

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt ilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nezglyal 13,7 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 13,7 mg leriglitazon (som hydrochlorid).
En flaske (100 ml) indeholder 1.370 mg leriglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer) med kendt effekt

Hver ml indeholder 80 mg sorbitol (E 420).
Hver ml indeholder 2 mg natrium.
Hver ml indeholder 1 mg natriumbenzoat (E 211).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Hvid, homogen suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nezglyal er indiceret til behandling af:

Cerebral adrenoleukodystrofi (cALD) hos mænd med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2-12 år, uden forstærkende læsioner (dvs. Gd-negative) ved magnetisk resonansbilleddannelse (MR) af hjernen med gadolinium (Gd), med en neurologisk funktionel score (NFS) på 0 eller 1

4.2 Dosering og administration

Nezglyal bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af neurodegenerative sygdomme.

Dosering

Nezglyal indgives én gang dagligt. De anbefalede doser er baseret på højde og kropsvægt som vist nedenfor i tabel 1 (børn i alderen 2 til 5 år) og tabel 2 (børn i alderen 6 til 12 år).

Tabel 1: Anbefalede doser i ml til børn i alderen 2 til 5 år

	Kropsvægt (kg)						
Højde (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

	Kropsvægt (kg)						
Højde (cm)	9-10	11-13	14-16	17-20	21-26	27-32	33-41
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

Tabel 2: Anbefalede doser i ml til børn i alderen 6 til 12 år

	Kropsvægt (kg)						
Højde (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

Dosisændringer for børn

Det anbefales at kontrollere pædiatriske patienters vækst hver 6. måned for at justere dosis med overvågning af højde og vægt.

Dosisændringer ved ændringer i leverfunktionen

Før behandlingsstart og under behandlingen bør patienterne overvåges for øget leverenzym, med dosisjusteringer i henhold til anbefalingerne i tabel 3. Der bør foretages relevante leverfunktionstest hos patienterne både før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.4).

Tabel 3: Anbefalede seponering af Nezglial

Bivirkning	Sværhedsgrad	Anbefalede dosisændringer
Øget leverenzym (se pkt. 4.4 og 4.8)	Alaninaminotransferase (ALAT) > 3,0 gange øvre normalgrænse (ULN) bekræftet i 2 målinger. Den anden måling bør udføres inden for 3 til 5 dage efter det første øgede resultat.	Behandlingen bør afbrydes ved første måling af en større stigning, indtil normalisering er opnået. Efter normalisering bør genoptagelse af behandlingen og fortsat monitorering af leverenzym overvejes. Hvis der opstår tilbagefald med forhøjede leverenzym, skal behandlingen gentages som beskrevet ovenfor.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienterne rådes til ikke at tage en dobbelt dosis og til at tage den næste dosis som foreskrevet.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Der er ingen data tilgængelige for personer med leverinsufficiens; derfor er sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel ikke fastslået hos disse patienter. Brug til patienter med let, moderat og svær leverinsufficiens (Child-Pugh klassifikationsgruppe A, B eller C) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Nyreinsufficiens

Der er ingen data tilgængelige for personer med nedsat nyrefunktion. Renal udskillelse spiller en mindre rolle i uændret leriglitazon-clearance, og klinisk relevant akkumulering af leriglitazon eller aktiv metabolit M3 hos patienter med let nyreinsufficiens er usandsynlig. Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) = 60-89 ml/min).

Det anbefales dog ikke at anvende det til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min).

Pædiatrisk population (børn < 2 år)

Sikkerheden og virkningen af Nezglyal hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Ingen data er tilgængelige.

Administration

Oral anvendelse.

Suspensionen indgives én gang dagligt, helst efter morgenmaden på samme tidspunkt hver dag. Flasken skal rystes godt i cirka 30 sekunder før hver dosis.

Suspensionen skal administreres ved hjælp af den medfølgende graduerede orale sprøjte for at afmåle det passende suspensionsvolumen svarende til den ordinerede dosis til patienten.

For yderligere instruktioner om håndtering af lægemidlet se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, der er anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for thiazolidinedioner.

Hjertesvigt eller hjertesvigt i anamnesen (NYHA-stadie I til IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødem/væskeretention og hjertesvigt

Ødemtilfælde blev observeret meget almindeligt hos børn (se pkt. 4.8). Børnene havde typisk tilfælde af ansigts- eller periorbitalt ødem.

Ødem kan opstå inden for 4 uger efter behandling, og størstedelen af patienterne oplever hændelsen inden for 24 uger. Diuretika frarådes til behandling af ødemer, da de kan forstyrre elektrolytbalancen hos patienter, der får hormonbehandling med kortikosteroider mod binyreinsufficiens forbundet med ALD.

Ødem stabiliserer sig ikke eller forsvinder ikke ved dosisreduktioner. I tilfælde af vedvarende eller alvorligt ødem kan behandlingsophør overvejes, hvis ødemet ikke tolereres. Patienterne bør informeres om, at de kan forvente perifert eller ansigtsødem.

Der er ingen data om brugen af leriglitazon til patienter med hjertesvigt eller en hjertehistorie og patienter med risikofaktorer for hjertesvigt (se pkt. 5.1). Brug af leriglitazon til patienter med hjertesvigt eller en hjertehistorie er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter bør observeres for tegn og symptomer på væskeretention (vurdering af jugularvenetryk og forsøg for hepatomegali anbefales efter behandlingsstart) og hjertesvigt (NYHA-stadie I til IV) eller vægtøgning relateret til væskeretention; især hos patienter med risikofaktorer for hjertesvigt (NYHA-stadie I til IV), f.eks. hypertension, koronarsygdom, hjerteklapsygdom, familiehistorie (se pkt. 4.8). Leriglitazon bør seponeres, hvis der opstår klinisk signifikant forværring af hjertetilstanden.

Patienter, der skal gennemgå HSCT (hæmatopoietisk stamcelletransplantation)

Behandlingen med leriglitazon skal seponeres mindst fem dage før påbegyndelse af HSCT-procedurene, defineret som den dag, hvor de myeloablative forberedende lægemidler administreres for første gang. Tidspunktet for seponering skal bekræftes af den behandlende læge på baggrund af det planlagte forberedende behandlingsforløb.

Overvågning af leverfunktion

Leverenzymmer bør kontrolleres inden behandlingsstart hos alle patienter. Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med øget leverenzymmer ved baseline (aspartataminotransferase (AST) eller ALAT > 2 gange ULN), total bilirubin > 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilberts syndrom) eller andre tegn på leversygdom.

Efter behandlingsstart anbefales det at overvåge leverenzymmer regelmæssigt; kvartalsvis i løbet af de første 6 måneder og derefter hver 6. måned. Hvis ALAT-niveauet stiger til 3 gange den øvre normalgrænse under behandlingen, bør leverenzymniveauet kontrolleres igen inden for 3 til 5 dage efter det første forhøjede resultat. Hvis ALAT-niveauet forbliver > 3 gange den øvre normalgrænse, bør behandlingen seponeres. Behandlingen kan genoptages efter normalisering med fortsat monitorering af leverenzymmer (se pkt. 4.2).

Vægtøgning

Vægtøgning forekommer meget hyppigt hos pædiatriske patienter under behandling med leriglitazon (se pkt. 4.8).

Langtidssikkerhed hos børn

Der foreligger begrænset erfaring med leriglitazon hos børn. Der foreligger ingen data om langtidssikkerheden i denne patientgruppe. Den potentielle indvirkning af leriglitazon på knoglemineraltætheden og væksten hos børn er ukendt. Ved behandling af børn bør der overvejes passende klinisk overvågning.

Blærekræft

Der er rapporteret om en øget risiko for blærekræft ved brug af pioglitazon til behandling af type II-diabetes. Der er ikke rapporteret om maligne blæretilfælde ved brug af leriglitazon, men data om langtidssikkerheden er begrænsede.

Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis der under behandlingen opstår makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer såsom dysuri eller vandladningstrang.

Risiko for knoglebrud

Selvom der hidtil ikke er rapporteret om knoglebrud i forbindelse med leriglitazon i kliniske forsøg, er knoglebrud en anerkendt klasseeffekt af proliferator-aktiverede receptor-gamma (PPAR γ)-agonister på grund af virkninger på knoglemetabolismen. Patienter med øget risiko for knoglebrud bør overvåges på passende vis.

Diabetes mellitus type I og type II

Sikkerhed og effekt hos patienter med type I eller II diabetes mellitus er ikke blevet fastslået. Leriglitazon bør ikke anvendes til patienter i blodsukkersænkende behandling på grund af den øgede risiko for hypoglykæmi. Hos diabetespatienter er thiazolidindioner blevet forbundet med rapporter om nyt opstået eller forværret diabetisk makulaødem, ofte ledsaget af nedsat synsstyrke og perifert ødem. Sundhedspersonale bør være opmærksomme på muligheden for makulaødem, hvis patienter rapporterer forstyrrelser i synsskarpheden; en passende henvisning til oftalmologisk læge bør overvejes.

Hjælpstof(fer) med kendt effekt

Sorbitol (E420)

Dette lægemiddel indeholder 8.000 mg sorbitol i hver 100 ml, hvilket svarer til 80 mg/ml. Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få givet dette lægemiddel. Den additive effekt af samtidigt administrerede produkter, der indeholder sorbitol (eller fruktose), og indtag af sorbitol (eller fruktose) gennem kosten bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral anvendelse kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral anvendelse, der administreres samtidigt.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 2 mg natrium pr. ml, svarende til 0,10 % af Verdenssundhedsorganisationens (WHO) anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Natriumbenzoat (E 211)

Dette lægemiddel indeholder 100 mg natriumbenzoat i hver 100 ml, hvilket svarer til 1 mg/ml.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner, der påvirker leriglitazon

Der er indtil videre ikke gennemført kliniske forsøg af lægemiddelinteraktioner med leriglitazon.

Leriglitazon metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP2C8 og CYP3A4), og det er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkræftresistensprotein (BCRP).

CYP2C8- og CYP3A-hæmmere

Samtidig anvendelse af leriglitazon og stærke og moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller stærke og moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, clarithromycin, ritonavir, verapamil) frarådes. Der bør udvises særlig forsigtighed, når hæmmere af både CYP2C8 og 3A4 administreres samtidigt med leriglitazon.

CYP2C8- og CYP3A-induktorer

Samtidig anvendelse af leriglitazon og CYP2C8- og/eller CYP3A-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenytoin, phenobarbital) frarådes.

Interaktioner mellem transportører

Der forventes ingen effekt på absorptionen af leriglitazon ved samtidig administration af P-gp- eller BCRP-hæmmere, da den absolutte orale biotilgængelighed er høj. P-gp- og BCRP-hæmmere forventes ikke at øge niveauet af leriglitazon i hjernen signifikant.

Leriglitazons indvirkning på andre lægemidler

Interaktioner med transportproteiner

Det vides ikke, om der er risiko for hæmning af BCRP i tarmen. Lægemidler, der indtages samtidig, og som er substrater for disse transportproteiner (herunder, men ikke begrænset til, lapatinib, methotrexat, rosuvastatin, topotecan og sulfasalazin), kan få forhøjede plasmakoncentrationer og bør anvendes med forsigtighed.

Interaktioner med blodsukkersænkende lægemidler

Der er til dato ikke gennemført forsøg af lægemiddelinteraktioner mellem leriglitazon og antidiabetika. Leriglitazon øger insulinfølsomheden, og derfor kan samtidig brug af blodsukkersænkende behandlinger (f.eks. metformin, insulin, gliclazid, glimepirid eller glibenclamid) øge risikoen for hypoglykæmi.

Leriglitazon bør ikke anvendes til patienter, der får blodsukkersænkende lægemidler. Hvis samtidig brug anses for uundgåelig, skal patienterne overvåges nøje for tegn og symptomer på hypoglykæmi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Ikke relevant.

Amning

Ikke relevant.

Fertilitet

Der er ingen humane data om virkningen af leriglitazon på fertiliteten. Hos rotter var der ingen effekt på fertiliteten hos hanner; der blev dog observeret en effekt på fertiliteten hos hunner (reduceret antal levedygtige embryoner) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nezglyal har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Øget tåreflåd samt ødem/hævelse af øjenlåget, der kan forårsage potentielle synsforstyrrelser, kan forekomme efter administration af leriglitazon (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for leriglitazon er baseret på kliniske undersøgelser og yderligere klinisk erfaring hos pædiatriske patienter med ALD.

Hos børn (2 til 12 år) var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med leriglitazon vægtøgning (8,7 %), øjenlågsødem (8,7 %), leukopeni (8,7 %) og neutropeni (8,7 %) (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerheden af leriglitzon hos pædiatriske patienter med ALD blev evalueret i et åbent fase II-forsøg MT-2-02 med 23 patienter i alderen 2 til 12 år. Den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed var 76,2 (48,91) uger, og medianen var 57,9 (min., maks. 5,4, 192,1) (se pkt. 5.1).

Bivirkninger hos børn (2 til 12 år) er anført i tabel 4. Bivirkninger er klassificeret i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver organklasse er bivirkningerne opført efter hyppighed baseret på følgende hyppighedskonvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger i rækkefølgen efter faldende alvorlighed.

Tabel 4: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Blod og lymfesystem forstyrrelser	Anæmi Unormalt differentielt antal hvide blodlegemer Forhøjet international normaliseret ratio Leukopeni Lymfopeni Neutropeni Forhøjet protrombinniveau	Almindelig
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser	Vægtøgning Øget appetit	Almindelig
Forstyrrelser i nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
Hjerte	Forhøjet niveau af NT-proBNP (N-terminal, pro brain natriuretisk peptid)	Almindelig
Hud og subkutane væv forstyrrelser	Nattesved	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem*	Meget almindelig

*Ødem omfatter perifert ødem, hævelse i ansigtet og øjenlågsødem

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anæmi

Anæmi (inklusive anæmi og jernmangelanæmi) er blevet rapporteret hos patienter i laboratorietests behandlet med leriglitzon (4,3 % hos børn (2 til 12 år)). Hos nogle patienter var laboratoriefundene i overensstemmelse med makrocytære ændringer (f.eks. øget gennemsnitligt corpuskulært volumen eller nedsat gennemsnitlig cellehæmoglobinkoncentration). De fleste hændelser blev rapporteret inden for de første 48 uger efter behandlingsstart. Disse hændelser var milde og asymptomatiske.

Vægtøgning

Vægtøgning er rapporteret hos 8,7 % hos børn (2 til 12 år). De fleste hændelser blev rapporteret inden for de første 24 uger efter behandlingsstart og var milde i sværhedsgrad.

Ødem og øjenlågsødem

Ødem (inklusive ødem og øjenlågsødem) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med leriglitzon (17,4 % af patienterne hos børn (2 til 12 år)). De fleste hændelser blev rapporteret inden for de første 24 uger efter behandlingsstart og var alle milde i sværhedsgrad hos pædiatriske patienter.

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data om brugen af leriglitazon til patienter under 2 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for fortsat overvågning af benefit/risk balance af lægemidlet. Sundhedspersonale opfordres til at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosis anbefales det, at patienten overvåges med EKG og glukose- og blodtryksmålinger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre produkter til fordøjelseskanalen og metabolismen, Forskellige produkter til fordøjelseskanalen og metabolismen, ATC-kode: A16AX23

Virkningsmekanisme

Leriglitazon er en selektiv peroxisomproliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR γ)-agonist. Leriglitazon mindsker neuroinflammation gennem hæmning af NF- κ B-medieret inflammatorisk signalering, beskyttede neuroner og astrocytter og reducerede mikrogliaaktivering i *in vitro* modeller af cALD. Det reducerede også oxidativ stress og fremmede mitokondriefunktionen i neurale celletyper. Leriglitazon mindskede monocytadhæsion til endotelceller i *in vitro*-modeller relateret til blod-hjerne-barrieren. I en *in vivo*-model af neuroinflammation relevant for cALD forårsagede leriglitazon en dosisafhængig reduktion af de kliniske symptomer. Beskyttende og genoprettende virkninger på myelinisering er blevet påvist i både *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Klinisk virkning

Effekten af leriglitazon i den angivne population blev vurderet i et åbent forsøg med pædiatriske mandlige patienter med cALD (MT-2-02; N=23).

Forsøg MT-2-02

Forsøg MT-2-02 var et åbent forsøg med mandlige pædiatriske patienter i alderen 2 til 12 år med cALD for at vurdere virkningerne af leriglitazon (13,7 mg/ml) på sygdomsprogression før HSCT. Leriglitazon blev administreret én gang dagligt oralt. Initialdoser blev defineret baseret på alder og vægt og derefter justeret efter farmakokinetiske resultater for at opnå måleksponeering (170 mikrog·t/ml). Behandlingen blev fortsat indtil uge 96, medmindre den blev seponeret tidligere på grund af HSCT. I alt 23 patienter blev inkluderet med følgende aldersfordeling: 7 patienter i alderen 2-5 år og 16 patienter i alderen 6-12 år; gennemsnitsalderen for de 23 patienter var 7,7 år (SD 2,93); baselinevariablerne fremgår af tabellerne nedenfor. Patienterne blev tildelt en af to populationer ved baseline: dem med Gd-negative hjernelæsioner (population 1 – Gadolinium-ikke-forstærkende [Gd-negativ]; $n=9$) eller dem med Gd-positive hjernelæsioner (population 2 - Gadolinium-forstærkende [Gd-positiv]; $n=14$). Ved baseline varierede den neurologiske funktionsscore (NFS) fra 0 til 1 i den samlede population, og MFD var 0 for hele populationen.

Tre patienter fra population 2 afbrød forsøget før uge 24 og blev derfor ekskluderet fra det evaluerbare sæt, da de ikke kunne levere de minimumskrævede data til at vurdere arresteret sygdom. Som følge heraf bestod det evaluerbare sæt af 20 patienter, herunder 9 patienter fra population 1 og 11 patienter fra population 2.

I løbet af forsøget gennemgik 14 ud af de 23 patienter HSCT eller genterapi (GT) (population 1, $n=3$; population 2, $n=11$).

Effektvurderinger blev udført op til uge 96 eller op til besøget før HSCT, alt efter hvad der indtraf først.

Det primære effektmål var andelen af patienter med klinisk og radiologisk bremset sygdom i uge 96 eller ved besøget før HSCT baseret på en sygdomsarreststrate på 10 % i det naturlige forløb. Klinisk og radiologisk bremset sygdom ("arrested disease") blev vurderet ved hjælp af forud-specificerede kriterier, defineret som alle følgende:

- Ændring fra baseline i neurologisk funktionsscore (NFS) ≤ 5 point;
- Fravær af større funktionel handicap (MFD);
- Ingen tegn på læsionsprogression på MR-scanning, herunder:
 - Ingen konvertering til gadolinium--forstærkende (Gd+) læsioner i population 1 (Gadoliniumintensitetsscore (GIS) score = 0);
 - Forsvinden af vedvarende Gd+ læsioner i population 2, defineret som en ændring i GIS-score fra 1, 2 eller 3 til 0, hvor vedvarende Gd+ læsioner er defineret som læsioner til stede på ≥ 2 på hinanden følgende MR-scanninger, der strækker sig over mindst 6 måneder;
 - Ingen signifikant vækst af T2/FLAIR-læsioner sammenlignet med tidligere MR-scanning i nogen af populationerne, vurderet ved central aflæsning.

Sekundære endepunkter inkluderede vedvarende ændring fra baseline for NFS; ændring fra baseline i Loes-score og; ændring fra baseline i GIS.

I uge 96 eller besøget før HSCT opfyldte 7 (35 %; 95 % KI: 15,4, 100 %) ud af 20 evaluerbare forsøgspersoner definitionen af arresteret sygdom, og det primære endepunkt blev opfyldt. Detaljerne vedrørende det primære endepunkt er sammenfattet i tabel 5 for population 1-kohorten.

Tabel 5: MT-2-02-forsøg. Primære resultater ved slutpunkt Population 1-kohorten

Primært slutpunkt: (uge 96 eller besøg før HSCT)	n (%) (Evaluerbart sæt, n=9)	95% KI
Arresteret sygdom	6 (66,7 %)	29,9% - 100%
Komponenter, der har arresteret sygdommen:		
1 - NFS-ændring ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Fri for MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Manglende læsionsprogression	6 (66,7 %)	29,9% - 92,5%
3a - Gd negativ (GIS=0)	6 (66,7 %)	29,9% - 92,5%
3b - Fravær af betydelig vækst	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Vedvarende ændring fra baseline i NFS blev brugt til at evaluere 15 domæner af neurologisk funktion; 6 af disse domæner vurderer de mest alvorlige symptomer, opsummeret som MFD. I population 1 var medianværdien for NFS 0 ved baseline og forblev 0 i uge 96 samt ved besøget forud for HSCT. Ingen af patienterne oplevede en ændring i NFS på over 1 point i løbet af forsøget, inklusive dem med opfølgning ud over 96 uger. Alle forsøgspersoner forblev MFD-fri, og ingen forsøgspersoner døde under behandling med lerigitazon, inklusive dem med opfølgning ud over 96 uger.

Ændring fra baseline i Loes-score blev brugt til at vurdere stigningen i læsionsbelastning over tid. I population 1 var medianværdien for Loes-scoren 2,0 ved baseline. Den forblev stabil hos patienter, der fortsatte behandlingen frem til uge 96 (medianændring fra baseline: 0), mens medianændringen hos patienter, der gennemgik HSCT, var 2 ved besøget forud for HSCT.

Ændring fra baseline i GIS blev brugt til at vurdere ændringer i Gd-forbedring. I population 1 viste 6 ud af 9 patienter (66,7 %) forblev GIS=0 i uge 96. Hos de tre patienter, der udviklede Gd-forstærkende læsioner, var GIS-værdien 1 ved besøget før HSCT.

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”.

Det betyder, at det på grund af sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om dette lægemiddel.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år gennemgå eventuelle nye oplysninger, der måtte foreligge, og dette produktresumé vil blive opdateret efter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration til mennesker absorberes leriglitazon hurtigt og viser en absolut biotilgængelighed på 91,1% efter en enkelt oral dosis af leriglitazon 163,93 mg i fri form (+ intravenøs administration af 91 mikrogram i fri form af radiomærket forbindelse). De højeste plasmakoncentrationer nås 3 timer efter indtagelse. Proportionelle stigninger i plasmakoncentrationen blev observeret for doser fra 27,32 til 245,9 mg leriglitazon i fri form. Der opnås en stabil tilstand efter 4–5 dages behandling. Gentagen dosering resulterer i en akkumuleringsfaktor på 1,7–1,8.

Fordeling

Leriglitazon binder sig til humane plasmaproteiner med en procentdel på 96,4%, og blod/plasma-forholdet er 0,6. Distributionsvolumenet er 35,3 l. Leriglitazon blev detekteret i cerebrospinalvæske (CSF) fra frivillige forsøgspersoner 4 timer på dag 8 ved 188 ng/ml og 332 ng/ml efter den sidste dosis på henholdsvis 135 og 270 mg leriglitazonhydrochlorid. Det svarer omtrent til 2 % af den samlede plasmakoncentration af leriglitazon. M3 passerer kun blod-hjerne-barrieren i meget begrænset omfang.

Biotransformation

Leriglitazon metaboliseres primært i leveren via CYP2C8 og CYP3A4.

M3 er den primære metabolit af leriglitazon, og den dannes ved dehydrogenering af alkoholfunktionen. Hos frivillige mennesker repræsenterer leriglitazon 60 til 65 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale (2–24 timer) i plasma, og hovedmetabolitten M3 repræsenterer 30 til 35 %. Leriglitazon og M3 er substrater for P-glykoprotein og BCRP.

Elimination

Efter en enkelt dosis af [¹⁴C]-mærket leriglitazon på 163,93 mg udskilles radioaktivitet hovedsageligt i urin (77 %) og i mere begrænset omfang via fæces (24 %). I urinen udskiltes leriglitazon hovedsageligt som oxiderede metabolitter og glukuronidkonjugater, mens der kun blev påvist spormængder af uændret leriglitazon og den aktive metabolit M3. I fæces udskiltes leriglitazon hovedsageligt som en sulfateret metabolit.

Efter en enkelt oral administration af 180 mg leriglitazonhydrochlorid + intravenøs administration af 100 mikrogram ¹⁴C-leriglitazonhydrochlorid er den estimerede biliære udskillelse i fæces 21,3 % for total radioaktivitet og kun små mængder som uændret ¹⁴C-leriglitazon eller ¹⁴C-M3.

Eliminationshalveringstiden for leriglitazon og M3 er omkring 22 timer.

Den målte clearance hos mennesker er 0,976 l/t.

Særlige populationer

Ældre

Ingen data er tilgængelige.

Leverinsufficiens

Ingen data er tilgængelige.

Nyreinsufficiens

Der er ingen data tilgængelige for patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet.

De toksikologiske observationer af gentagne doser hos mus, rotter og hunde, der fik administreret leriglitazon i henholdsvis op til 3, 6 og 9 måneder, var typiske for overdreven PPAR γ -aktivering. Forsøgene viste nemlig et fald i røde blodlegemer, en stigning i hjertevægten og øget fedtaflejring og -infiltration. Derudover blev der i forsøget af kronisk toksicitet hos rotter fundet et isoleret subkutant malignt sarkom hos én han, der fik den høje dosis. Ved den NOAEL i det kroniske toksicitetsforsøg var den kombinerede systemiske eksponering for ubundet leriglitazon og dets metabolit M3 tilsvarende til det, der forventedes hos patienter.

Kræftfremkaldende virkning

Der blev ikke konstateret nogen kræftfremkaldende virkning i de toårige kræftfremkaldelsesforsøg med begge de testede dyrearter, rotter og mus.

I et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg i Sprague Dawley (CrI:CD[SD])-rotter behandlet med leriglitazon blev der ikke observeret nogen behandlingsrelaterede neoplastiske fund. Ved de maksimale testede doser hos børn var de beregnede sikkerhedsmarginer 0,63 og 1,50 for henholdsvis mænd og kvinder, baseret på den kombinerede eksponering for ubundet leriglitazon og M3.

I en 2-årig kræftfremkaldelsesundersøgelse på CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR])-mus, der blev behandlet med leriglitazon, blev der ikke observeret nogen behandlingsrelaterede neoplastiske fund. Ved de maksimale testede doser hos børn var de beregnede sikkerhedsmargener henholdsvis 37,5 og 21,5 for drenge og piger, baseret på den samlede eksponering for ubundet leriglitazon og M3.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Embryoføtal udviklingstoksicitetsforsøg blev udført på drægtige rotter og kaniner og viste et fald i føtalvægt ved de maksimale testede doser (henholdsvis 3,07 og 4,40 gange den kliniske måleksposektion hos børn, baseret på den kombinerede eksponering for ubundet leriglitazon og M3). Der var ingen teratogene virkninger. Ved den maksimale testede dosis var de negative virkninger på hunners fertilitet og tidlig embryonal udvikling et reduceret antal levende embryoner (10,8 embryoner sammenlignet med 14,3 i kontrolgruppen) som følge af et fald i det gennemsnitlige antal corpora lutea og en stigning i omfanget af præ- og postimplantationstab. Sikkerhedsmarginerne for disse effekter blev estimeret til at være 2,7 gange den kliniske måleksposektion hos børn, baseret på den kombinerede systemiske eksponering for ubundet leriglitazon og dets metabolit M3. Der blev ikke observeret bivirkninger for hanners fertilitet eller medierede effekter på tidlig embryonal udvikling ved nogen af de evaluerede doser.

Juvenil toksicitet

I et forsøg med unge rotter, hvor rotter blev doseret fra dag 22 til 91 (svarende til 2 år til voksenalderen hos mennesker), var de observerede toksikologiske virkninger de samme som hos voksne rotter (NOAEL 25 mg/kg/dag, 2,19 gange den målrettede eksponering for børn, baseret på den

kombinerede systemiske eksponering for ubundet leriglitazon og dets metabolit M3), bortset fra mindre virkninger på knoglemineraltætheden. Der er ingen sikkerhedsmargin for denne effekt. Klinisk relevans kan ikke udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sorbitol (E 420)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Carmellosennatrium (E 466)
Saccharinnatrium (E 954)
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumcitrat (E 331)
Citronsyremonohydrat (E 330)
Jordbærsmag
Renset vand

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Efter første åbning: Op til 66 dage ved temperaturer under 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar i den originale emballage for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter første åbning af lægemidlet henvises til pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hydrolytisk klasse III ravfarvet glasflaske på 100 ml med en hvid børnesikret låg af polyethylen pakket med en oral doseringssprøjte af polyethylen på 12 ml med graduering for hver 0,5 ml.

Pakningsstørrelse på én flaske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndtering

En oral doseringssprøjte på 12 ml medfølger til nøjagtig måling af den ordinerede dosis. Det anbefales, at sundhedspersonalet informerer patienten eller plejeren om, hvordan den orale sprøjte skal anvendes, for at sikre, at den korrekte mængde administreres.

Før hver administration skal flasken rystes grundigt i ca. 30 sekunder.

Flasken skal placeres på et vandret, stabilt underlag, og hættens skal fjernes. Den medfølgende doseringssprøjte til oral brug skal indføres i flasken og bruges til at trække den ordinerede dosis op. Indholdet af doseringssprøjten til oral brug skal derefter administreres direkte i patientens mund.

Når patienten har taget sin daglige dosis, skal flasken lukkes, og doseringssprøjten skal vaskes med rent vand og tørres med et papirhåndklæde. Flasken og den orale doseringssprøjte skal derefter opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Bortskaffelse

Ethvert ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/26/2060/001

9. DATO FOR FØRSTE AUTHORISATION/RENEWAL AF AUTORISATIONEN

Dato for første godkendelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. PRODUCENT(ER) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den eller de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Delpharm Huningue SAS
26, Rue de la Chapelle 68330
Huningue
France

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedet af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er angivet i listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle eventuelle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal indsendes:

- efter anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, især som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER GODKENDELSEN I FORBINDELSE MED MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN UNDER EKSTRAORDINÆRE OMSTÆNDIGHEDER

Da der er tale om en godkendelse på særlige vilkår og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den angivne frist gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): Med henblik på yderligere at karakterisere forekomsten af alvorlige konsekvenser af væskeretention, herunder ødem, samt langtidssikkerheden, herunder knoglesikkerheden, ved leriglitazon hos drenge med adrenoleukodystrofi (ALD) i	Årsrapporter (med årlig revurdering)

alderen 2 til 12 år med læsioner, der ikke forstærkes af gadolinium (Gd) (dvs. Gd-negative) på MR-scanninger af hjernen, og med en neurologisk funktionsscore (NFS) på 0 eller 1 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af undersøgelsen MT-4-01.	
For yderligere at karakterisere virkningen af leriglitazon hos drenge med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med læsioner, der ikke forstærkes af gadolinium (Gd) (dvs. Gd-negative) på MR-scanninger (MRI) af hjernen, og med en neurologisk funktionsscore (NFS) på 0 eller 1 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et multinationalt, multicenter-, ikke-interventionsstudie baseret på data fra et patientregister med henblik på at indsamle langsigtede data om leriglitazons effektivitet i praksis i henhold til en aftalt protokol.	Årligt (med en årlig revurdering)
For at sikre en tilstrækkelig overvågning af sikkerheden og virkningen af leriglitazon ved behandling af drenge med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med læsioner, der ikke forstærkes med gadolinium (Gd) (dvs. Gd-negative) på MR-scanninger (MRI) af hjernen, og med en neurologisk funktionsscore (NFS) på 0 eller 1 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen årligt fremlægge opdateringer om eventuelle nye oplysninger vedrørende sikkerheden og virkningen af leriglitazon.	Årligt (med en årlig revurdering)

BILAG III
MÆRKNING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nezglyal 13,7 mg/ml oral suspension
leriglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 13,7 mg leriglitazon (som hydrochlorid).
En flaske (100 ml) indeholder 1.370 mg leriglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sorbitol (E 420), natrium og natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
1 x 100 ml flaske
1 x 12 ml oral doseringssprøjte

5. ADMINISTRATIONSMADE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E).

Oral anvendelse.
Ryst godt i 30 sekunder før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. OM NØDVENDIGT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter første åbning: Op til 66 dage ved temperaturer under 25 °C.

Dato for første åbning: ____ / ____ / ____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/26/2060/001

13. BATCHNUMMER, DONATION OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR LEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nezglyal

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en unik identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nezglyal 13,7 mg/ml oral suspension
leriglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 13,7 mg leriglitazon (som hydrochlorid).
En flaske (100 ml) indeholder 1.370 mg leriglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også E 211, E 420 og natrium. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
100 ml

5. ADMINISTRATIONSMADE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E).

Oral anvendelse.
Ryst godt i 30 sekunder før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. OM NØDVENDIGT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter første åbning: Op til 66 dage ved temperaturer under 25 °C.
Dato for første åbning: ____/____/____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/26/2060/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR LEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE
--

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Nezglyal

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. UNIK IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nezglyal 13,7 mg/ml oral suspension leriglitazon

▼ Dette lægemiddel er underlagt yderligere overvågning. Dette vil muliggøre hurtig identifikation af nye sikkerhedsoplysninger. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se slutningen af afsnit 4 for oplysninger om, hvordan man indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du giver dette lægemiddel til dit barn, da den indeholder vigtige oplysninger til dig og dit barn.

- Gem denne indlægsseddel. Du skal muligvis læse den igen.
- Spørg dit barns læge, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er kun ordineret til dit barn. Giv den ikke videre til andre. Det kan skade dem, selvom deres sygdomstegn er de samme som dit barns.
- Kontakt din læge, hvis dit barn får bivirkninger. Herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Hvad Nezglyal er, og hvad det anvendes til
2. Det skal du vide, før du bruger Nezglyal
3. Sådan skal du tage Nezglyal
4. Mulige bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Nezglyal
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nezglyal indeholder det aktive stof leriglitazon. Det er en del af en gruppe lægemidler kendt som peroxisomproliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR γ)-agonister.

Nezglyal er en behandling for en sjælden hjernesygdom hos drenge kaldet cerebral adrenoleukodystrofi (cALD).

Nezglyal bruges hos drenge i alderen 2 til 12 år med cALD, som har læsioner i hjernen, der ikke viser tegn på brud på blod-hjerne-barrieren, benævnt »Gd-positive« læsioner (dette er områder, der ikke optager kontrastmidlet gadolinium, som vist på magnetisk resonansbilleddannelse (MR)) og som enten er asymptomatiske eller har milde kliniske symptomer (betydende en neurologisk funktionel score (NFS) på 0 eller 1).

Cerebral adrenoleukodystrofi (cALD) er en form for en arvelig sygdom kaldet adrenoleukodystrofi, hvor fedtstoffer, der kaldes 'meget lange fedtsyrer', ophobes i væv rundt om i kroppen, hovedsageligt i hjernen, rygmærven og binyrerne (to kirtler, der ligger over nyrerne). Ved cALD forårsager en ophobning af disse stoffer i hjernen betændelse og ødelæggelse af den beskyttende kappe (myelin), der isolerer og understøtter signaloverførslen mellem nervecellerne. Dette fører til læsioner i hjernen. Personer med ALD kan udvikle cALD i barndommen. Man kan udvikle Gd-negative læsioner, enten uden eller med milde kliniske symptomer. Disse læsioner kan udvikle sig videre til en mere alvorlig sygdom, som kan være livstruende.

Det aktive stof i Nezglyal, leriglitazon, virker ved at binde sig til og aktivere en receptor i kroppen, der kaldes PPAR γ -receptoren. PPAR γ -receptorer spiller en rolle i reguleringen af mitokondriernes funktion (energiproducerende strukturer i cellerne), i cellernes reaktion på oxidativt stress (skader forårsaget af giftige iltholdige molekyler, der kaldes frie radikaler) samt i betændelsesreaktioner.

Leriglitazon beskytter nerveceller mod skader forårsaget af cALD ved at mindske betændelse, forbedre mitokondriernes funktion og beskytte mod skader fra frie radikaler.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nezglyal

Brug ikke Nezglyal

- hvis dit barn er allergisk over for leriglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis dit barn er allergisk over for en type medicin kendt som 'thiazolidinedioner', såsom pioglitazon (bruges til at sænke blodsukkerniveauet hos personer med type 2-diabetes).
- hvis dit barn har eller har haft hjertesvigt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med dit barns læge, før du giver Nezglyal til dit barn.

- Der er rapporteret om bivirkninger ved behandling med Nezglyal oftere i løbet af de første seks måneder af behandlingen. Det drejer sig især om bivirkninger i form af vægtøgning og væskeophobning, der kan føre til ødemer med symptomer som hævelse af ben, fødder eller ankler. Dit barns læge vil holde øje med dette, og behandlingen med Nezglyal kan blive afbrudt, hvis der opstår alvorlige symptomer på ødemer eller hjertesvigt. Nogle patienter, der oplever væskeophobning, kan udvikle hjertesvigt. Informer dit barns læge så hurtigt som muligt, hvis dit barn oplever tegn på hjertesvigt, såsom usædvanlig åndenød, øget hævelse af ben, fødder eller ankler på trods af lægens foranstaltninger, ubehag eller hævelse i maven, søvnbesvær med åndenød, når dit barn ligger fladt i sengen, brystmerter eller hjertebanken, hyppig tør, hakkende hoste.
- Behandlingen med Nezglyal skal afbrydes mindst 5 dage før dit barn begynder at tage de forberedende lægemidler, der anvendes i forbindelse med hæmatopoietisk stamcelletransplantation, en procedure, hvor patientens knoglemarv renses for celler og erstattes med stamceller for at danne nyt knoglemarv.
- Hvis dit barn har nedsat leverfunktion, vil lægen nøje vurdere, om dette lægemiddel er egnet til barnet, og vil muligvis følge barnet nøje.
- Informer straks dit barns læge, hvis du bemærker blod i dit barns urin eller dit barn oplever smertefuld eller vanskelig vandladning under behandlingen.
- Før du begynder at give Nezglyal til dit barn, vil dit barn få taget en blodprøve for at kontrollere dit barns leverfunktion. Denne kontrol kan gentages med jævne mellemrum. Informer straks dit barns læge, hvis dit barn udvikler symptomer på leversygdom, såsom uforklarlig kvalme, opkastning eller mavesmerter, vægttab, mørk urin eller gulfarvning af huden (gulsot).
- Hvis dit barn har osteoporose eller er i risiko for knoglebrud, skal du tale med barnets læge. Lægemidler i samme klasse er blevet sat i forbindelse med en øget risiko for knoglebrud. Det vides ikke, om Nezglyal kan påvirke knogleudviklingen eller knoglestyrken hos børn. Lægen vil følge dit barns vækst og knoglesundhed under behandlingen.
- Nezglyal må ikke anvendes sammen med blodsukkersænkende medicin, da dette kan øge risikoen for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Hvis dit barn har type 1- eller 2-diabetes, og dit barn tager anden form for antidiabetisk medicin, vil dit barns læge nøje overveje, om denne medicin er egnet til dit barn, og vil muligvis overvåge dit barn nøje.
- Hvis dit barn har en særlig type øjensygdom kaldet makulaødem (hævelse af bagsiden af øjet), kan dit barns læge henvise dit barn til en øjenundersøgelse og beslutte, om behandlingen skal fortsættes.

Børn under 2 år

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn under 2 år, da den ikke er blevet testet i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Nezglyal

Fortæl dit barns læge, hvis dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller der er planer om, at barnet skal tage andre lægemidler.

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger ved Nezglyal:

- gemfibrozil (bruges til behandling af forhøjet kolesterol)
- itraconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- klarithromycin (anvendes til behandling af bakterielle infektioner)
- metformin (anvendes til behandling af diabetes) eller andre lægemidler, der sænker blodsukkeret, såsom insulin, gliclazid, glimepirid eller glibenclamid

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Nezglyal:

- carbamazepin (bruges til behandling af visse typer anfald hos personer med epilepsi, smerter ved trigeminusneuralgi eller mani ved bipolar lidelse)
- rifampicin (anvendes til behandling af visse bakterielle infektioner, herunder tuberkulose)
- phenytoin (anvendes til behandling af epilepsi)
- phenobarbital (anvendes til behandling af epilepsi)

Følgende lægemidler kan kræve særlig overvågning, når de tages sammen med Nezglyal:

- rosuvastatin (anvendes til behandling af forhøjet kolesteroltal)
- methotrexat (anvendes til behandling af visse inflammatoriske sygdomme og visse kræftformer)
- sulfasalazin (anvendes til behandling af inflammatorisk tarmsygdom)

Dit barns læge vil afgøre, om disse lægemidler kan tages sammen, og vil muligvis overvåge dit barn nøjere.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan have en mindre indflydelse på evnen til at køre bil, cykle og betjene maskiner. Hvis dit barn oplever bivirkninger, der påvirker dit barns syn, bør dit barn ikke cykle eller betjene maskiner, før dit barns syn er normalt igen (se afsnit 4 "Bivirkninger").

Nezglyal indeholder sorbitol, natrium og natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 8.000 mg sorbitol i hver 100 ml, hvilket svarer til 80 mg/ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis dit barns læge har fortalt dig, at dit barn har en intolerance over for visse sukkerarter, eller hvis dit barn er blevet diagnosticeret med arvelig fruktoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fruktose, skal du tale med dit barns læge, før dit barn tager eller får dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 200 mg natrium (hovedbestanddelen af madlavnings-/bordsalt) i hver 100 ml, hvilket svarer til 2 mg/ml. Dette svarer til 0,10 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 100 mg natriumbenzoat i hver 100 ml, hvilket svarer til 1 mg/ml.

3. Sådan skal du tage Nezglyal

Giv altid lægemidlet til dit barn nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Behandling med dette lægemiddel bør påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af sygdomme, der får nervecellerne til at ophøre med at fungere korrekt.

Nezglyal fås som en suspension, der indtages gennem munden én gang dagligt.

Den anbefalede daglige dosis vil blive beregnet af dit barns læge baseret på dit barns alder, vægt og højde. Dit barn skal gå til regelmæssige konsultationer hos lægen for at sikre, at det fortsat får den rigtige dosis, efterhånden som det vokser.

Giv Nezglyal til dit barn på samme tidspunkt hver dag, helst efter morgenmaden.

Dit barns læge eller apotekspersonale vil vise dig, hvordan du måler den korrekte dosis. Brug den doseringssprøjte, der følger med Nezglyal, til at afmåle dit barns daglige dosis.

Instruktioner til brug

- Ryst altid flasken godt i cirka 30 sekunder før hver dosis.
- Placer flasken på en vandret, stabil overflade, og fjern låget.
- Sæt den doseringssprøjte, der følger med i pakken, ned i flasken, og træk den anbefalede daglige dosis op.
- Tøm indholdet af doseringssprøjten til oral brug ud i dit barns mund, og sørg for, at dit barn sluger dosen.
- Når du har givet dit barn den daglige dosis, skal du lukke flasken. Vask den orale doseringssprøjte med rent vand og tør den med et papirhåndklæde. Sæt flasken og doseringssprøjten tilbage i den originale emballage til beskyttelse mod lys.

Hvis du har givet dit barn for meget Nezglyal

Hvis du ved et uheld giver dit barn for meget lægemiddel, eller hvis en anden eller et andet barn tager dette lægemiddel, skal du straks tale med en læge eller apotekpersonalet og tag denne indlægsseddel med dig.

Hvis du har glemt at give dit barn Nezglyal

Hvis du glemmer en dosis, skal du blot fortsætte med den næste dosis som normalt. Giv ikke dit barn en dobbeldosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis dit barn holder op med at tage Nezglyal

Nezglyal bør tages hver dag for at virke korrekt. Tal med dit barns læge, før du stopper denne behandling.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, skal du spørge dit barns læge.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger er mere almindelige i begyndelsen af behandlingen og kan kræve overvågning af dit barns læge.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos børn behandlet med Nezglyal:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hævelse på grund af væskeretention, herunder hævelse af underbenene, ansigtet og/eller øjenlåg (ødem)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Ændringer i blodprøver, såsom:
 - Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
 - Lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni, neutropeni, lymfopeni)
 - Ændringer i blodstørkningstests (øget international normaliseret ratio (INR) eller protrombinniveauer)
 - Usædvanlig balance mellem forskellige typer hvide blodlegemer
 - Forhøjede niveauer af en hjerterelateret markør i blodprøven (NT-proBNP, N-terminal, pro brain natriuretisk peptid))
- Øget appetit
- Vægtøgning

- Hovedpine
- Nattesved

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, skal du tale med dit barns læge eller kirurg. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte via [det nationale rapporteringssystem](#), der er anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Sådan opbevarer du Nezglyal

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der er angivet på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Efter første åbning: Bruges i op til 66 dage ved temperaturer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad Nezglyal indeholder

Det aktive stof er lerigitazon (som hydrochlorid).
Hver ml indeholder 13,7 mg lerigitazon (som hydrochlorid).
En flaske (100 ml) indeholder 1.370 mg lerigitazon (som hydrochlorid).

De andre indholdsstoffer er sorbitol (E 420), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460i) og carmellosenatrium (E 466), saccharinnatrium (E 954), natriumbenzoat (E 211), natriumcitrat (E 331), citronsyremonohydrat (E 330), jordbærsmag og rensset vand (se også afsnit 2 'Nezglyal indeholder sorbitol, natrium og natriumbenzoat').

Udseende og pakningsstørrelser

Nezglyal er en homogen, hvid oral suspension.
Hydrolytisk klasse III ravfarvet glasflaske på 100 ml med en hvid børnesikret låg af polyethylen pakket med en oral doseringssprøjte af polyethylen på 12 ml med graduering for hver 0,5 ml.

Pakningsstørrelse på én flaske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Delpharm Huningue SAS
26, Rue de la Chapelle 68330
Huningue

France

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

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)

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

Malta

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

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel: +31 70 208 5211

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 Slovakieta as
Tlf.: +421 255 425 562

Italia

Neuraxpharm Italy SpA
Tlf.: +39 0736 980619

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt på "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.