

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține 1 g levacetilleucină.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține 642,2 mg izomalt și 0,153 mg propilenglicol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Granule de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Aqneursa este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice ale bolii Niemann-Pick de tip C (NPC), în asociere cu miglustat, sau în monoterapie la pacienții la care miglustatul nu este tolerat, la adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu greutatea de cel puțin 20 kg.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu greutatea de cel puțin 20 kg

Doza recomandată este stabilită în funcție de greutatea corporală în kg a pacientului, conform tabelului 1. Alimentele și băuturile trebuie evitate cu 0,5 ore înainte și 2 ore după administrare (vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Doza recomandată

Greutatea corporală a pacientului	Doza de dimineață	Doza de după-amiază	Doza de seară
20 până la 24 kg	1 g (1 plic)	Nicio doză	1 g (1 plic)
25 până la 34 kg	1 g (1 plic)	1 g (1 plic)	1 g (1 plic)
35 kg sau mai mult	2 g (2 plicuri)	1 g (1 plic)	1 g (1 plic)

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie sărită, iar următoarea doză trebuie luată conform planificării.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea sub 20 kg

Siguranța și eficacitatea Aqneursa la copiii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea sub 20 kg nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală cu lichid

Se varsă conținutul unui plic în 40 ml (3 lingurițe) de apă și se amestecă până la dispersia completă. Nu se recomandă utilizarea de lichide calde. Întreaga suspensie trebuie băută imediat după preparare (în decurs de 30 de minute). Dacă nu se bea imediat, suspensia trebuie amestecată din nou înainte de administrare. După consumarea suspensiei, poate rămâne o cantitate vizibilă de suspensie reziduală; în acest caz, nu se va adăuga lichid suplimentar.

Dacă este necesar un al doilea plic, se repetă toți pașii de mai sus.

Administrare prin sondă de gastrostomie

Aqneursa poate fi administrat printr-o sondă de gastrostomie (dimensiune franceză de 18 sau mai mare). Conținutul unui plic trebuie vărsat într-un recipient cu 40 ml de apă și amestecat până când toate granulele sunt dispersate. Suspensia se extrage apoi într-o seringă cu vârful de cateter. Conținutul seringii este distribuit în sonda de gastrostomie prin aplicarea unei presiuni constante. Seringa de administrare se umple apoi din nou cu apă și se spală sonda cu cel puțin 20 ml de apă. Suspensia trebuie utilizată imediat (în decurs de 30 de minute).

Vezi pct. 6.6 „Informații suplimentare cu privire la administrarea prin sondă de gastrostomie”.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anafilaxie și reacții de hipersensibilitate

Deși niciun pacient nu a prezentat reacții anafilactice sau de hipersensibilitate în timpul studiilor clinice, după administrarea de levacetilleucină pot apărea reacții anafilactice și de hipersensibilitate. Dacă apar astfel de reacții, se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Aqneursa și inițierea tratamentului de urgență adecvat.

Excipienți

Fiecare plic conține 642,2 mg izomalt. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Fiecare plic conține 0,153 mg propilenglicol.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Interacțiuni cu levacetilleucina

În studiile farmacologice a fost identificată o interacțiune a levacetilleucinei (N-acetil-L-leucină) cu N-acetil-DL-leucină și cu N-acetil-D-leucină, ceea ce indică faptul că N-acetil-D-leucina poate concura cu levacetilleucina în privința absorbției la nivelul transportorilor monocarboxilați. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a levacetilleucinei cu N-acetil-DL-leucină și N-acetil-D-leucină.

Interacțiuni cu substraturile transportorilor P-gp, BCRP sau BSEP

Levacetilleucina poate fi un inhibitor al glicoproteinei P (gp-P), al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP) sau al pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) (vezi pct. 5.2). Relevanța acestor date la om este incertă. Nu poate fi exclusă o interacțiune potențială a levacetilleucinei cu alte medicamente care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, dabigatran, loperamidă, irinotecan, doxorubicină, vinblastină, paclitaxel, fexofenadină, seliciclib, quinidină, talinolol), BCRP (de exemplu, sulfasalazină, rosuvastatină) sau BSEP.

Se recomandă prudență atunci când levacetilleucina se administrează concomitent cu substraturi ale BSEP.

Nu se cunoaște potențialul efect inhibitor al levacetilleucinei asupra transportorilor de proteine de extrudare a mai multor medicamente și toxine (MATE); prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a levacetilleucinei cu substraturi ale transportorilor MATE.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea levacetilleucinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Aqneursa nu este recomandat în sarcină și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă levacetilleucina sau metaboliții levacetilleucinei se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți și sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Aqneursa, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul levacetilleucinei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale levacetilleucinei asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aqneursa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă, cu o frecvență de 1,2 %, este flatulența.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiului clinic controlat cu placebo, randomizat, de tip „crossover” și al studiului deschis, în orb pentru evaluator, inclusiv al fazei de extensie, la pacienții cu boala Niemann-Pick tip C se bazează pe un total de 84 de pacienți cu o durată mediană a tratamentului de 86 de zile.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 2: Reacții adverse la pacienții cu Niemann-Pick tip C tratați cu levacetilleucină

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Flatulență

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care acționează asupra sistemului nervos, codul ATC: N07XX27.

Efecte farmacodinamice

Aqneursa conține levacetilleucină care țintește procesele subiacente ale disfuncției neurologice. Studiile nonclinice au demonstrat că levacetilleucina corectează metabolismul energetic, inclusiv îmbunătățește producția de trifosfat de adenosină.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța levacetilleucinei pentru tratamentul bolii Niemann-Pick tip C au fost studiate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tip „crossover” cu durata de 2 ani, care a evaluat eficacitatea levacetilleucinei la pacienții cu boala Niemann-Pick tip C. Pentru a fi eligibili pentru studiu, pacienții trebuiau să aibă vârsta de cel puțin 4 ani cu diagnostic confirmat de boală Niemann-Pick tip C, un scor SARA inițial de 7 până la 34 de puncte și să nu fi făcut alte terapii experimentale; pacienților li s-a permis să primească tratament cu miglustat.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra levacetilleucină sau placebo timp de 12 săptămâni în Perioada I. În Perioada II, pacienții au trecut la celălalt tratament (levacetilleucină sau placebo) timp de 12 săptămâni. Pacienții cu vârsta ≥ 13 ani au primit 4 g/zi (sub formă de doză de 2 g dimineața, doză de 1 g după-amiaza și doză de 1 g seara). Doza de levacetilleucină la copiii cu vârsta sub 13 ani s-a stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2).

În total, 60 de pacienți au fost randomizați și tratați, iar 59 (98 %) au încheiat ambele perioade de tratament cu levacetilleucină și placebo.

Dintre cei 60 de pacienți randomizați (37 de adulți și 23 de copii), 27 erau de sex feminin și 33 erau de sex masculin. Vârsta mediană la inițierea tratamentului a fost de 25 de ani (interval: între 5 și 67 de

ani). 90 % din pacienți erau de rasă caucaziană, 3 % asiatică și 7 % de altă rasă. În total, 51 de pacienți (85 %) au primit tratament cu miglustat înainte de randomizare și în timpul studiului.

Criteriul de evaluare principal a constat în măsurarea semnelor neurologice, a simptomelor și a funcționării folosind scara pentru evaluarea și clasificarea ataxiei (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* – SARA).

Evaluarea SARA a fost efectuată la momentul de referință și apoi a fost reluată la sfârșitul Perioadei I (săptămâna 12) și la sfârșitul Perioadei II (săptămâna 24). Tratamentul cu levacetilleucină a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea levacetilleucinei în comparație cu placebo în ceea ce privește SARA (tabelul 3).

Tabelul 3. Rezumatul rezultatelor de eficacitate ale scării pentru evaluarea și clasificarea ataxiei (SARA)*

Effect/Variabilă	Diferență medie (SD)	Estimare (SE)	IÎ 95 %	Valoare p*
Valoare de referință	--	0,95 (0,04)	(0,86, 1,04)	< 0,001
Efectul tratamentului (levacetilleucină versus placebo)	--	-1,28 (0,31)	(-1,91, -0,65)	< 0,001
Modificarea totală asociată cu levacetilleucină versus momentul de referință	-1,97 (2,43)	--	--	--
Modificarea totală asociată cu placebo versus momentul de referință	-0,60 (2,39)	--	--	--

IÎ=interval de încredere; SD=abatere standard; SE=eroare standard.

* Modificarea față de momentul de referință a fost evaluată la sfârșitul Perioadei I (săptămâna 12) și la sfârșitul Perioadei II (săptămâna 24).

**valoarea p bidirecțională

Cei 30 de pacienți care au primit placebo în Perioada I nu au avut nicio modificare semnificativă a scorului SARA mediu de -0,60 comparativ cu cei tratați cu levacetilleucină, care au avut o modificare substanțială de -1,93. Restul de 30 de pacienți cărora li s-a administrat levacetilleucină în Perioada I urmată de placebo în Perioada II au prezentat o agravare semnificativă a simptomelor pe durata administrării placebo, aceasta fiind efectiv o perioadă de eliminare („washout”) a levacetilleucinei (diferență a scorului SARA mediu între sfârșitul Perioadei I [săptămâna 12] și sfârșitul Perioadei II [săptămâna 24] de +1,55), reflectând o deteriorare a semnelor și simptomelor neurologice la oprirea tratamentului cu levacetilleucină (figura 1).

În total, 9 pacienți (15 %) nu au fost tratați cu miglustat înainte de randomizare și în timpul studiului. La acești pacienți a existat, de asemenea, o modificare a scorului SARA mediu în tratamentul cu levacetilleucină de -2,06.

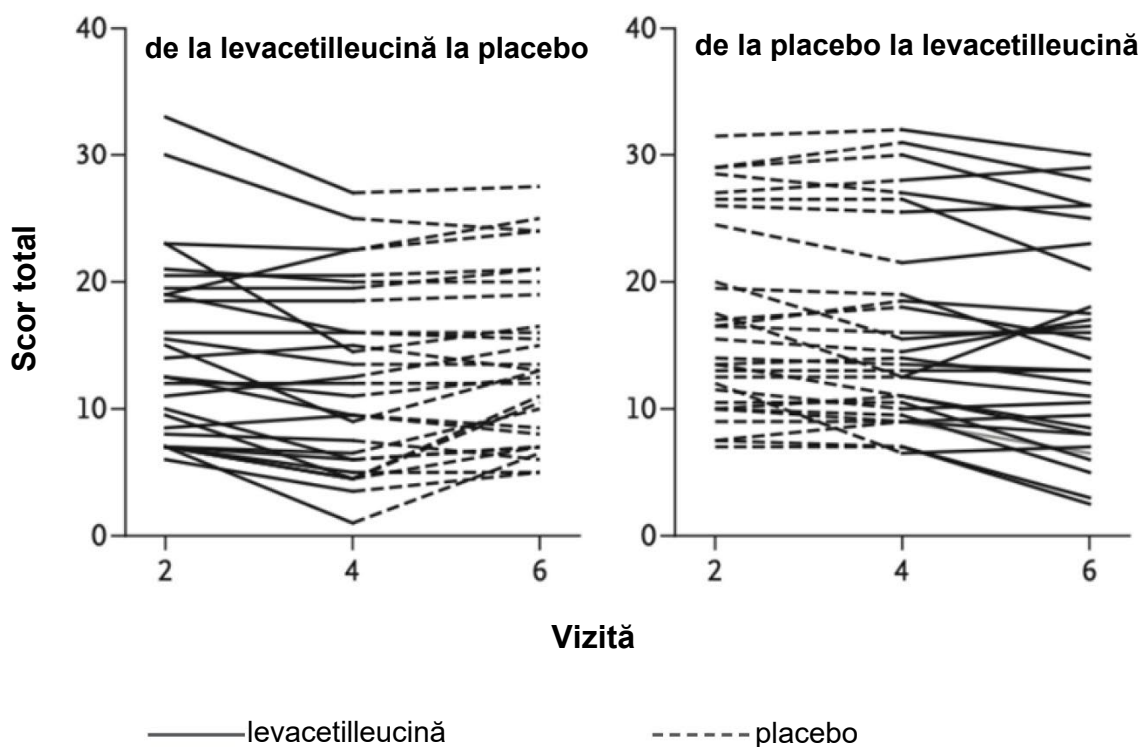


Figura 1. Scorurile totale SARA ale fiecărui pacient la momentul de referință, la sfârșitul Perioadei I și la sfârșitul Perioadei II

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu levacetilleucină la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii Niemann-Pick tip C (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, levacetilleucina este absorbită rapid. Timpul median până la concentrația maximă (C_{max}), t_{max} , este de 1 oră (variază de la 0,5 la 2,5 ore). C_{max} medie, normalizată în funcție de doză (pe gram de levacetilleucină) și aria de sub curbă cuprinsă între momentul 0 și 24 de ore (ASC_{0-24} de ore) au fost de 4 mcg/ml/g și 9 h*mcg/ml/g. Biodisponibilitatea orală absolută este necunoscută.

Nu s-au efectuat studii privind efectul alimentelor asupra absorbției.

Distribuție

Volumul mediu (abatere standard [SD]) de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de 253 (125) l. Levacetilleucina este preluată de transportori monocarboxilați exprimați omniprezent, livrând astfel levacetilleucină în toate țesuturile, inclusiv în sistemul nervos central.

Eliminare

Clearance-ul mediu (SD) este de 139 (59) l/oră. Timpul de înjumătățire estimat este de aproximativ 1 oră. Nu s-a observat nicio acumulare sau s-a observat doar o acumulare minoră după repetarea administrării.

Caracteristici la grupuri specifice de subiecți sau de pacienți

Nu au existat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica levacetilleucinei în funcție de vârstă (interval: 6-67 de ani), sex, rasă/etnie sau greutate corporală (interval: 20,5-98,4 kg).

Insuficiență renală sau hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii levacetilleucinei.

Interacțiuni cu alte medicamente

Studiile *in vitro* au arătat că levacetilleucina, în concentrații terapeutice, nu inhibă semnificativ activitatea enzimatică a izoformelor citocromului P450 (CYP450). Levacetilleucina nu are potențial inductor asupra enzimelor CYP450.

In vitro, levacetilleucina a inhibat transportorii de eflux glicoproteină-P (gp-P), proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP) sau pompa de export a sărurilor biliare (BSEP) (vezi pct. 4.5).

Levacetilleucina este un substrat și un inhibitor *in vitro* al transportorului de anioni organici (OAT)1 și OAT3. Probabilitatea unor interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic este considerată mică.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la șobolani la doze de până la 1 000 mg/kg/zi (expunere umană de 1,5 până la 2,3 ori). În studiile privind dezvoltarea embrionară și fetală, levacetilleucina nu a indus reacții adverse asupra dezvoltării la doze de până la 1 000 mg/kg/zi la șobolani (expunere la om de 2,0 ori). La iepuri s-au observat malformații externe și ale scheletului la 1 250 mg/kg/zi (expunere la om de 7,1 ori) fără reacții adverse observate la o doză de 675 mg/kg/zi (expunere la om de 4,9 ori). Nu au fost observate reacții adverse într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani la doze de până la 1 000 mg/kg/zi.

Carcinogeneza

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea. Riscul carcinogen nu este cunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Izomalt (E953)

Hipromeloză

Aromă de căpșuni [conține propilenglicol (E1520)]

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Aqneursa se comercializează în plicuri monodoză realizate din aluminiu/polietilenă, pe suport de hârtie.

Dimensiuni de ambalaj:

- 28 de plicuri monodoză
- pachet multiplu care conține 112 (4 pachete a câte 28) plicuri monodoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

După reconstituire, Aqneursa are aspect de suspensie apoasă, fluidă, omogenă, albă, tulbure cu particule fine, fără aglomerare.

Informații suplimentare cu privire la administrarea prin sondă de gastrostomie (dimensiunea franceză 18 sau mai mare)

- Alimentația enterală trebuie oprită dacă pacientul se află în hrănire continuă.
- Într-o seringă cu vârful de cateter se extrag cel puțin 20 ml de apă și se clătește sonda pentru a preveni interacțiunile dintre alimentele administrate enteral și Aqneursa.
- Întreaga suspensie cu doza necesară preparată conform indicațiilor de la punctul 4.2 trebuie extrasă în seringă cu vârful de cateter.
- Suspensia trebuie administrată imediat (în interval de 30 de minute) în sonda de gastrostomie, prin aplicarea unei presiuni constante.
- Seringa cu vârful de cateter trebuie reumplută cu cel puțin 20 ml de apă, iar sonda trebuie spălată.
- Hrănirea poate fi reluată atunci când este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE cu 28 de plicuri****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic
levacetilleucină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 1 g levacetilleucină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține izomalt și propilenglicol. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

granule pentru suspensie orală
28 de plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1928/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aqneursa

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CASETĂ ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic
levacetilleucină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 1 g levacetilleucină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține izomalt și propilenglicol. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

granule pentru suspensie orală

Ambalaj multiplu: 112 (4 pachete a câte 28) plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1928/002 112 plicuri (4 pachete a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aqneursa

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CASETĂ ALBASTRĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic
levacetilleucină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 1 g levacetilleucină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține izomalt și propilenglicol. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

granule pentru suspensie orală
28 de plicuri. Componente ale unui ambalaj multiplu, nu pot fi vândute separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aqneursa

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic
levacetilleucină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 1 g levacetilleucină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține izomalt și propilenglicol. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

granule pentru suspensie orală
1 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Aqneursa 1 g granule pentru suspensie orală în plic levacetilleucină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aqneursa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aqneursa
3. Cum să luați Aqneursa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aqneursa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aqneursa și pentru ce se utilizează

Aqneursa conține substanța activă levacetilleucină, un aminoacid modificat.

Aqneursa se utilizează la **adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu o greutate de cel puțin 20 kg** pentru tratarea simptomelor neurologice ale bolii **Niemann-Pick de tip C**

- în asociere cu miglustat, alt medicament pentru boala Niemann-Pick tip C, sau
- în monoterapie, dacă miglustatul nu este tolerat.

La pacienții cu această boală ereditară, modificările specifice ale anumitor gene perturbă funcția lizozomilor (saci mici în interiorul celulelor organismului care digeră molecule mari, cum ar fi grăsimile). Perturbarea cauzează creșterea cantității de lipide, colesterol și alte grăsimi depozitate în celule, pe care organismul nu le poate descompune. Acest lucru duce la pierderea progresivă a celulelor nervoase, cu simptome care includ probleme de coordonare a mișcării, vorbire incoerentă, dificultăți la înghițire și tremurături incontrolabile. Levacetilleucina îmbunătățește funcția lizozomilor, reducând astfel cantitatea de grăsimi și de colesterol din celule.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aqneursa

Nu luați Aqneursa

- dacă sunteți alergic la levacetilleucină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Acest medicament poate provoca reacții alergice, inclusiv reacții alergice bruște și severe. Opriți tratamentul cu Aqneursa și adresați-vă imediat unui medic dacă aveți reacții alergice după tratamentul cu acest medicament. Simptomele includ:

- dificultăți de respirație,
- umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii,
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime pe o parte sau pe tot corpul.

Aqneursa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Aqneursa poate afecta modul în care acționează alte medicamente sau poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse la acestea. În special, spuneți medicului dumneavoastră mai ales dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- digoxină: pentru tratarea insuficienței cardiace și a bătăilor neregulate ale inimii;
- dabigatran: pentru inhibarea coagulării sângelui;
- loperamidă: pentru a trata diareea;
- irinotecan, doxorubicină, vinblastină, paclitaxel, seliclib: pentru tratamentul cancerului;
- fexofenadină: pentru tratarea simptomelor de alergii;
- quinidină: pentru tratarea tulburărilor ritmului cardiac;
- talinolol: pentru scăderea tensiunii arteriale;
- sulfasalazină: pentru tratamentul inflamației severe a intestinului și pentru tratamentul reumatismului articular;
- rosuvastatină: pentru a reduce valorile crescute ale colesterolului.

Alte medicamente pot afecta modul în care acționează Aqneursa. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- N-acetil-DL-leucină, N-acetil-D-leucină: pentru tratarea vertijului acut

Copii și adolescenți

Aqneursa nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea sub 20 kg.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**

Aqneursa nu este recomandat în timpul sarcinii.

- **Femei aflate la vârsta fertilă**

Femeilor care pot rămâne gravide li se recomandă să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Aqneursa.

- **Alăptarea**

Nu se știe dacă levacetilleucina trece în laptele matern. Acest medicament poate fi dăunător pentru copilul alăptat.

Dacă alăptați, va trebui să decideți împreună cu medicul dumneavoastră dacă să continuați alăptarea sau terapia cu Aqneursa. Acesta va avea în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile Aqneursa pentru mama care alăptează.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aqneursa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aqneursa conține izomalt și propilenglicol

Fiecare plic conține 642,2 mg izomalt. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

Fiecare plic conține 0,153 mg propilenglicol.

3. Cum să luați Aqneursa

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea pacientului exprimată în kilograme și se administrează după cum urmează:

Greutatea corporală a pacientului	Doza de dimineață	Doza de după-amiază	Doza de seară
20 până la 24 kg	1 plic	Nicio doză	1 plic
25 până la 34 kg	1 plic	1 plic	1 plic
35 kg sau mai mult	2 plicuri	1 plic	1 plic

Mod de utilizare

Se va evita consumul de alimente și băuturi cu 30 de minute înainte și 2 ore după administrare.

- **Administrare orală cu lichid**

- Vărsați conținutul unui plic în 40 ml (3 lingurițe) de apă. Se amestecă până se dizolvă complet. Nu utilizați lichid fierbinte.
- Beți întregul amestec imediat după preparare (în decurs de 30 de minute).
- Dacă medicamentul nu este luat în decurs de 30 de minute de la preparare, amestecați-l din nou înainte de a-l bea.
- Este posibil ca după administrarea medicamentului, să rămână o cantitate mică din amestec; în acest caz, nu se va adăuga lichid suplimentar.
- Dacă este necesar un al doilea plic, se repetă toți pașii.

- **Utilizare prin sondă de gastrostomie**

Aqneursa poate fi administrat și printr-o sondă introdusă prin abdomen în stomac (dimensiunea franceză de 18 sau mai mare):

- Opriți alimentarea prin sondă (dacă pacientul are alimentare continuă).
- Extrageți cel puțin 20 ml de apă într-o seringă cu vârf de cateter și spălați sonda pentru a preveni interacțiunile dintre alimente și Aqneursa.
- Goliți conținutul unui plic în 40 ml de apă.
- Amestecați până când toate granulele sunt distribuite uniform în lichid.
- Extrageți tot amestecul în seringă cu vârf de cateter.
- Amestecul se administrează imediat (în interval de 30 de minute) în sonda de gastrostomie, prin aplicarea unei presiuni constante. Nu păstrați amestecul pentru utilizare ulterioară.
- Repetați pașii enumerați mai sus, începând cu golirea plicului, dacă este necesar un al doilea plic.
- Umpleți seringă cu vârf de cateter cu cel puțin 20 ml de apă și spălați sonda de gastrostomie.
- Reluați alimentarea atunci când este cazul.

Dacă luați mai mult Aqneursa decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă se întâmplă acest lucru. Se recomandă tratamentul simptomatic.

Dacă uitați să luați Aqneursa

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea doză conform planificării.

Dacă încetați să luați Aqneursa

Nu opriți tratamentul dacă fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarea frecvență:

Frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10

- gaze intestinale (flatulență)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aqneursa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic, cutie și/sau etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aqneursa

- Substanța activă este levacetilleucina. Un plic monodoză conține 1 g de levacetilleucină.
- Ceilalți excipienți sunt izomalt (E953), hipromeloză, aromă de căpșuni [conține propilenglicol (E1520)]. Vezi pct. 2 „Aqneursa conține izomalt și propilenglicol”.

Cum arată Aqneursa și conținutul ambalajului

Granulele de Aqneursa pentru suspensie orală sunt granule de culoare albă spre aproape albă, cu aromă de căpșuni.

Aqneursa se comercializează în plicuri monodoză realizate din aluminiu/polietilenă, pe suport de hârtie, ambalate în cutie de carton.

Dimensiuni de ambalaj:

- 28 de plicuri monodoză
- Pachet multiplu care conține 112 (4 pachete a câte 28) plicuri monodoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

IntraBio Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
IE-Dublin 2
Irlanda

Fabricantul

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.