

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nezglyal 13,7 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорална суспензия съдържа 13,7 mg лериглитазон (leriglitazone) (като хидрохлорид).

Една бутилка (100 ml) съдържа 1 370 mg лериглитазон (като хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всеки милилитър съдържа 80 mg сорбитол (E 420).

Всеки милилитър съдържа 2 mg натрий.

Всеки милилитър съдържа 1 mg натриев бензоат (E 211).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла, хомогенна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nezglyal е показан за лечение на церебрална аденолевкодистрофия (cerebral adrenoleukodystrophy, cALD) при момчета с аденолевкодистрофия (adrenoleukodystrophy, ALD) на възраст от 2 до 12 години, с лезии, които не се усилват от гадолиний (т.е. са Gd-отрицателни) при магнитно-резонансна томография на мозъка и имат неврологичен функционален скор (Neurological Functional Score, NFS) 0 или 1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Nezglyal трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на невродегенеративни заболявания.

Дозировка

Nezglyal се прилага веднъж дневно. Препоръчителните дози се основават на ръста и телесното тегло, както е показано по-долу в Таблица 1 (деца на възраст от 2 до 5 години) и Таблица 2 (деца на възраст от 6 до 12 години).

Таблица 1: Препоръчителни дози в ml за деца на възраст от 2 до 5 години

	Телесно тегло (kg)						
Ръст (cm)	9 – 10	11 – 13	14 – 16	17 – 20	21 – 26	27 – 32	33 – 41
81 – 86	2	2,5	2,5	2,5	3	3	3,5
87 – 92	2	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5
93 – 99	2,5	2,5	3	3	3	3,5	4
100 – 106	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4
107 – 113	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4
114 – 121	3	3	3	3,5	4	4	4,5
122 – 131	3	3	3,5	3,5	4	4,5	4,5

Таблица 2: Препоръчителни дози в ml за деца на възраст от 6 до 12 години

	Телесно тегло (kg)						
Ръст (cm)	16 – 20	21 – 26	27 – 35	36 – 46	47 – 61	62 – 80	81 – 106
107 – 113	3,5	4	4	4,5	5	5,5	6
114 – 121	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5
122 – 129	4	4,5	4,5	5	5,5	6,5	7
130 – 138	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7,5
139 – 148	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5
149 – 158	4,5	5	5,5	6	6,5	7,5	8
159 – 170	5	5,5	6	6,5	7	8	8,5

Промени на дозата при педиатрични участници

Препоръчва се да се проверява растежът на педиатричните участници на всеки 6 месеца, като се следи височината и теглото, за да се коригира дозата.

Промени на дозата при промени в чернодробната функция

Преди започване и по време на лечението участниците трябва да бъдат наблюдавани за повишени чернодробни ензими, като дозата се коригира съгласно препоръките, посочени в Таблица 3. На участниците трябва да се извършват подходящи тестове за чернодробната функция, както преди започване на лечението, така и редовно да се наблюдават по време на лечението (вж. точка 4.4).

Таблица 3: Препоръчително преустановяване на дозата на Nezglyal

Нежелана реакция	Тежест	Препоръчителни промени в дозата
Повишени чернодробни ензими (вж. точки 4.4 и 4.8)	Аланин аминотрансфераза (ALT) > 3,0 пъти горната граница на нормата (ULN), потвърдена при 2 измервания. Второто измерване трябва да се извърши в рамките на 3 до 5 дни след първия повишен резултат.	Лечението трябва да се преустанови при първото измерване на значително повишение докато настъпи нормализиране. След нормализиране обмислете възобновяване на лечението и продължаване на наблюдението на чернодробните ензими. Ако настъпи повторно повишаване на чернодробните ензими, лечението трябва да се повтори, както е посочено по-горе.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, участниците трябва да бъдат посъветвани да не приемат двойна доза и да приемат следващата доза, както е предписано.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Липсват данни за участници с чернодробно увреждане; затова безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не са установени при тези участници. Не се препоръчва употребата при участници с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (класификация по Child-Pugh, групи A, B или C) (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Липсват данни при участници с бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция играе незначителна роля при очистването на непроменен лериглитазон и клинично значимо натрупване на лериглитазон или активния му метаболит М3 при участници с лека бъбречна недостатъчност е малко вероятно. Не се налага корекция на дозата при участници с леко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) = 60 – 89 ml/min).

Въпреки това приложението при участници с умерено до тежко бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min) не се препоръчва.

Педиатрична популация (деца < 2 години)

Безопасността и ефикасността на Nezglyal при деца на възраст < 2 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Суспензията се прилага веднъж дневно, за предпочитане след закуска, по едно и също време на деня. Бутилката трябва да се разклаща добре в продължение на около 30 секунди преди приложението на всяка доза.

Суспензията трябва да се прилага с помощта на предоставената градуирана спринцовка за приложение на перорални форми, за да се отмери подходящият обем суспензия, съответстващ на предписаната за участника доза.

За допълнителни указания относно работата с лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към тиазолидиндиони.

Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (стадий I до IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оток/задържане на течности и сърдечна недостатъчност

Отоци са наблюдавани много често при деца (вж. точка 4.8). Типичните събития при деца са лицев или периорбитален оток.

Отокът може да започне в рамките на 4 седмици от лечението, като повечето участници го изпитват в рамките на 24 седмици. Диуретиците не се препоръчват за лечение на оток, тъй като могат да декомпенсират електролитния баланс при участници, получаващи кортикостероидна хормонозаместителна терапия за надбъбречна недостатъчност, свързана с ALD.

Отокът не се стабилизира или отшумява чрез намаляване на дозата. В случай на персистиращ или тежък оток може да се обмисли прекратяване на лечението, ако отокът не може да се понесе. Участниците трябва да бъдат информирани да очакват развитие на периферен или лицев оток.

Липсват данни за употребата на лериглитазон при участници със сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечно заболяване, както и при участници с рискови фактори за сърдечна недостатъчност (вж. точка 5.1). Употребата на лериглитазон при участници със сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечно заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Участниците трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на задържане на течности (препоръчва се оценка на югуларното налягане и изследване за хепатомегалия след започване на лечението) и сърдечна недостатъчност (стадий I до IV по NYHA) или повишаване на теглото, свързано със задържане на течности; особено при участници с рискови фактори за сърдечна недостатъчност (стадий I до IV по NYHA), напр. хипертония, коронарна болест, клапно заболяване, фамилна анамнеза за някое от тях (вж. точка 4.8).

Лериглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи клинично значимо влошаване на сърдечния статус.

Участници, подложени на трансплантация на хемопоеитични стволови клетки (Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)

Лечението с лериглитазон трябва да се преустанови най-малко пет дни преди започване на процедурите по HSCT, определени като деня на първото приложение на миелоаблативни кондициониращи лекарствени продукти. Моментът на преустановяване трябва да бъде потвърден от лекуващия лекар въз основа на планирания режим на кондициониране.

Наблюдение на чернодробната функция

Чернодробните ензими трябва да се изследват преди започване на терапията при всички участници. Лечението не трябва да се започва при участници, които на изходното ниво имат повишени чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза (AST) или ALT > 2 пъти горната граница на нормата), общ билирубин > 1,5 пъти над горната граница на нормата (освен ако не се дължи на синдрома на Gilbert) или с други данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението се препоръчва периодично наблюдение на чернодробните ензими; на тримесечие, през първите 6 месеца, и впоследствие на всеки 6 месеца. Ако нивата на ALT се повишат до 3 пъти над горната граница на нормата по време на терапията, нивата на чернодробните ензими трябва да се преоценят възможно най-скоро в рамките на 3 до 5 дни след първия повишен резултат. Ако нивата на ALT останат > 3 пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да се преустанови. Лечението може да бъде възобновено след нормализиране с продължаващо наблюдение на чернодробните ензими (вж. точка 4.2).

Повишаване на теглото

По време на лечението с лериглитазон при педиатрични участници много често се наблюдава повишаване на теглото (вж. точка 4.8).

Дългосрочна безопасност при педиатричната популация

Опитът с лериглитазон при педиатрични участници е ограничен. Липсват данни за дългосрочна безопасност при тази популация. Потенциалното въздействие на лериглитазон върху костната минерална плътност и растежа при педиатрични участници не е известно. При лечение на педиатрични участници трябва да се има предвид подходящо клинично наблюдение.

Рак на пикочния мехур

Съобщава се за повишен риск от рак на пикочния мехур при лечение на диабет тип II с пиоглитазон. Не са съобщени злокачествени заболявания на пикочния мехур при лериглитазон, но данните за дългосрочната безопасност са ограничени.

Участниците трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарска помощ, ако по време на лечението се развие макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия или чести позиви за уриниране.

Риск от костни фрактури

Въпреки че до момента в клиничните проучвания с лериглитазон не са съобщавани костни фрактури, фрактурите са признат ефект на класа на агонистите на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ), поради ефектите им върху костния метаболизъм. Участниците с повишен риск от фрактури трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин.

Захарен диабет тип I и тип II

Безопасността и ефикасността при участници със захарен диабет тип I или II не са установени. Лериглитазон не трябва да се използва при участници, приемащи лекарства за понижаване на кръвната захар, поради повишения риск от хипогликемия. При участници с диабет, тиазолидиндионите са свързани със съобщения за нововъзникнал или влошаващ се диабетен макулен едем, често съпроводен с намалена зрителна острота и периферен оток. Медицинските специалисти трябва да бъдат наблюдателни относно за възможността за развитие на макулен едем, ако участниците съобщават за нарушения в зрителната острота; трябва да се обмисли насочване към подходящ офталмолог.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол (E420)

Този лекарствен продукт съдържа 8 000 mg сорбитол във всеки 100 ml, които са еквивалентни на 80 mg/ml.

Този лекарствен продукт не трябва да се приема/прилага при участници с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ).

Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 2 mg натрий на ml, количество, еквивалентно на 0,10% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Натриев бензоат (E211)

Този лекарствен продукт съдържа 100 mg натриев бензоат във всеки 100 ml, които са еквивалентни на 1 mg/ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, засягащи лериглитазон

Досега не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия с лериглитазон.

Лериглитазон се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP2C8 и CYP3A4) и е субстрат на P-гликопротеин (P-gp) и протеин за резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Инхибитори на CYP2C8 и CYP3A

Съпътстващата употреба на лериглитазон със силни и умерени инхибитори на CYP2C8 (напр. гемфиброзил) или със силни и умерени инхибитори на CYP3A (напр. итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, верапамил) не се препоръчва. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато инхибитори както на CYP2C8, така и на CYP3A4 се прилагат едновременно с лериглитазон.

Индуктори на CYP2C8 и CYP3A

Съпътстващата употреба на лериглитазон с индуктори на CYP2C8 и/или CYP3A (напр. карбамазепин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) не се препоръчва.

Взаимодействия с транспортери

Не се очаква ефект върху абсорбцията на лериглитазон, когато се прилага едновременно с инхибитори на P-gp или BCRP, тъй като абсолютната перорална бионаличност е висока. Не се очаква инхибиторите на P-gp и BCRP да повишат значително нивата на лериглитазон в мозъка.

Влияние на лериглитазон върху други лекарствени продукти

Взаимодействия с транспортери

Потенциалът за инхибиране на BCRP на ниво черва не е известен. Възможно е плазмените концентрации на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери (включително, но не само лапатиниб, метотрексат, розувастатин, топотекан, сулфасалазин) да се повишат, затова трябва да се прилагат с повишено внимание.

Взаимодействия с лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар

Досега не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с антидиабетни лекарствени продукти, съдържащи лериглитазон. Лериглитазон повишава инсулиновата чувствителност и затова съпътстващата употреба с лекарства, понижаващи кръвната захар (напр. метформин, инсулин, гликлазид, глимепирид или глибенкламид), може да увеличи риска от хипогликемия.

Лериглитазон не трябва да се използва при участници, приемащи лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Ако съпътстващата употреба се счита за неизбежна, участниците трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на хипогликемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неприложимо.

Кърмене

Неприложимо.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на лериглитазон върху фертилитета при хора. При плъхове не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжките; наблюдаван е обаче ефект върху фертилитета при женските плъхове (намален брой живи ембриони) (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nezglyal повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на лериглитазон може да се появи повишено сълзене, както и оток/подуване на клепачите, причиняващи потенциални зрителни нарушения (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Цялостният профил на безопасност на лериглитазон се основава на клинични проучвания и допълнителен клиничен опит при педиатрични участници с ALD.

При деца (на възраст от 2 до 12 години) най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с лериглитазон са повишаване на теглото (8,7%), оток на клепачите (8,7%), левкопения (8,7%) и неутропения (8,7%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на лериглитазон при педиатрични участници с ALD е оценена в отворено проучване фаза II MT-2-02, включващо 23 участници на възраст от 2 до 12 години. Средната (SD) продължителност на лечението е 76,2 (48,91) седмици, а медианата на продължителността е 57,9 (Мин., Макс. 5,4; 192,1) (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции при деца (на възраст от 2 до 12 години) са изброени в Таблица 4. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас и честота по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота въз основа на следната конвенция за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Отклонения в стойностите при диференциално броене на белите кръвни клетки Повишено международно нормализирано съотношение Левкопения Лимфопения Неутропения Повишено ниво на протромбин	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на теглото Повишен апетит	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Сърдечни нарушения	Повишено ниво на N-терминалния	Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	прохормон на мозъчния натриуретичен пептид	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нощно изпотяване	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток*	Много чести

* Отокът включва периферен оток, оток на лицето и оток на клепачите.

Описание на избрани нежелани реакции

Анемия

Анемия (включително анемия и желязодефицитна анемия) при участници, лекувани с лериглитазон е съобщавана от лабораторни изследвания (4,3% при децата (на възраст от 2 до 12 години). При някои участници лабораторните находки показват макроцитоза (напр. увеличен среден обем на еритроцитите или намалена средна концентрация на хемоглобин в еритроцитите). Повечето събития са съобщени през първите 48 седмици от началото на лечението. Тези събития са леки и асимптоматични.

Повишаване на теллото

Повишаване на теллото е съобщавано при 8,7% при децата (на възраст от 2 до 12 години). Повечето събития са съобщени през първите 24 седмици от началото на лечението и са леки по тежест.

Оток и оток на клепачите

Оток (включително оток и оток на клепачите) е съобщаван при участници, лекувани с лериглитазон (17,4% от децата (на възраст от 2 до 12 години)). Повечето нежелани реакции са съобщени през първите 24 седмици след започване на лечението и при педиатричните участници всички са леки по тежест.

Педиатрична популация

Липсват данни за употребата на лериглитазон при участници под 2-годишна възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва участникът да бъде наблюдаван чрез ЕКГ, измерване на кръвната захар и кръвното налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, Различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX23

Механизъм на действие

Лериглитазон е селективен агонист на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ).

Лериглитазон намалява невроналното възпаление, чрез инхибиране на медираната от NF- κ B клетъчна сигнализация при възпалителни процеси, защитава невроните и астроцитите и намалява активирането на микроглията в *in vitro* модели на cALD. Той също така намалява оксидативния стрес и стимулира митохондриалната функция в невроните. Лериглитазон намалява адхезията на моноцитите към ендотелните клетки в *in vitro* модели, свързани с кръвно-мозъчната бариера. При *in vivo* модел на невронално възпаление, свързано с cALD, лериглитазон е довел до дозозависимо намаляване на клиничните симптоми. Защитните и възстановителните ефекти върху миелинизацията са демонстрирани както в *in vitro*, така и в *in vivo* модели.

Клинична ефикасност

Ефикасността на лериглитазон при популацията, за която е показан, е оценена в едно открито проучване при педиатрични участници от мъжки пол с cALD (MT-2-02; N=23).

Проучване MT-2-02

Проучването MT-2-02 е открито проучване при педиатрични участници от мъжки пол на възраст от 2 до 12 години с cALD за оценка на ефектите на лериглитазон (13,7 mg/ml) върху прогресията на заболяването преди HSCT. Лериглитазон е прилаган перорално веднъж дневно, началните дози са определени въз основа на възрастта и теглото и след това са коригирани според фармакокинетичните резултати, за да се постигне тарagetната експозиция (170 mcg·h/ml). Лечението е продължило до седмица 96, освен ако не е прекратено по-рано поради HSCT. Включени са общо 23 участници, със следното разпределение по възраст: 7 участници на възраст 2 – 5 години и 16 участници на възраст 6 – 12 години. Средната възраст на 23-мата участници е 7,7 години (SD 2,93); изходните променливи са представени в таблиците по-долу. Участниците са разпределени в една от двете популации на изходно ниво: тези с Gd отрицателни мозъчни лезии (популация 1 – нямат гадолиний-усилващи се лезии [Gd отрицателни]; $n=9$) или тези с Gd положителни мозъчни лезии (популация 2 – имат гадолиний-усилващи се лезии [Gd положителни]; $n=14$). На изходното ниво скорът за неврологична функция (Neurological Function Score, NFS) варира от 0 до 1 в общата популация, а MFD е 0 за цялата популация.

Трима участници от популация 2 прекратиха участието си в проучването преди седмица 24 и затова са изключени от оценявания набор, тъй като не можаха да предоставят минимално необходимите данни, за да се оцени овладяването на заболяването. В резултат на това оценяваният набор включва 20 участници – 9 участници от популация 1 и 11 участници от популация 2.

По време на проучването, от 23-мата участници 14 са претърпели HSCT или генна терапия (GT) (популация 1, $n=3$; популация 2, $n=11$).

Оценките за ефикасност са извършени до седмица 96 или до визитата преди HSCT, което от двете настъпи първо.

Първичната крайна точка за ефикасност е дялът на участниците с клинично и радиологично овладяно заболяване в седмица 96 или при визитата преди HSCT, въз основа на 10% честота на овладяване на заболяването при естествения ход. Клинично и радиологично овладяване на заболяването („овладяно заболяване“) е оценено с помощта на предварително определени критерии, дефинирани като всички от следните:

- Промяна спрямо изходното ниво в скората за неврологичната функция (NFS) ≤ 5 точки;
- Липса на значителна функционална недостатъчност (major functional disability, MFD);
- Липса на данни от ЯМР за прогресия на лезията, включително:

- Липсва конверсия до гадолиний-усилващи се (Gd+) лезии в популация 1 (Скор за интензитета на гадолий (GIS) = 0);
- Изчезване на персистиращи Gd+ лезии в популация 2, дефинирано като промяна в скор за GIS от 1, 2 или 3 на 0, където персистиращите Gd+ лезии се определят като лезии, налични на ≥ 2 последователни ЯМР изображения в рамките на минимум 6 месеца;
- Липсва значителен растеж на T2/FLAIR лезиите, в сравнение с предишното ЯМР изследване, при нито една от популациите, оценен чрез разчитане в централна лаборатория.

Вторичните крайни точки включват трайна промяна спрямо изходното ниво на NFS; промяна спрямо изходното ниво на скор по Loes; промяна спрямо изходното ниво в GIS.

В седмица 96 или визитата преди HSCT от 20 оценени участници, 7 (35%; 95% CI: 15,4, 100%) участници отговарят на дефиницията за овладяно заболяване и проучването е постигнало първичната крайна точка. Подробните данни за първичната крайна точка са обобщени в Таблица 5 за кохортата на популация 1.

Таблица 5: Проучване MT-2-02. Резултати за първичната крайна точка за кохортата от популация 1

Първична крайна точка (седмица 96 или визита преди HSCT)	n (%) (Оценяем набор, n=9)	95% CL
Овладяно заболяване	6 (66,7%)	29,9% – 100%
Компоненти на овладяно заболяване:		
1 – Промяна в NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% – 100%
2 – Липса на MFD	9 (100%)	66,4% – 100%
3 – Липса на прогресия на лезията	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3a – Gd отрицателен (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3b – Липса на значителен растеж	7 (77,8%)	40,0% – 97,2%

За оценка на 15-те домейна на неврологичната функция е използвана трайната промяна спрямо изходното ниво в NFS; 6 от тези домейни оценяват най-сериозните симптоми, обобщени като MFD. В Популация 1 нито една стойност на NFS не е 0 на изходното ниво и не е останала 0 в седмица 96 и при визитата преди HSCT. Нито един участник не е имал промяна в NFS > 1 по време на проучването, включително тези с наблюдение след 96 седмици. Никой от участниците не е имал MFD и нито един от участниците не е починал по време на лечение с лериглитазон, включително тези с наблюдение след 96 седмици.

Промяната спрямо изходното ниво в скор по Loes е използвана за оценка на лезиите с течение на времето. В Популация 1 средният медианата на скор по Loes резултат е 2,0 на изходното ниво. Той остава стабилен постоянен при участниците, които продължават лечението до седмица 96 (средна медиана на промяната спрямо изходното ниво е 0), докато при участниците, подложени на HSCT, средната медианата на промяната е 2 при визитата преди HSCT.

Промяната спрямо изходното ниво в GIS е използвана за оценка на промените в усилването на Gd. В популация 1 6 от 9 участници (66,7%) остават с GIS = 0 в седмица 96. При тримата участници, при които има прогресия до гадолиний-усилващи се лезии, GIS е 1 при визитата преди HSCT.

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение при хора лериглитазон се абсорбира бързо. Абсолютната му бионаличност в несвързано състояние след единична перорална доза лериглитазон 163,93 mg е 91,1% (+ интравенозно приложение на 91 µg съединение, което не е радиоизотопно маркирано). Пикови плазмени концентрации се достигат 3 часа след приложение. Пропорционално повишаване на плазмената концентрация е наблюдавано при дози от 27,32 до 245,9 mg лериглитазон в свободна форма. Стационарно състояние се достига след прилагане в течение на 4 – 5 дни. Многократното прилагане води до коефициент на кумулиране от 1,7 – 1,8.

Разпределение

Лериглитазон се свързва с човешките плазмени протеини в процентно съотношение 96,4%, а съотношението кръв/плазма е 0,6. Обемът на разпределение е 35,3 l. Лериглитазон е открит в цереброспиналната течност (CSF) на доброволци 4 часа след приложение в ден 8, при концентрация 188 ng/ml и 332 ng/ml съответно след последната доза от 135 и 270 mg лериглитазон хидрохлорид. Това приблизително съответства на 2% от общата плазмена концентрация на лериглитазон. МЗ преминава кръвно-мозъчната бариера само в много ограничена степен.

Биотрансформация

Лериглитазон се метаболизира в черния дроб предимно чрез CYP2C8 и CYP3A4.

МЗ е основният метаболит на лериглитазон и се образува чрез дехидрогениране на алкохолната група. При доброволци лериглитазон съставлява 60 до 65% от общото лекарствено вещество (2 – 24 часа) в плазмата, а основният метаболит МЗ съставлява 30 до 35%. Лериглитазон и МЗ са субстрати на Р-гликопротеина и на BCRP.

Елиминиране

След единична доза 163,93 mg лериглитазон, маркиран с [¹⁴C], радиоактивността се екскретира главно с урината (77%) и в по-ограничена степен с фекалиите (24%). В урината лериглитазон се екскретира предимно под формата на окислени метаболити и глюкуронидни конюгати, като се установяват само следи от непроменен лериглитазон и от активния метаболит МЗ. В изпражненията лериглитазон се екскретира главно като сулфатиран метаболит.

След перорално приложение на единична доза 180 mg лериглитазонов хидрохлорид + интравенозно приложение на 100 µg лериглитазонов хидрохлорид -¹⁴C очакваната билиарна екскреция във фекалиите е 21,3% за общата радиоактивност и само малки количества се екскретират като непроменен лериглитазон - ¹⁴C или МЗ - ¹⁴C. Елиминационният полуживот на лериглитазон и МЗ е приблизително 22 часа. Измереният клирънс при хора е 0,976 l/h.

Специални популации

Старческа възраст

Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Липсват данни.

Бъбречно увреждане

Липсват данни за участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и генотоксичност.

Токсикологичните наблюдения при многократно прилагане при мишки, плъхове и кучета, на които е прилаган лериглитазон съответно до 3, 6 и 9 месеца, са типични за прекомерно активиране на PPAR γ . А именно, проучванията показват намаляване на еритроцитите (RBC) с увеличаване на теглото на сърцето и повишено отлагане и инфилтриране на мазнини. Освен това в проучването за хронична токсичност при плъхове, при един мъжки индивид, на който е приложена високата доза, е открит изолиран подкожен злокачествен сарком. При нивата без наблюдаван неблагоприятен ефект (NOAEL) в проучванията за хронична токсичност при плъхове, комбинираната системна експозиция на несвързан лериглитазон и неговия метаболит М3 е подобна на очакваната при участниците.

Канцерогенност

Не е установен канцерогенен потенциал при 2-годишни проучвания за канцерогенност при двата изследвани вида – плъхове и мишки.

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове Sprague Dawley (CrI:CD[SD]), третирани с лериглитазон, не са наблюдавани свързани с лечението неопластични находки. При максималните тествани дози при деца изчислените граници на безопасност са съответно 0,63 и 1,50 за лицата от мъжки и женски пол, въз основа на комбинираната експозиция на несвързан лериглитазон и М3.

В 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки CD-1 (ICR) – (CrI:CD1), третирани с лериглитазон, не са наблюдавани свързани с лечението неопластични находки. При максималните тествани дози при деца изчислените граници за безопасност са съответно 37,5 и 21,5 за индивидите от мъжки и женски пол, въз основа на комбинираната експозиция на несвързан лериглитазон и М3.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие са проведени при бременни плъхове и зайци и показват намаляване на телесното тегло на фетуса при максималните тествани дози (съответно 3,07 и 4,40 пъти над таргетната клинична експозиция при деца, въз основа на комбинираната експозиция на несвързан лериглитазон и М3). Не са установени тератогенни ефекти. При максималната тествана доза нежеланите ефекти върху женския фертилитет и ранното ембрионално развитие са ограничени до намален брой живи ембриони (10,8 ембриона спрямо 14,3 при контролите) поради намаляване на средния брой жълти тела и увеличение на степента на загуба преди и след имплантиране. Границите за безопасност на тези ефекти са оценени на 2,7 пъти таргетната клинична експозиция при деца, въз основа на комбинираната системна експозиция на несвързан лериглитазон и неговия метаболит М3. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет, както и свързани с мъжките индивиди ефекти върху ранното ембрионално развитие при всяка от оценяваните дози.

Ювенилна токсичност

В проучване върху ювенилни плъхове, в което плъховете са третирани от 22-ия до 91-ия ден (възраст, еквивалентна на 2 годишна до зряла възраст при хората), наблюдаваните токсикологични ефекти са подобни на тези при възрастни плъхове (NOAEL 25 mg/kg/ден; 2,19 пъти таргетната експозиция при децата, въз основа на комбинираната системна експозиция на несвързан лериглитазон и неговия метаболит М3), с изключение на леки ефекти върху костната минерална плътност. Няма граница за безопасност по отношение на този ефект. Не може да се изключи наличието на клинична значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (Е 420)
Микрокристална целулоза (Е 460)
Кармелоза натрий (Е 466)
Захарин натрий (Е 954)
Натриев бензоат (Е 211)
Натриев цитрат (Е 331)
Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
Аромат на ягода
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

След първо отваряне

До 66 дни под 25 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 ml бутилка с висока хидролитична устойчивост от тъмно стъкло тип III с бяла полиетиленова капачка, защитена от деца с включена в опаковката 12 ml полиетиленова спринцовка за прилагане на перорални форми, градуирана на всеки 0,5 ml.

Вид опаковка: една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

За точно отмерване на предписаната доза е предоставена 12 ml спринцовка за прилагане на перорални форми. Препоръчително е медицинският специалист да посъветва участника или болногледача как да използва спринцовката за прилагане на перорални форми, за да се гарантира, че се прилага правилният обем.

Преди всяко приложение бутилката трябва да се разклаща добре в продължение на приблизително 30 секунди.

Бутилката трябва да се постави върху хоризонтална стабилна повърхност и капачката да се отстрани. Предоставената в опаковката спринцовка за прилагане на перорални форми трябва да се постави в бутилката и с нея да се изтегли предписаната доза. След това съдържанието на спринцовката за прилагане на перорални форми трябва да се приложи директно в устата на участника.

След като участникът е приел дневната си доза, бутилката трябва да се затвори, а спринцовката за прилагане на перорални форми да се измие с чиста вода и да се подсуши с кухненска хартия. След това бутилката и спринцовката за прилагане на перорални форми трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcelona
Испания
Тел.: +34 93 544 14 66
pharmacovigilanceEU@minoryx.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2060/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Delpharm Huningue S.A.S.
26, Rue de la Chapelle 68330
Huningue
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с наблюдение на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с наблюдение на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) с цел да се охарактеризира допълнително честотата на сериозните последици от задържането на течности, включително оток, и дългосрочната безопасност, включително безопасността по отношение на костите, на лериглитазон при лица от мъжки пол с адренолевкодистрофия (ALD) на възраст от 2 до 12 години, които нямат гадолиний-усилващи се лезии (Gd) (т.е. са Gd-отрицателни) при магнитнорезонансна томография (MRI) на мозъка и със скор 0 или 1 по скалата за неврологична функция (NFS), ППУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване MT-4-01.	Годишни доклади (с ежегодна повторна оценка)
С цел допълнително охарактеризиране на ефикасността на лериглитазон при лица от мъжки пол с адренолевкодистрофия (ALD) на възраст от 2 до 12 години, които нямат гадолиний-усилващи се лезии (Gd) (т.е. са Gd-отрицателни) при магнитнорезонансна томография (MRI) на мозъка и със скор 0 или 1 по скалата за неврологична функция (NFS), ППУ трябва да проведе и представи резултатите от многонационално, многоцентрово, неинтервенционално проучване, основано на данни от регистър на участници за събиране на дългосрочни данни за ефективността на лериглитазон от реалната клинична практика, според съгласувания протокол.	Ежегодно (с ежегодна повторна оценка)
С цел осигуряване на адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на лериглитазон при лечението на лица от мъжки пол с адренолевкодистрофия (ALD) на възраст от 2 до 12 години, които нямат гадолиний-усилващи се лезии (Gd) (т.е. са Gd-отрицателни) при магнитнорезонансна томография (MRI) на мозъка и със скор 0 или 1 по скалата за неврологична функция (NFS), ППУ трябва да предоставя ежегодни актуализации относно всяка нова информация, свързана с безопасността и ефикасността на лериглитазон.	Ежегодно (с ежегодна повторна оценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nezglyal 13,7 mg/ml перорална суспензия
лериглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml съдържа 13,7 mg лериглитазон (като хидрохлорид).
Една бутилка (100 ml) съдържа 1 370 mg лериглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още сорбитол (E 420), натрий и натриев бензоат (E 211). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
1 x 100 ml бутилка
1 x 12 ml спринцовка за приложение на перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Разклатете добре в продължение на 30 секунди преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне: до 66 дни под 25 °C.

Дата на първо отваряне: ____ / ____ / ____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2060/001

13. НОМЕР НА ПАРТИДА, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nezglyal

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nezglyal 13,7 mg/ml перорална суспензия
лериглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml съдържа 13,7 mg лериглитазон (като хидрохлорид).
Една бутилка (100 ml) съдържа 1 370 mg лериглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още Е 211, Е 420 и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия.
100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Разклатете добре в продължение на 30 секунди преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне: до 66 дни под 25 °C.
Дата на първо отваряне: ____ / ____ / ____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2060/001

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nezglyal

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за участника

Nezglyal 13,7 mg/ml перорална суспензия лериглитазон (leriglitazone)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да давате това лекарство на детето си, тъй като тя съдържа важна информация за Вас и Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като тези на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nezglyal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nezglyal
3. Как да приемате Nezglyal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nezglyal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nezglyal и за какво се използва

Nezglyal съдържа активното вещество лериглитазон. Той принадлежи към група лекарства, известни като агонисти на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ).

Nezglyal е лечение за рядко мозъчно заболяване при момчета, наречено церебрална адренолевкодистрофия (cALD).

Nezglyal се използва при момчета на възраст от 2 до 12 години с cALD, които имат мозъчни лезии без нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, наречени „Gd-отрицателни“ лезии (това са области, които не поемат контрастното вещество, наречено гадолиний, и поради това не се изобразяват като светли области при магнитно-резонансната томография (ЯМР)), и които нямат или имат леки клинични симптоми (което означава, че имат стойности на Неврологичен функционален скор (NFS) 0 или 1).

Мозъчната адренолевкодистрофия (cALD) е форма на наследствено заболяване, наречено адренолевкодистрофия, при което мастни вещества, известни като „мастни киселини с много дълга верига“, се натрупват в тъканите на организма, главно в мозъка, гръбначния мозък и надбъбречните жлези (две жлези, разположени над бъбреците). При cALD натрупването на тези вещества в мозъка причинява възпаление и разрушаване на защитната обвивка (миелин), която изолира нервните клетки и подпомага предаването на нервните импулси. Това води до образуване на мозъчни лезии.

Хората с ALD могат да развият cALD в детска възраст. Хората могат да развият Gd-отрицателни лезии без клинични симптоми или имат леки клинични симптоми. Тези лезии могат да прогресират до по-сериозно заболяване, което може да бъде животозастрашаващо..

Активното вещество в Nezglyal, лериглитазон, действа чрез свързване с и активиране на мишена (рецептор) в организма, известна като PPAR γ рецептор. PPAR γ рецепторите участват в регулирането на функцията на митохондриите (структурите в клетките, които произвеждат енергия), на клетъчния отговор към оксидативен стрес (увреждане, причинено от молекули с токсичен ефект, съдържащи кислород, известни като свободни радикали) и на възпалението. Лериглитазон предпазва нервните клетки от увреждането, причинено от cALD, като намалява възпалението, подобрява функцията на митохондриите и предпазва от увреждане, причинено от свободните радикали.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nezglyal

Не използвайте Nezglyal

- ако детето Ви е алергично към лериглитазон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако детето Ви е алергично към вид лекарство, принадлежащо към група лекарства, известни като „тиазолидиндиони“, като например пиоглитазон (използван за понижаване на нивата на кръвната захар при хора с диабет тип 2);
- ако детето Ви страда или някога е страдало от сърдечна недостатъчност в миналото.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете преди да дадете Nezglyal на детето си.

- Нежеланите реакции при лечение с Nezglyal се съобщават по-често през първите шест месеца от лечението. По-специално, могат да се появят нежелани реакции като повишаване на теллото и задържане на течности, водещо до оток с признаци като подуване на краката, ходилата или глезените. Лекарят на Вашето дете ще наблюдава това и лечението на Вашето дете с Nezglyal може да бъде прекратено, ако се появят тежки симптоми на оток или сърдечна недостатъчност.
- Някои участници, при които се наблюдава задържане на вода, могат да развият сърдечна недостатъчност. Информирайте лекаря на Вашето дете възможно най-скоро, ако детето Ви получи признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух, увеличаващо се подуване на краката, стъпалата или глезените, въпреки мерките, предприети от лекаря, дискомфорт или подуване на корема, проблеми със съня и задух в легнало положение по гръб, когато болният е в леглото, болка в гърдите или сърцебиене, честа суха, дразнеща кашлица.
- Лечението с Nezglyal трябва да се спре поне 5 дни преди детето Ви да започне да приема лекарствата, които се използват за подготовка преди трансплантация на хемопоетични стволови клетки — процедура, при която костният мозък на участника се изчиства от клетките и се замества със стволови клетки, които образуват нов костен мозък.
- Ако детето Ви има нарушена чернодробна функция, неговият лекар ще прецени внимателно дали това лекарство е подходящо за него и може да поиска да го наблюдава внимателно.
- Информирайте незабавно лекаря на Вашето дете, ако забележите кръв в урината на детето или ако то изпитва болка или затруднение при уриниране по време на лечението.
- Преди да дадете Nezglyal на детето си, ще му бъде взета кръвна проба, за да се провери чернодробната му функция. Тази изследвания може да се повтарят през равни интервали. Информирайте незабавно лекаря на Вашето дете, ако то развие симптоми на чернодробно заболяване, като необяснимо гадене, повръщане или коремна болка, загуба на телло, тъмна урина или пожълтяване на кожата (жълтеница).
- Ако детето Ви има остеопороза или е изложено на риск от фрактури на костите, говорете с неговия лекар. Лекарствата от същия клас се свързват с повишен риск от счупвания на костите. Не е известно дали Nezglyal може да повлияе на развитието на костите или здравината на костите при деца. Лекарят ще следи растежа и здравето на костите на Вашето дете по време на лечението.

- Nezglyal не трябва да се използва заедно с лекарства, понижаващи -кръвната захар-, тъй като това може да увеличи риска от ниска кръвна захар (хипогликемия). Ако детето Ви страда от диабет тип 1 или 2 и приема антидиабетни лекарства, неговият лекар ще прецени внимателно дали това лекарство е подходящо за него и може да поиска да го наблюдава внимателно.
- Ако детето Ви има особен вид очно заболяване, наречено макулен оток (подуване на задната част на окото), неговият лекар може да го насочи за очен преглед и да реши дали лечението трябва да продължи.

Деца под 2-годишна възраст

Това лекарство не трябва да се дава на деца под 2-годишна възраст, тъй като не е изследвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Nezglyal

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Следните лекарства могат да повишат риска от нежелани реакции при лечение с Nezglyal:

- гемфиброзил (използван за лечение на висок холестерол)
- итраконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- кларитромицин (използван за лечение на бактериални инфекции)
- метформин (използван за лечение на диабет) или други лекарства, които понижават кръвната захар, като инсулин, гликлазид, глимепирид или глибенкламид

Следните лекарства могат да намалят ефективността на Nezglyal:

- карбамазепин (използван за лечение на някои видове гърчове при хора с епилепсия, болка при тригеминална невралгия или мания при биполарно разстройство)
- рифампицин (използван за лечение на някои бактериални инфекции, включително туберкулоза)
- фенитоин (използван за лечение на епилепсия)
- фенобарбитал (използван за лечение на епилепсия)

Следните лекарства може да изискват специално наблюдение, когато се приемат едновременно с Nezglyal:

- розувастатин (използван за лечение на висок холестерол)
- метотрексат (използван за лечение на някои възпалителни заболявания и някои видове рак)
- сулфасалазин (използван за лечение на възпалително заболяване на червата)

Лекарят на Вашето дете ще реши дали тези лекарства могат да се приемат заедно и може да го наблюдава по-внимателно.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед и работа с машини. Ако детето Ви получи нежелани реакции, засягащи зрението му, то не трябва да кара велосипед или да работи с машини, докато зрението му не се нормализира (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Nezglyal съдържа сорбитол, натрий и натриев бензоат

Това лекарство съдържа 8 000 mg сорбитол във всеки 100 ml, които са еквивалентни на 80 mg/ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че то има непоносимост към някои захари, или ако му е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, при което човек не може да разгражда фруктозата, говорете с неговия лекар, преди детето Ви да приеме или получи това лекарство.

Това лекарство съдържа 200 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки 100 ml, което е еквивалентно на 2 mg/ml. Това количество е еквивалентно на 0,10% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 100 mg натриев бензоат във всеки 100 ml, които са еквивалентни на 1 mg/ml.

3. Как да приемате Nezglyal

Винаги давайте това лекарство на детето си точно както Ви е казал лекарят на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте го.

Лечението с това лекарство трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на заболявания, които причиняват нарушаване на функцията на нервните клетки.

Nezglyal се предлага под формата на суспензия, която се приема през устата веднъж дневно.

Препоръчителната дневна доза ще бъде изчислена от лекаря на Вашето дете въз основа на възрастта, теглото и ръста му. Детето Ви трябва да посещава редовно своя лекар, за да се гарантира, че продължава да получава правилната доза, докато расте.

Давайте Nezglyal на детето си по едно и също време всеки ден, за предпочитане след закуска.

Лекарят или фармацевтът на Вашето дете ще Ви покажат как да отмерите правилната доза. Използвайте спринцовката за прилагане на перорални форми, предоставена с Nezglyal, за да измерите Вашата дневна доза или дневната доза на Вашето дете.

Указания за употреба

- Винаги разклащайте добре бутилката в продължение на около 30 секунди преди всяка доза.
- Поставете бутилката върху хоризонтална, стабилна повърхност и свалете капачката.
- Въведете в гърлото на бутилката спринцовката за прилагане на перорални форми, която е предоставена в опаковката, и изтеглете препоръчителната дневна доза.
- Изпразнете съдържанието на спринцовката за перорално дозиране в устата на детето си и се уверете, че то е глътнало дозата.
- След като дадете дозата на детето си, затворете бутилката. Измийте спринцовката за перорално дозиране с чиста вода и я подсушете с кухненска хартия. Поставете бутилката и спринцовката за перорално дозиране обратно в оригиналната им опаковка, за да се предпазят от светлина.

Ако сте дали на детето си повече от необходимата доза Nezglyal

Ако случайно сте дали на детето си твърде много лекарство или ако някой друг или друго дете приеме това лекарство, незабавно се консултирайте с лекар или фармацевт и вземете тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да дадете Nezglyal на детето си

Ако пропуснете да дадете доза на детето си, просто продължете със следващата доза както обикновено. Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако детето Ви спре да приема Nezglyal

Nezglyal трябва да се приема всеки ден, за да действа, както трябва. Говорете с лекаря на Вашето дете, преди да спрете това лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции възникват по-често в началото на лечението и може да изискват наблюдение от лекаря на Вашето дете.

Следните нежелани реакции са съобщени при деца, лекувани с Nezglyal:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Подуване поради задържане на течности, включително подуване на долната част на краката, лицето и/или клепачите на детето Ви

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Промени в кръвните изследвания, като например:
 - Ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
 - Променено съотношение на различните видове бели кръвни клетки
 - По-бавно съсирване на кръвта (повишено международно нормализирано съотношение (INR))
 - Ниски нива на белите кръвни клетки (левкопения)
 - Ниски нива на лимфоцитите – вид бели кръвни клетки (лимфопения)
 - Ниски нива на неутрофилите – вид бели кръвни клетки (неутропения)
 - Повишени нива на протромбин (белтък, необходим за съсирването на кръвта)
 - Повишени нива на маркер в кръвта, свързан с натоварването на сърцето (N-терминален прохормон на мозъчния натриуретичен пептид)
- Повишен апетит
- Повишаване на теллото
- Главоболие
- Нощно изпотяване

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето Ви получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря или хирурга на Вашето дете. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nezglyal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/“EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първо отваряне: да се използва до 66 дни при температура под 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които детето Ви вече не използва. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nezglyal

Активното вещество е лериглитазон (като хидрохлорид).

Всеки ml перорална суспензия съдържа 13,7 mg лериглитазон (като хидрохлорид).

Една бутилка (100 ml) съдържа 1 370 mg лериглитазон (като хидрохлорид).

Другите съставки са сорбитол (Е 420), микрокристална целулоза (Е 460i) и кармелоза натрий (Е 466), захарин натрий (Е 954), натриев бензоат (Е 211), натриев цитрат (Е 331), лимонена киселина монохидрат (Е 330), аромат на ягода и пречистена вода (вижте също точка 2 „Nezglyal съдържа сорбитол, натрий и натриев бензоат“).

Как изглежда Nezglyal и какво съдържа опаковката

Nezglyal е хомогенна, бяла перорална суспензия.

Бутилка с висока хидролитична устойчивост от тъмно стъкло тип III от 100 ml с бяла полиетиленова капачка, защитена от деца с включена в опаковката 12 ml полиетиленова спринцовка за перорално дозиране, градуирана на всеки 0,5 ml.

Вид опаковка: една бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Испания

Тел.: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Производител

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Тел.: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France

Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tel: +420 739 232 258

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tel.: +36 (30) 542 2071

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB

Tlf.: +46 (0)8 30 91 41

(Sverige)

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tel: +31 70 208 5211

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Norge

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всеяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА И ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад