia bez zgody lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- wiatry (wzdęcia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aqneursa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce, pudełku i (lub) etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aqneursa

- Substancją czynną leku jest lewacetyloleucyna. Jedna saszetka jednodawkowa zawiera 1 g lewacetyloleucyny.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: izomalt (E953), hypromeloza, smak truskawkowy (zawiera glikol propylenowy (E1520)). Patrz punkt 2 „Lek Aqneursa zawiera izomalt i glikol propylenowy”.

Jak wygląda lek Aqneursa i co zawiera opakowanie

Lek Aqneursa, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, ma postać białych lub białawych granulek o smaku truskawkowym.

Lek Aqneursa jest dostarczany w jednodawkowych saszetkach z aluminium/polietylenu podklejonych papierem umieszczonych w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań:

- 28 saszetek jednodawkowych
- opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28) saszetek jednodawkowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlandia

Wytwórca

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.