

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 1 g de levacetileucina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada saqueta contém 642,2 mg de isomalte e 0,153 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral.

Granulado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Aqneursa é indicado para o tratamento de manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), em associação com miglustato, ou como monoterapia em doentes que não toleram o miglustato, em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso mínimo de 20 kg.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e população pediátrica com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso mínimo de 20 kg
A dose recomendada baseia-se no peso corporal do doente, em kg, de acordo com a Tabela 1. Deve evitar-se a ingestão de alimentos e bebidas 0,5 horas antes e 2 horas após a administração (ver secção 5.2).

Tabela 1: Dose recomendada

Peso corporal do doente	Dose da manhã	Dose da tarde	Dose da noite
20 a 24 kg	1 g (1 saqueta)	Sem dose	1 g (1 saqueta)
25 a 34 kg	1 g (1 saqueta)	1 g (1 saqueta)	1 g (1 saqueta)
35 kg ou mais	2 g (2 saquetas)	1 g (1 saqueta)	1 g (1 saqueta)

Caso esteja em falta uma dose, esta deve ser ignorada, devendo a dose seguinte ser tomada conforme planeado.

População pediátrica com menos de 6 anos ou com um peso inferior a 20 kg

A segurança e eficácia de Aqneursa em crianças com menos de 6 anos ou com um peso inferior a 20 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Utilização por via oral com líquido

O conteúdo de uma saqueta deve ser vertido em 40 ml (3 colheres de mesa) de água e agitado até à dispersão completa. Não se recomenda a utilização de líquidos quentes. A totalidade da suspensão deve ser bebida imediatamente após a preparação (no prazo de 30 minutos). Se não for bebida imediatamente, a suspensão deve ser agitada novamente antes da ingestão. Pode permanecer uma quantidade visível de suspensão residual após o consumo da suspensão; neste caso, não deve ser realizado qualquer enxaguamento adicional.

Todos os passos devem ser repetidos caso seja necessária uma segunda saqueta.

Administração através de sonda de gastrostomia

Aqneursa pode ser administrado através de uma sonda de gastrostomia (tamanho francês 18 ou superior). O conteúdo de uma saqueta deve ser esvaziado num recipiente com 40 ml de água e misturado até que todo o granulado esteja disperso. Em seguida, a suspensão deve ser aspirada para uma seringa com bico para cateter. O conteúdo da seringa é introduzido na sonda de gastrostomia aplicando pressão constante. Em seguida, a seringa doseadora é novamente encheda com água e a sonda é lavada com, pelo menos, 20 ml de água. A suspensão deve ser utilizada imediatamente (no prazo de 30 minutos).

Ver secção 6.6 «Informações suplementares sobre a administração através de sonda de gastrostomia».

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Anafilaxia e reações de hipersensibilidade

Embora nenhum doente tenha sofrido reações anafiláticas ou de hipersensibilidade durante os estudos clínicos, podem ocorrer reações anafiláticas e de hipersensibilidade após a administração de levacetilleucina. Em caso de ocorrência de tais reações, a administração de Aqneursa deve ser imediatamente interrompida e deve ser administrado o tratamento de emergência necessário.

Excipientes

Cada saqueta contém 642,2 mg de isomalte. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém 0,153 mg de propilenoglicol em cada saqueta.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Interações com a levacetilleucina

Foi identificada uma interação da levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) com N-acetil-DL-leucina e N-acetil-D-leucina em estudos farmacológicos, indicando que a N-acetil-D-leucina pode competir com a levacetilleucina pela absorção pelos transportadores de monocarboxilato. Deve evitar-se a utilização concomitante de levacetilleucina com N-acetil-DL-leucina e N-acetil-D-leucina.

Interações com substratos dos transportadores P-gp, BCRP ou BSEP

A levacetilleucina pode ser um inibidor da glicoproteína P (P-gp), da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) ou da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) (ver secção 5.2). A relevância para os seres humanos é incerta. Não se pode excluir uma potencial interação da levacetilleucina com outros medicamentos que são substratos da P-gp (p. ex., digoxina, dabigatran, loperamida, irinotecano, doxorrubicina, vinblastina, paclitaxel, fexofenadina, seliciclib, quinidina, talinolol), da BCRP (p. ex., sulfassalazina, rosuvastatina) ou da BSEP.

Deve ser tomada precaução quando a levacetilleucina é coadministrada com substratos da BSEP.

Desconhece-se o potencial efeito inibidor da levacetilleucina nos transportadores de proteínas de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE); por conseguinte, aconselha-se precaução na coadministração de levacetilleucina com substratos dos transportadores de MATE.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de levacetilleucina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Aqneursa não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a levacetilleucina ou os metabolitos da levacetilleucina são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e os lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Aqneursa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito da levacetilleucina na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos da levacetilleucina na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Aqneursa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente, com uma frequência de 1,2 %, é a flatulência.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas observadas durante o estudo clínico cruzado, controlado por placebo, aleatorizado, e o estudo em regime aberto, em ocultação para o avaliador, incluindo a fase de extensão, em doentes com NPC, baseiam-se num total de 84 doentes com uma duração mediana de tratamento de 86 dias.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas de acordo com as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com levacetilleucina

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doença gastrointestinal	Frequentes	Flatulência

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9. Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos do sistema nervoso, código ATC: N07XX27.

Efeitos farmacodinâmicos

Aqneursa contém levacetilleucina que visa os processos subjacentes à disfunção neurológica. Houve estudos não clínicos que demonstraram que a levacetilleucina corrige o metabolismo energético, incluindo a melhoria da produção de trifosfato de adenosina.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da levacetilleucina no tratamento da NPC foram estudadas num estudo cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 2 períodos que avaliou a eficácia da levacetilleucina em doentes com NPC. Para serem elegíveis para o estudo, os doentes tinham de ter idade igual ou superior a 4 anos e um diagnóstico confirmado de NPC, uma pontuação SARA basal de 7 a 34 pontos e não estar a receber quaisquer outras terapêuticas experimentais; os doentes podiam receber tratamento com miglustato.

Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1 para receber levacetilleucina ou placebo durante 12 semanas no Período I. No Período II, os doentes mudaram para o oposto (levacetilleucina ou placebo) durante 12 semanas. Os doentes com idade ≥ 13 anos receberam 4 g/dia (como dose de 2 g de manhã, dose de 1 g à tarde e dose de 1 g à noite). A dose de levacetilleucina em crianças com idade inferior a 13 anos baseou-se no peso corporal do doente (ver secção 4.2).

No total, foram aleatorizados e tratados 60 doentes, e 59 (98 %) completaram ambos os períodos de tratamento com levacetilleucina e placebo.

Dos 60 doentes aleatorizados (37 doentes adultos e 23 doentes pediátricos), 27 eram mulheres e 33 eram homens. A idade mediana no início do tratamento era de 25 anos (intervalo: 5 a 67 anos). 90 % dos doentes eram caucasianos, 3 % asiáticos e 7 % de outros grupos. No total, 51 (85 %) doentes receberam tratamento com miglustato antes da aleatorização e durante o estudo.

O *endpoint* primário foi a medição dos sinais, sintomas e funcionamento neurológicos medidos pela Escala para a Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA).

A avaliação SARA foi realizada no início do estudo e depois avaliada no final do Período I (Semana 12) e no final do Período II (Semana 24). O tratamento com levacetilleucina demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a favor da levacetilleucina, em comparação com o placebo, na SARA (Tabela 3).

Tabela 3. Resumo dos resultados de eficácia da escala para a avaliação e classificação da ataxia (SARA)*

Efeito/Variável	Diferença média (DP)	Estimativa (EP)	IC 95 %	Valor de p**
Valor no início do estudo	--	0,95 (0,04)	(0,86, 1,04)	< 0,001
Efeito do tratamento (levacetilleucina <i>versus</i> placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91, -0,65)	< 0,001
Alteração total com levacetilleucina <i>versus</i> início do estudo	-1,97 (2,43)	--	--	--
Alteração total com placebo <i>versus</i> início do estudo	-0,60 (2,39)	--	--	--

IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

* A alteração em relação ao início do estudo foi avaliada no final do Período 1 (Semana 12) e no final do Período 2 (Semana 24).

** valor de p bilateral

Os 30 doentes que receberam placebo no Período I não apresentaram qualquer alteração significativa na pontuação média da SARA de -0,60, em comparação com os doentes tratados com levacetilleucina, que apresentaram uma alteração substancial de -1,93. Os restantes 30 doentes que receberam levacetilleucina no Período I, seguida de placebo no Período II, apresentaram um agravamento significativo dos sintomas sob tratamento com placebo, que serviu efetivamente como um *washout* da levacetilleucina (diferença na pontuação média da SARA entre o final do Período I [Semana 12] e o final do Período II [Semana 24] de +1,55), refletindo uma deterioração dos sinais e sintomas neurológicos quando o tratamento com levacetilleucina foi interrompido (Figura 1).

No total, 9 doentes (15%) não estavam a receber miglustato antes da aleatorização e durante o estudo. Nestes doentes, observou-se também uma alteração na pontuação média da SARA com levacetilleucina de -2,06.

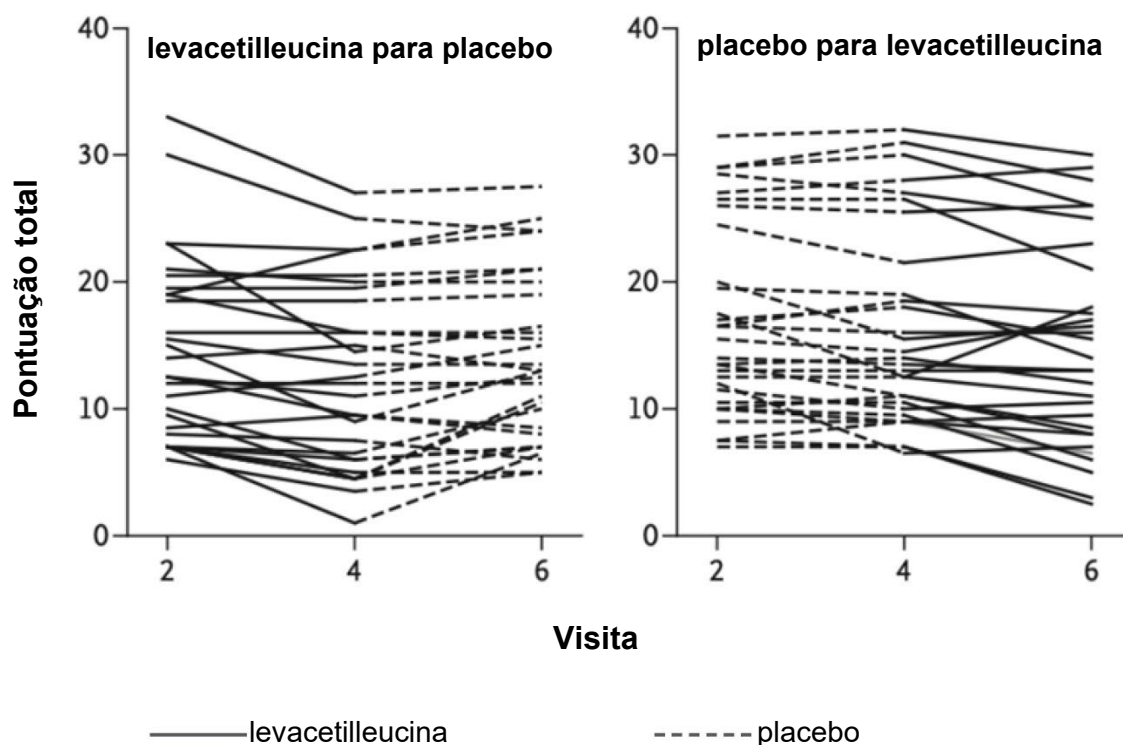


Figura 1. Pontuações totais dos doentes na SARA no início do estudo, no final do Período I e no final do Período II

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com levacetilleucina em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Niemann-Pick tipo C (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a levacetilleucina é rapidamente absorvida. O tempo mediano até à concentração máxima ($C_{\text{máx}}$), $t_{\text{máx}}$, é de 1 hora (variando entre 0,5 e 2,5 horas). A média da $C_{\text{máx}}$ normalizada por dose (por grama de levacetilleucina) e da área sob a curva do tempo 0 até às 24 horas (AUC_{0-24h}) foi de 4 mcg/ml/g e 9 h*mcg/ml/g. A biodisponibilidade oral absoluta é desconhecida.

Não foram realizados estudos sobre o efeito dos alimentos na absorção.

Distribuição

O volume médio (desvio padrão [DP]) de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) foi de 253 (125) l. A levacetilleucina é absorvida por transportadores de monocarboxilato de expressão ubíqua, levando assim a levacetilleucina a todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso central.

Eliminação

A depuração média (DP) é de 139 (59) l/h. A semivida estimada é de cerca de 1 hora. Não se observou acumulação, ou apenas uma acumulação menor, após a administração repetida.

Características em grupos específicos de indivíduos ou doentes

Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da levacetilleucina com base na idade (intervalo: 6-67 anos), sexo, raça/etnia ou peso corporal (intervalo: 20,5-98,4 kg).

Compromisso renal ou hepático

O efeito do compromisso renal ou hepático na farmacocinética da levacetilleucina não foi estudado.

Interação com outros medicamentos

Houve estudos *in vitro* que demonstraram que a levacetilleucina, em concentrações terapêuticas, não inibe significativamente a atividade enzimática das isoformas do citocromo P450 (CYP450). A levacetilleucina não tem potencial de indução das enzimas CYP450.

In vitro, a levacetilleucina inibiu os transportadores de efluxo glicoproteína P (gp-P), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) ou bomba de exportação de sais biliares (BSEP) (ver secção 4.5).

A levacetilleucina é um substrato e um inibidor *in vitro* do transportador de aniões orgânicos (OAT)1 e OAT3. A probabilidade de interações medicamentosas clinicamente significativas é considerada baixa.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não foi observado qualquer efeito na fertilidade em ratos em doses até 1 000 mg/kg/dia (1,5 a 2,3 vezes a exposição humana). Em estudos de desenvolvimento embriofetal, a levacetilleucina não induziu efeitos adversos no desenvolvimento em doses até 1 000 mg/kg/dia em ratos (2,0 vezes a exposição humana). Em coelhos, foram observadas malformações externas e do esqueleto com 1 250 mg/kg/dia (7,1 vezes a exposição humana), com um nível sem efeitos adversos observáveis de 675 mg/kg/dia (4,9 vezes a exposição humana). Não foram observados efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com doses até 1 000 mg/kg/dia.

Carcinogénese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. O risco carcinogénico é desconhecido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Isomalte (E953)

Hipromelose

Aroma de morango (contém propilenoglicol (E1520))

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

2 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Aqneursa é fornecido em saquetas de dose única de filme de papel de alumínio/polietileno.

Apresentações:

- 28 saquetas de dose única
- embalagem múltipla contendo 112 (4 embalagens de 28) saquetas de dose única

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O aspeto de Aqneursa após a reconstituição é uma suspensão aquosa, fluida, homogénea, branca e turva de partículas finas sem aglomeração.

Informações suplementares sobre a administração através de sonda de gastrostomia (tamanho francês 18 ou superior)

- A alimentação entérica deve ser interrompida se o doente estiver a receber alimentação contínua.
- Deve ser aspirado, pelo menos, 20 ml de água para uma seringa com bico para cateter e a sonda deve ser lavada para prevenir interações entre a alimentação entérica e Aqneursa.
- A totalidade da suspensão com a dose necessária preparada de acordo com a secção 4.2 deve ser aspirada para o interior da seringa com bico para cateter.
- A suspensão deve ser administrada na sonda de gastrostomia imediatamente (no prazo de 30 minutos) aplicando pressão constante.
- A seringa com bico para cateter deve ser reenchida com, pelo menos, 20 ml de água e a sonda deve ser lavada.
- A alimentação pode ser reiniciada quando adequado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO contendo 28 saquetas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta
levacetilleucina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1 g de levacetilleucina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomalte e propilenoglicol. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado para suspensão oral
28 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1928/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aqneursa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO COM EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta
levacetilleucina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1 g de levacetilleucina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomalte e propilenoglicol. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado para suspensão oral

Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1928/002 112 (4 embalagens de 28) saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta
levacetilleucina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1 g de levacetilleucina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomalte e propilenoglicol. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado para suspensão oral

28 saquetas. Componente de uma embalagem múltipla, não podendo ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta
levacetilleucina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1 g de levacetilleucina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomalte e propilenoglicol. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado para suspensão oral
1 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Aqneursa 1 g granulado para suspensão oral em saqueta levacetilleucina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Aqneursa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Aqneursa
3. Como tomar Aqneursa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Aqneursa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aqneursa e para que é utilizado

Aqneursa contém a substância ativa levacetilleucina, um aminoácido modificado.

Aqneursa é utilizado em **adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso mínimo de 20 kg** para o tratamento de sintomas neurológicos da doença de **Niemann-Pick tipo C**

- em associação com miglustato: outro medicamento para a doença de Niemann-Pick tipo C, ou
- em monoterapia (medicamento único) se o miglustato não for tolerado.

Em doentes com esta doença hereditária, alterações específicas em determinados genes perturbam a função dos lisossomas (pequenos sacos no interior das células do organismo que digerem moléculas grandes, como as gorduras). A perturbação provoca um aumento da quantidade de lípidos, colesterol e outras gorduras armazenadas nas células, que o organismo não consegue decompor. Isto leva à perda progressiva de células nervosas com sintomas que incluem problemas de coordenação do movimento, fala arrastada, dificuldade em engolir e tremores incontrolláveis. A levacetilleucina melhora a função dos lisossomas, reduzindo assim a quantidade de gorduras e colesterol nas células.

2. O que precisa de saber antes de tomar Aqneursa

Não tome Aqneursa

- se tem alergia à levacetilleucina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Este medicamento pode causar reações alérgicas, incluindo reações alérgicas súbitas e graves. Pare de tomar Aqneursa e fale imediatamente com um médico se tiver reações alérgicas depois de tomar Aqneursa. Os sintomas incluem:

- dificuldades em respirar
- inchaço da face, dos lábios, da garganta ou da língua
- erupção na pele acompanhada de comichão numa parte do corpo ou em todo o corpo

Outros medicamentos e Aqneursa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Aqneursa pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam ou aumentar a probabilidade de ocorrência dos seus efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico, especialmente se tomar algum dos seguintes medicamentos:

- digoxina: para tratar a insuficiência cardíaca e o batimento cardíaco irregular
- dabigatrano: para inibir a coagulação do sangue
- loperamida: para tratar a diarreia
- irinotecano, doxorubicina, vinblastina, paclitaxel, seliciclib: para tratar o cancro
- fexofenadina: para tratar os sintomas de uma alergia
- quinidina: para tratar os distúrbios do ritmo cardíaco
- talinolol: para baixar a tensão arterial
- sulfassalazina: para tratar inflamações graves do intestino e das articulações reumáticas
- rosuvastatina: para reduzir os níveis elevados de colesterol

Outros medicamentos podem afetar o modo de funcionamento de Aqneursa. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- N-acetil-DL-leucina, N-acetil-D-leucina: para tratar vertigens agudas

Crianças e adolescentes

Aqneursa não é recomendado em crianças com menos de 6 anos ou com um peso inferior a 20 kg.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez**
Aqneursa não é recomendado durante a gravidez.
- **Mulheres com potencial para engravidar**
Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Aqneursa.
- **Amamentação**
Desconhece-se se a levacetilleucina passa para o leite materno. Este medicamento pode ser nocivo para o bebé amamentado.
Se estiver a amamentar, deverá, em conjunto com o seu médico, decidir se deve continuar a amamentar ou fazer a terapêutica com Aqneursa. Esta decisão terá em conta os benefícios da amamentação para o lactente e os benefícios de Aqneursa para a mulher a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Aqneursa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Aqneursa contém isomalte e propilenoglicol

Cada saqueta contém 642,2 mg de isomalte. Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém 0,153 mg de propilenoglicol em cada saqueta.

3. Como tomar Aqneursa

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada baseia-se no peso corporal do doente em quilogramas e é tomada da seguinte forma:

Peso corporal do doente	Dose da manhã	Dose da tarde	Dose da noite
20 a 24 kg	1 saqueta	Sem dose	1 saqueta
25 a 34 kg	1 saqueta	1 saqueta	1 saqueta
35 kg ou mais	2 saquetas	1 saqueta	1 saqueta

Modo de utilização

Evite alimentos e bebidas 30 minutos antes e 2 horas após a administração.

- **Utilização por via oral com líquido**

- Deite o conteúdo de uma saqueta em 40 ml (3 colheres de sopa) de água. Agite até ficar bem misturado. Não utilize líquidos quentes.
- Beba toda a mistura imediatamente após a preparação (no prazo de 30 minutos).
- Se o medicamento não for tomado no prazo de 30 minutos após a preparação, agite-o novamente antes de beber.
- Pode permanecer uma pequena quantidade da mistura após a ingestão; neste caso, não deve ser realizado qualquer enxaguamento adicional.
- Repita todos os passos caso seja necessária uma segunda saqueta.

- **Utilização através de sonda de gastrostomia**

Aqneursa também pode ser administrado através de uma sonda inserida no abdómen até ao estômago (tamanho francês 18 ou superior):

- Pare a alimentação através da sonda (se estiver a receber alimentação contínua).
- Aspire, pelo menos, 20 ml de água para uma seringa com bico para cateter e lave a sonda para evitar interações entre a alimentação e Aqneursa.
- Esvazie o conteúdo de uma saqueta em 40 ml de água.
- Misture até que todo o granulado esteja uniformemente distribuído no líquido.
- Aspire toda a mistura para a seringa com bico para cateter.
- Administre a mistura na sonda de gastrostomia imediatamente (no prazo de 30 minutos) aplicando pressão constante. Não guarde a mistura para utilização posterior.
- Repita os passos acima indicados, começando por esvaziar a saqueta caso seja necessária uma segunda saqueta.
- Volte a encher a seringa com bico para cateter com, pelo menos, 20 ml de água e lave a sonda de gastrostomia.
- Reinicie a alimentação quando apropriado.

Se tomar mais Aqneursa do que deveria

Informe o seu médico ou farmacêutico se tal ocorrer.

Recomenda-se o tratamento sintomático.

Caso se tenha esquecido de tomar Aqneursa

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue a dose seguinte conforme planeado.

Se parar de tomar Aqneursa

Não interrompa o tratamento sem a aprovação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer efeitos indesejáveis com a seguinte frequência:

Frequentes, podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- gases (flatulência)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aqneursa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na saqueta, na embalagem exterior e/ou no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém Aqneursa

- A substância ativa é a levacetilleucina. Uma saqueta de dose única contém 1 g de levacetilleucina.
- Os outros excipientes são isomalte (E953), hipromelose, aroma de morango (contém propilenoglicol (E1520)). Ver secção 2 «Aqneursa contém isomalte e propilenoglicol».

Qual o aspeto de Aqneursa e conteúdo da embalagem

Aqneursa granulado para suspensão oral é um granulado branco a esbranquiçado com sabor a morango.

Aqneursa é fornecido em saquetas de dose única de filme de papel de alumínio/polietileno e embalado numa caixa de cartão.

Apresentações:

- 28 saquetas de dose única
- Embalagem múltipla contendo 112 (4 embalagens de 28) saquetas de dose única

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlanda

Fabricante

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.