

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nezglyal 13,7 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 13,7 mg Leriglitazon.
Eine Flasche (100 ml) enthält 1 370 mg Leriglitazon (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 80 mg Sorbit (E 420).
Jeder ml enthält 2 mg Natrium.
Jeder ml enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiß, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nezglyal ist indiziert zur Behandlung von zerebraler Adrenoleukodystrophie (cALD) bei Jungen mit Adrenoleukodystrophie (ALD) im Alter von 2 bis 12 Jahren mit nicht Gadolinium-(Gd)-anreichernden (d. h. Gd-negativen) Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, mit einem neurologischen Funktionsscore (NFS) von 0 oder 1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nezglyal sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Nezglyal wird einmal täglich verabreicht. Die empfohlenen Tagesdosen, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit, basieren auf Größe und Körpergewicht, wie unten in Tabelle 1 (Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren) und Tabelle 2 (Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren) dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungen in ml für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren

	Körpergewicht (kg)						
Größe (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

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungen in ml für Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

	Körpergewicht (kg)						
Größe (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

Dosisanpassungen bei Kindern

Es wird empfohlen, das Wachstum der pädiatrischen Patienten alle 6 Monate durch Bestimmung von Größe und Gewicht zu überwachen, um die Dosis anzupassen.

Dosisanpassungen bei Veränderungen der Leberfunktion

Vor Beginn und während der Behandlung sollten die Patienten auf erhöhte Leberenzymwerte überwacht werden, wobei die Dosis gemäß den in Tabelle 3 aufgeführten Empfehlungen anzupassen ist. Geeignete Leberfunktionstests sollten bei den Patienten sowohl vor Beginn der Behandlung als auch regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen für Nezgylal

Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Dosisanpassungen
Erhöhte Leberenzyme (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Alaninaminotransferase (ALT) > 3,0 mal Obergrenze des Normalbereichs (ULN), bestätigt in 2 Messungen. Die zweite Messung sollte innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach dem ersten erhöhten Ergebnis erfolgen.	Die Behandlung sollte bei der ersten Messung eines deutlichen Anstiegs bis zur Normalisierung ausgesetzt werden. Nach Normalisierung der Leberwerte ist eine Wiederaufnahme der Behandlung und eine fortlaufende Überwachung der Leberenzyme zu erwägen.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen, sondern die nächste Dosis wie verordnet einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor; daher ist die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei diesen Patienten nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikationsgruppen A, B oder C) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Die renale Ausscheidung spielt bei der Clearance von Leriglitazon eine untergeordnete Rolle, und eine klinisch relevante Akkumulation von Leriglitazon oder M3 bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist unwahrscheinlich. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) = 60-89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min) wird jedoch nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche (Kinder < 2 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nezglyal bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension wird einmal täglich eingenommen, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit nach dem Frühstück.

Die Flasche sollte vor jeder Einnahme etwa 30 Sekunden lang gut geschüttelt werden.

Die Suspension sollte mit der beiliegenden graduerten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verabreicht werden, um das Volumen der Suspension, welches der dem Patienten verschriebenen Dosis entspricht, abzumessen.

Weitere Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber Thiazolidindionen.

Herzinsuffizienz oder Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien I bis IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ödeme/Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Ödeme wurden sehr häufig bei Kindern beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Kindern entwickelten sich typischerweise Gesichts- oder periorbitale Ödeme.

Ödeme können innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten, bei der Mehrheit der Patienten entwickeln sie sich innerhalb von 24 Wochen. Diuretika werden zur Behandlung von Ödemen nicht empfohlen, da sie bei Patienten, die aufgrund einer mit ALD assoziierten

Nebenniereninsuffizienz eine Kortikosteroid-Hormonersatztherapie erhalten, den Elektrolythaushalt dekompensieren können.

Ein Ödem stabilisiert sich bei einer Reduktion der Dosis nicht und bildet sich auch nicht zurück. Bei anhaltenden oder schweren Ödemen kann ein Abbruch der Behandlung erwogen werden, wenn die Ödeme nicht toleriert werden. Patienten sollten darüber informiert werden, dass mit peripheren oder Gesichtsoedemen zu rechnen ist.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Leriglitazon bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer kardiologischen Vorerkrankung sowie bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Leriglitazon bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer kardialen Vorerkrankung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Flüssigkeitsretention (Beurteilung des Halsvenendrucks und eine Untersuchung auf Hepatomegalie werden nach Behandlungsbeginn empfohlen) und einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I bis IV) oder einer Gewichtszunahme im Zusammenhang mit Flüssigkeitsretention überwacht werden. Insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I bis IV), z. B. Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankung, familiäre Vorbelastung (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Leriglitazon sollte abgebrochen werden, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung des Herzstatus eintritt.

Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterziehen

Die Behandlung mit Leriglitazon muss mindestens fünf Tage vor Beginn des HSZT-Verfahrens abgesetzt werden, wobei der Tag der ersten Verabreichung von myeloablativen Konditionierungsmedikamenten als Beginn des HSZT-Verfahrens definiert ist. Der Zeitpunkt des Absetzens sollte vom behandelnden Arzt auf Grundlage des geplanten Konditionierungsregimes bestätigt werden.

Überwachung der Leberfunktion

Bei allen Patienten sollten vor Therapiebeginn die Leberenzyme überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten zu Beginn der Behandlung (Aspartat-Aminotransferase (AST) oder ALT > 2-facher oberer Normwert), Gesamtbilirubin > 1,5-facher oberer Normwert (außer bei Gilbert-Syndrom) oder anderen Anzeichen einer Lebererkrankung sollte die Behandlung nicht begonnen werden.

Nach Behandlungsbeginn wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überwachen; vierteljährlich in den ersten 6 Monaten und anschließend alle 6 Monate. Wenn die ALT-Werte während der Therapie auf das Dreifache des oberen Normwertes ansteigen, sollten die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut überprüft werden. Sollten die ALT-Werte weiterhin mehr als das Dreifache des oberen Normwertes betragen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung kann nach Normalisierung der Leberenzymwerte unter fortlaufender Überwachung der Leberenzyme wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme tritt bei Kindern während der Behandlung mit Leriglitazon sehr häufig auf (siehe Abschnitt 4.8).

Langzeitsicherheit in der pädiatrischen Population

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Leriglitazon bei pädiatrischen Patienten vor. Langzeitdaten zur Sicherheit in dieser Patientengruppe liegen nicht vor. Die potenziellen Auswirkungen von Leriglitazon auf die Knochenmineraldichte und das Wachstum bei pädiatrischen

Patienten sind unbekannt. Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten sollte eine angemessene klinische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Blasenkrebs

Bei der Behandlung von Typ-II-Diabetes mit Pioglitazon wurde über ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs berichtet. Für Leriglitazon wurden keine Fälle von Blasenkrebs berichtet, allerdings sind die Daten zur Langzeitsicherheit begrenzt.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder Harndrang auftreten.

Risiko von Knochenbrüchen

Obwohl in klinischen Prüfungen bisher keine Knochenbrüche im Zusammenhang mit Leriglitazon berichtet wurden, sind Frakturen aufgrund von Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel ein bekannter Klasseneffekt von PPAR γ -Agonisten. Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko sollten angemessen überwacht werden.

Diabetes mellitus Typ I und Typ II

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I oder II ist nicht erwiesen. Leriglitazon sollte bei Patienten, die blutzuckersenkende Medikamente einnehmen, nicht angewendet werden, da das Risiko einer Hypoglykämie erhöht ist. Bei Diabetikern wurden Thiazolidindione mit Berichten über neu aufgetretene oder sich verschlimmernde diabetische Makulaödeme in Verbindung gebracht, die häufig mit einer verminderten Sehschärfe und peripheren Ödemen einhergehen. Medizinische Fachkräfte sollten bei Patienten, die über Sehstörungen berichten, an die Möglichkeit eines Makulaödems denken. Gegebenenfalls sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erwogen werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol (E 420)

Dieses Medizinprodukt enthält 8 000 mg Sorbitol pro 100 ml, was 80 mg/ml entspricht. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Der additive Effekt gleichzeitig verabreichter Produkte, die Sorbitol (oder Fructose) enthalten, sowie die Aufnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung sollten berücksichtigt werden.

Der Sorbitolgehalt in Arzneimitteln zur oralen Anwendung kann die Bioverfügbarkeit anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel zur oralen Anwendung beeinflussen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,10 % der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Natriumbenzoat (E 211)

Dieses Medizinprodukt enthält 100 mg Natriumbenzoat pro 100 ml, was 1 mg/ml entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die Leriglitazon beeinflussen

Bislang wurden keine klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Leriglitazon durchgeführt.

Leriglitazon wird überwiegend durch Cytochrom P450 (CYP2C8 und CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Brustkrebsresistenzprotein (BCRP).

CYP2C8- und CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Leriglitazon mit starken und mäßigen CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) und starken und mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Ritonavir, Verapamil) wird nicht empfohlen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von sowohl CYP2C8- als auch CYP3A4-Inhibitoren mit Leriglitazon wird besondere Vorsicht angeraten.

CYP2C8- und CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Leriglitazon mit CYP2C8- und/oder CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital) wird nicht empfohlen.

Transportprotein-Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Leriglitazon mit P-gp- oder BCRP-Inhibitoren ist kein Einfluss auf die Resorption von Leriglitazon zu erwarten, da die absolute orale Bioverfügbarkeit hoch ist. Es ist nicht zu erwarten, dass P-gp- und BCRP-Inhibitoren die Leriglitazon-Konzentration im Gehirn signifikant erhöhen.

Wirkung von Leriglitazon auf andere Arzneimittel

Transportprotein-Wechselwirkungen

Das Hemmungspotential auf BCRP in den inneren Organen ist nicht bekannt. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die Substrate dieser Transporter sind (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lapatinib, Methotrexat, Rosuvastatin, Topotecan, Sulfasalazin), können deren Plasmakonzentrationen erhöhen und sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit glukosesenkenden Arzneimitteln

Bisher wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Leriglitazon und Antidiabetika durchgeführt. Leriglitazon erhöht die Insulinempfindlichkeit, daher kann die gleichzeitige Anwendung mit blutzuckersenkenden Behandlungen (z. B. Metformin, Insulin, Gliclazid, Glimepirid oder Glibenclamid) das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen.

Leriglitazon sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die blutzuckersenkende Arzneimittel einnehmen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Patienten genau auf Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht anwendbar

Stillzeit

Nicht anwendbar

Es ist nicht bekannt, ob Leriglitazon bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Neuzuglyal sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Leriglitazon auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten wurde kein Effekt auf die Fruchtbarkeit der Männchen festgestellt, bei den Weibchen hingegen schon (verringerte Anzahl lebender Embryonen) (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nezglyal hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Leriglitazon können vermehrter Tränenfluss sowie Ödeme/Schwellungen des Augenlids auftreten, die potenziell Sehstörungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Leriglitazon beruht auf klinischen Studien und zusätzlichen klinischen Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten mit ALD.

Bei Kindern (2 bis 12 Jahre) waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Leriglitazon Gewichtszunahme, Lidödeme, Leukopenie und Neutropenie (8,7 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Leriglitazon bei pädiatrischen Patienten mit ALD wurde in der offenen Phase-II-Studie MT-2-02 mit 23 Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren untersucht. Die mittlere (SD) Behandlungsdauer betrug 76,2 (48,91) Wochen und der Median lag bei 57,9 (Min, Max 5,4, 192,1) (siehe Abschnitt 5.1).

Nebenwirkungen bei Kindern (2 bis 12 Jahre) sind in Tabelle 4 aufgeführt. Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, basierend auf der folgenden Häufigkeitskonvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Differentialblutbild der Leukozyten anomal <i>International Normalized Ratio</i> erhöht Leukopenie Lymphopenie Neutropenie Prothrombinspiegel erhöht	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewicht erhöht Appetitsteigerung	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Augenlidödem	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nachtschweiß	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie

Bei Patienten, die mit Leriglitazon behandelt wurden, wurde in Labortests über Anämie (einschließlich Anämie und Eisenmangelanämie) berichtet (4,3 % bei Kindern [2 bis 12 Jahre]). Bei einigen Patienten stimmten die Laborbefunde mit makrozytären Veränderungen überein (z. B. erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen oder verringerte mittlere Hämoglobinkonzentration in den Zellen). Die meisten Ereignisse wurden innerhalb der ersten 48 Wochen nach Behandlungsbeginn gemeldet. Diese Ereignisse verliefen im Allgemeinen mild und symptomlos.

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde bei 8,7 % der Kinder (im Alter von 2 bis 12 Jahren) beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden innerhalb der ersten 24 Wochen nach Behandlungsbeginn gemeldet und waren von leichter Ausprägung.

Ödeme und Lidödeme

Bei Patienten, die mit Leriglitazon behandelt wurden, wurden Ödeme (einschließlich Ödeme und Lidödeme) berichtet (17,4 % bei Kindern [2 bis 12 Jahre]). Die meisten Ereignisse wurden innerhalb der ersten 24 Wochen nach Behandlungsbeginn gemeldet und waren bei Kindern alle von leichter Ausprägung.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Leriglitazon bei Patienten unter 2 Jahren vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind angehalten, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten mittels EKG, Glukose- und Blutdruckmessungen zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Arzneimittel für den Verdauungstrakt und den Stoffwechsel, verschiedene Arzneimittel für den Verdauungstrakt und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX23

Wirkmechanismus

Leriglitazon ist ein selektiver Peroxisomenproliferator-aktivierter Rezeptor-Gamma (PPAR γ)-Agonist.

Leriglitazon verringerte die Neuroinflammation durch Inhibition von NF- κ B-vermittelter Entzündungssignalgebung, schützte Neuronen und Astrozyten und reduzierte die Mikroglia-Aktivierung in *In-vitro*-Modellen der cALD. Es reduzierte außerdem oxidativen Stress und förderte die Mitochondrienfunktion in neuronalen Zelltypen. Leriglitazon verringerte die Anheftung von Monozyten an Endothelzellen in *In-vitro*-Modellen, die mit der Blut-Hirn-Schranke in Zusammenhang stehen. In einem *In-vivo*-Modell der für cALD relevanten Neuroinflammation führte Leriglitazon zu

einer dosisabhängigen Reduktion der klinischen Symptome. Schützende und regenerative Effekte auf die Myelinisierung wurden sowohl in *In-vitro*- als auch in *In-vivo*-Modellen nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Leriglitazon bei der angegebenen Population wurde in einer offenen Studie an pädiatrischen männlichen Patienten mit cALD (MT-2-02; N=23) untersucht.
Studie MT-2-02

Die Studie MT-2-02 war eine offene Studie an männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren mit cALD zur Beurteilung der Auswirkungen von Leriglitazon (13,7 mg/ml) auf die Progression der Erkrankung vor einer HSZT. Leriglitazon wurde einmal täglich oral verabreicht; die Anfangsdosen wurden auf der Grundlage von Alter und Gewicht festgelegt und anschließend anhand der pharmakokinetischen Ergebnisse angepasst, um die Zielkonzentration (170 µg·h/ml) zu erreichen. Die Behandlung wurde bis zu Woche 96 fortgesetzt, sofern sie nicht aufgrund einer HSZT vorzeitig abgebrochen wurde. Insgesamt wurden 23 Patienten in die Studie aufgenommen, mit folgender Altersverteilung: 7 Patienten im Alter von 2–5 Jahren und 16 Patienten im Alter von 6–12 Jahren; das Durchschnittsalter der 23 Patienten lag bei 7,7 Jahren (SD 2,93); die Ausgangsvariablen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die Patienten wurden zu Studienbeginn einer von zwei Populationen zugeordnet: Patienten mit Gd-negativen Hirnläsionen (Population 1 – Gadolinium-nicht-anreichernd [Gd-negativ]; n=9) oder Patienten mit Gd-positiven Hirnläsionen (Population 2 – Gadolinium-anreichernd [Gd-positiv]; n=14). Zu Beginn der Studie lag der Wert des *Neurological Function Score* (NFS) in der Gesamtpopulation zwischen 0 und 1, der MFD-Wert betrug für die gesamte Population 0.

Drei Patienten aus Population 2 brachen die Studie vor Woche 24 ab und wurden daher von der Auswertung ausgeschlossen, da sie die minimal erforderlichen Daten zur Beurteilung des Krankheitsstillstands nicht liefern konnten. Im Ergebnis umfasste die auswertbare Gruppe 20 Patienten, davon 9 Patienten aus Population 1 und 11 Patienten aus Population 2.

Im Verlauf der Studie unterzogen sich 14 der 23 Patienten einer HSZT oder einer Gentherapie (Population 1, n=3; Population 2, n=11).

Die Wirksamkeitsbeurteilungen wurden bis zu Woche 96 oder bis zum Termin vor der HSZT durchgeführt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit klinisch und radiologisch gestoppter Erkrankung in Woche 96 oder beim Termin vor der HSZT, basierend auf der 10%igen Stillstandsrate der Erkrankung im natürlichen Verlauf. Klinisch und radiologisch zum Stillstand gekommene Erkrankungen („Krankheitsstillstand“) wurden anhand vordefinierter Kriterien beurteilt, die wie folgt festgelegt sind:

- Veränderung des *Neurological Function Score* (NFS) gegenüber der Baseline ≤ 5 Punkte;
- Fehlen einer wesentlichen Funktionsbeeinträchtigung (MFD);
- In der MRT gab es keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Läsionen, einschließlich:
 - Keine Umwandlung in Gadolinium-anreichernde (Gd+) Läsionen in Population 1 (Gadolinium-Intensitätswert (GIS) = 0);
 - Verschwinden persistierender Gd+-Läsionen in Population 2, definiert als eine Änderung des GIS-Scores von 1, 2 oder 3 auf 0, wobei persistierende Gd+-Läsionen als Läsionen definiert sind, die auf ≥ 2 aufeinanderfolgenden MRT-Untersuchungen über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorhanden sind;
 - Bei der zentralen Auswertung zeigte sich in beiden Populationen keine signifikante Ausweitung der T2/FLAIR-Läsionen im Vergleich zur vorherigen MRT.

Sekundäre Endpunkte waren die anhaltende Veränderung des NFS gegenüber der Baseline, die Veränderung des Loes-Scores gegenüber der Baseline und die Veränderung des GIS gegenüber der Baseline.

In Woche 96 oder beim Termin vor der HSZT erfüllten von 20 auswertbaren Studienteilnehmern 7 (35 %; 95 % KI: 15,4, 100 %) die Definition des Krankheitsstillstands. Dies liegt über den für einen natürlichen Krankheitsverlauf bekannten 10 %, daher hat die Studie den primären Endpunkt erreicht. Die Einzelheiten des primären Endpunkts in Woche 96 und beim Termin vor der HSZT sind in Tabelle 5 für die Population-1-Kohorte zusammengefasst.

Tabelle 5: MT-2-02-Studie. Ergebnisse zum primären Endpunkt für die Population-1-Kohorte

Primärer Endpunkt (Woche 96 oder Termin vor der HSZT)	N (%) (Auswertbare Menge, n = 9)	95 %-KI
Krankheitsstillstand	6 (66,7 %)	29,9 % - 100 %
Komponenten, die die Krankheit hemmten: 1 - NFS-Änderung ≤ 5	9 (100 %)	66,4 % - 100 %
2 - Fehlende MFD	9 (100 %)	66,4 % - 100 %
3 - Fehlende Läsionsprogression	6 (66,7 %)	29,9 % - 92,5 %
3a - Gd-negativ	6 (66,7 %)	29,9 % - 92,5 %
3b – Fehlende signifikante Ausweitung	7 (77,8 %)	40,0 % - 97,2 %

Die anhaltende Veränderung gegenüber der Baseline im NFS wurde zur Beurteilung von 15 Domänen der neurologischen Funktion herangezogen. 6 dieser Domänen bewerten die schwerwiegendsten Symptome, die als MFD zusammengefasst werden. In Population 1 betrug der NFS-Durchschnittswert 0 zu Studienbeginn und blieb bei 0 in Woche 96 bzw. bei der Untersuchung vor der HSZT. Bei keinem der Patienten kam es während der Studie zu einer Veränderung des NFS-Wertes um mehr als 1, auch nicht bei denjenigen, deren Nachbeobachtung über 96 Wochen hinausging. Alle Studienteilnehmer blieben frei von MFD und es gab keine Todesfälle während der Behandlung mit Leriglitazon, auch nicht bei denjenigen, deren Nachbeobachtung über 96 Wochen hinausging.

Die Veränderung des Loes-Scores gegenüber der Baseline wurde verwendet, um die Zunahme der Läsionslast im Laufe der Zeit zu beurteilen. In Population 1 betrug der Loes-Durchschnittswert 2,0 zu Studienbeginn. Er blieb stabil bei Patienten, die die Behandlung bis Woche 96 fortführten (durchschnittliche Änderung seit Beginn 0), während bei Patienten, die sich einer HSZT unterzogen, die durchschnittliche Änderung bei der Untersuchung vor der HSZT 2 betrug.

Die Veränderung gegenüber der Baseline im GIS wurde verwendet, um Veränderungen der Gd-Anreicherung zu beurteilen. In Population 1 blieben 6 von 9 Patienten (66,7 %) während der Studie bei GIS = 0 in Woche 96. Die drei Patienten, die Gd-anreichernde Läsionen entwickelt hatten, zeigten einen GIS von 1 zur Untersuchung vor der HSZT.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung an Menschen wird Leriglitazon schnell resorbiert und zeigt nach einer einmaligen oralen Gabe von 163,93 mg Leriglitazon in freier Form (+ intravenöse Gabe von 91 µg radioaktiv markierter freier Form) eine absolute Bioverfügbarkeit von 91,1 %. Die maximale Plasmakonzentration wird 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden bei Dosen von 27,32 bis 245,9 mg Leriglitazon in freier Form beobachtet. Der Gleichgewichtszustand wird nach 4-5 Tagen der Dosierung erreicht. Bei wiederholter Gabe ergibt sich ein Akkumulationsfaktor von 1,7-1,8.

Verteilung

Leriglitazon bindet zu 96,4 % an menschliche Plasmaproteine, das Verhältnis von Blut zu Plasma beträgt 0,6. Das Verteilungsvolumen beträgt 35,3 l. Leriglitazon wurde in der Zerebrospinalflüssigkeit von menschlichen Probanden 4 Stunden am 8. Tag in Konzentrationen von 188 ng/ml bzw. 332 ng/ml nach der letzten Dosis von 135 mg bzw. 270 mg Leriglitazonhydrochlorid nachgewiesen. Dies entspricht ungefähr 2 % der gesamten Plasmakonzentration von Leriglitazon. M3 kann die Blut-Hirn-Schranke nur in sehr begrenztem Umfang überwinden.

Biotransformation

Leriglitazon wird in der Leber überwiegend über CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert.

M3 ist der Hauptmetabolit von Leriglitazon und entsteht durch Dehydrierung der Alkoholfunktion. Bei menschlichen Freiwilligen beträgt der Anteil von Leriglitazon am gesamten arzneimittelbezogenen Material (2-24 h) im Plasma 60 % bis 65 %, der Anteil des Hauptmetaboliten M3 beträgt 30 % bis 35 %. Leriglitazon und M3 sind Substrate von P-Glykoprotein und BCRP.

Elimination

Nach einer einmaligen Verabreichung von 163,93 mg [¹⁴C]-markiertem Leriglitazon wird die Radioaktivität hauptsächlich über den Urin (77 %) und in geringerem Maße über den Stuhl (24 %) ausgeschieden. Im Urin wurde Leriglitazon vorwiegend als oxidierte Metabolite und Glukuronidkonjugate ausgeschieden, wobei unverändertes Leriglitazon und der aktive Metabolit M3 lediglich in Spuren nachweisbar waren. Im Stuhl wurde Leriglitazon hauptsächlich als sulfatierter Metabolit ausgeschieden.

Nach einmaliger oraler Verabreichung von 180 mg Leriglitazonhydrochlorid + intravenöser Verabreichung von 100 µg ¹⁴C-Leriglitazonhydrochlorid beträgt die geschätzte biliäre Ausscheidung im Stuhl 21,3 % der Gesamtradioaktivität, wobei nur geringe Mengen als unverändertes ¹⁴C-Leriglitazon oder ¹⁴C-M3 nachweisbar sind. Die Eliminationshalbwertszeit von Leriglitazon und M3 beträgt ca. 22 h.

Die gemessene Clearance beim Menschen beträgt 0,976 l/h.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Genotoxizität und Karzinogenität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die toxikologischen Beobachtungen nach wiederholter Verabreichung von Leriglitazon an Mäuse, Ratten und Hunde über einen Zeitraum von bis zu 3, 6 bzw. 9 Monaten waren typisch für eine übermäßige PPAR γ -Aktivierung. Die Studien zeigten insbesondere eine Abnahme der roten Blutkörperchen, eine Zunahme des Herzgewichts sowie eine verstärkte Fettablagerung und -infiltration. Darüber hinaus wurde in der Studie zur chronischen Toxizität an Ratten bei einem männlichen Tier, dem die hohe Dosis verabreicht worden war, ein isoliertes subkutan malignes Sarkom festgestellt. Bei den NOAEL-Werten in der Studie zur chronischen Toxizität an Ratten war die kombinierte systemische Exposition gegenüber ungebundenem Leriglitazon und seinem Metaboliten M3 ähnlich der bei Patienten zu erwartenden.

Karzinogenität

In 2-jährigen Karzinogenitätsstudien an beiden untersuchten Spezies (Ratte und Maus) wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten (CrI:CD[SD]), die mit Leriglitazon behandelt wurden, wurden keine behandlungsbedingten neoplastischen Befunde beobachtet. Bei den getesteten Maximaldosen bei Kindern betrugen die berechneten Sicherheitsmargen 0,63 für Männchen und 1,50 für Weibchen, basierend auf der kombinierten Exposition gegenüber ungebundenem Leriglitazon und M3.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an CD-1-(ICR)-Mäusen (CrI:CD1[ICR]), die mit Leriglitazon behandelt wurden, wurden keine behandlungsbedingten neoplastischen Befunde beobachtet. Bei den getesteten Maximaldosen bei Kindern betrugen die berechneten Sicherheitsmargen 37,5 für Männchen und 21,5 für Weibchen, basierend auf der kombinierten Exposition gegenüber ungebundenem Leriglitazon und M3.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden Studien zur embryofötalen Entwicklungstoxizität an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Verringerung des fetalen Körpergewichts bei den maximal getesteten Dosen (3,07- bzw. 4,40-fach über der angestrebten klinischen Exposition bei Kindern, basierend auf der kombinierten Exposition gegenüber ungebundenem Leriglitazon und M3). Es traten keine teratogenen Effekte auf. Die negativen Auswirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit und die frühe Embryonalentwicklung beschränkten sich auf eine reduzierte Anzahl lebender Embryonen (10,8 Embryonen im Vergleich zu 14,3 in den Kontrollen) aufgrund einer Verringerung der durchschnittlichen Anzahl der Gelbkörper und einen leichten Anstieg des Ausmaßes der Verluste vor und nach der Implantation. Die Sicherheitsmargen für diese Effekte wurden auf das 2,7-fache der angestrebten klinischen Exposition bei Kindern geschätzt, basierend auf der kombinierten systemischen Exposition gegenüber ungebundenem Leriglitazon und seinem Metaboliten M3. Bei keiner der untersuchten Dosierungen wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit oder männlich vermittelte Effekte auf die frühe Embryonalentwicklung beobachtet.

Toxizität bei Jungtieren

In einer Studie an jungen Ratten, bei der die Tiere vom 22. bis zum 91. Lebenstag (entspricht 2 Jahren bis zum Erwachsenenalter beim Menschen) behandelt wurden, waren die beobachteten toxikologischen Effekte, abgesehen von geringfügigen Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte, ähnlich wie bei erwachsenen Ratten (NOAEL 25 mg/kg/Tag, das 2,19-Fache der Zielbelastung für Kinder, basierend auf der kombinierten systemischen Exposition gegenüber ungebundenem

Leriglitazon und seinem Metaboliten M3). Für diesen Effekt gibt es keine Sicherheitsmarge. Eine klinische Relevanz kann nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Carmellose-Natrium (E 466)
Saccharin-Natrium (E 954)
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumcitrat (E 331)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Erdbeeraroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: Bis zu 66 Tage bei unter 25 °C haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bewahren Sie das Produkt in der Originalverpackung auf, um es vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 100-ml-Braunglasflasche der hydrolytischen Klasse III mit einem weißen kindersicheren Polyethylenverschluss, verpackt mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polyethylen mit einem Volumen von 12 ml und einer Graduierung in 0,5-ml-Schritten.

Packungsgröße: eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Für die genaue Dosierung der verschriebenen Dosis wird eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 12 ml Fassungsvermögen mitgeliefert. Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal den Patienten oder die Pflegeperson in die Anwendung der Applikationsspritze einweist, um sicherzustellen, dass das richtige Volumen verabreicht wird.

Vor jeder Anwendung sollte die Flasche für ungefähr 30 Sekunden sehr gut geschüttelt werden.

Die Flasche sollte auf einen ebenen, stabilen Untergrund gestellt und der Verschluss entfernt werden. Die Applikationsspritze (in der Packung enthalten) wird in die Flasche eingeführt und zur Entnahme der verschriebenen Dosis verwendet. Der Inhalt der Applikationsspritze wird dann umgehend in den Mund des Patienten appliziert.

Nachdem der Patient seine tägliche Dosis eingenommen hat, sollte die Flasche verschlossen und die Applikationsspritze mit sauberem Wasser ausgespült und mit einem Papiertuch abgetrocknet werden. Die Flasche und die Applikationsspritze sollten anschließend in der Originalverpackung aufbewahrt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2060/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt. (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

<Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG FÜR DIE ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS): MT-4-01: Beobachtungsstudie zur Evaluierung der Sicherheit von Leriglitazon bei männlichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren mit zerebraler Adrenoleukodystrophie (cALD).	Jährliche Sicherheitsberichte und ein Abschlussbericht der Studie (12 Monate nach dem Ende der Datenerhebung)
Multinationales, multizentrisches, nicht-interventionelles Patientenregister zur Erfassung von Langzeit-Wirksamkeitsdaten zu Leriglitazon unter Real-World-Bedingungen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nezglyal 13,7 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Leriglitazon

2. WIRKSTOFFE

Jeder ml enthält 13,7 mg Leriglitazon.
Eine Flasche (100 ml) enthält 1 370 mg Leriglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E 420), Natrium und Natriumbenzoat (E 211). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
1 x 100 ml Flasche
1 x 12 ml orale Dosierspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Vor Gebrauch 30 Sekunden gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem ersten Öffnen: Bis zu 66 Tage bei unter 25 °C haltbar.

Datum der ersten Öffnung: ____ . ____ . ____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2060/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODES

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nezglyal

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nezglyal 13,7 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Leriglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 13,7 mg Leriglitazon.
Eine Flasche (100 ml) enthält 1 370 mg Leriglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E 211, E 420 und Natrium. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen.
100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Vor Gebrauch 30 Sekunden gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem ersten Öffnen: Bis zu 66 Tage bei unter 25 °C haltbar.
Datum der ersten Öffnung: ____ . ____ . ____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2060/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nezglyal 13,7 mg/ml Suspension zum Einnehmen Leriglitazon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind geben, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie und Ihr Kind.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nezglyal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nezglyal beachten?
3. Wie ist Nezglyal einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nezglyal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nezglyal und wofür wird es angewendet?

Nezglyal enthält den Wirkstoff Leriglitazon. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Gamma (PPAR γ)-Agonisten bekannt sind.

Nezglyal ist eine Behandlung für eine seltene Hirnerkrankung bei Jungen, die als zerebrale Adrenoleukodystrophie (cALD) bezeichnet wird.

Nezglyal kann verwendet werden für Jungen im Alter von 2 bis 12 Jahren mit cALD, die Gehirnläsionen ohne Störung der Blut-Hirn-Schranke haben, die als „Gd-negative“ Läsionen bezeichnet werden (dabei handelt es sich um Bereiche, die das Kontrastmittel Gadolinium nicht aufnehmen und daher nicht in der Magnetresonanztomographie [MRT] aufleuchten und die entweder keine oder leichte klinische Symptome aufweisen (was einem neurologischen Funktionsscore [NFS] von 0 oder 1 entspricht).

Die zerebrale Adrenoleukodystrophie (cALD) ist eine Form der erblichen Erkrankung Adrenoleukodystrophie, bei der sich Fettstoffe, sogenannte „sehr langkettige Fettsäuren“, in Geweben im gesamten Körper ansammeln, vor allem im Gehirn, im Rückenmark und in den Nebennieren (zwei Drüsen, die oberhalb der Nieren liegen). Bei der cALD führt eine Anreicherung dieser Substanzen im Gehirn zu Entzündungen und zur Zerstörung der Schutzhülle (Myelin), die die Nervenzellen isoliert und deren Signalübertragung unterstützt. Dies führt zu Hirnläsionen.

Menschen mit ALD können sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter eine cALD entwickeln. Dies ist durch Hirnläsionen gekennzeichnet. cALD kann lebensbedrohlich sein.

Der Wirkstoff in Nezglyal, Leriglitazon, wirkt, indem er an einen als PPAR γ -Rezeptor bezeichneten Zielrezeptor im Körper bindet und diesen aktiviert. PPAR γ -Rezeptoren spielen eine Rolle bei der Regulierung der Funktion der Mitochondrien (energieproduzierende Strukturen in den Zellen), bei der Reaktion der Zellen auf oxidativen Stress (Schäden, die durch toxische, sauerstoffhaltige Moleküle, sogenannte freie Radikale, verursacht werden) sowie bei Entzündungen. Leriglitazon schützt Nervenzellen vor Schäden, die durch cALD verursacht werden, indem es Entzündungen hemmt, die Funktion der Mitochondrien verbessert und vor Schäden durch freie Radikale schützt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nezglyal beachten?

Nezglyal darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Leriglitazon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind gegen eine Medikamentengruppe namens Thiazolidindione allergisch ist, wie zum Beispiel Pioglitazon (das zur Senkung des Blutzuckerspiegels bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eingesetzt wird).
- wenn Ihr Kind derzeit oder in der Vergangenheit Herzinsuffizienz hat bzw. hatte.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor Sie Ihrem Kind Nezglyal geben.

- Nebenwirkungen der Behandlung mit Nezglyal wurden am häufigsten in den ersten sechs Monaten der Behandlung berichtet. Insbesondere Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Wassereinlagerungen, die zu Ödemen mit Anzeichen wie Schwellungen der Beine, Füße oder Knöchel führen. Der Arzt Ihres Kindes wird dies überwachen, und die Behandlung Ihres Kindes mit Nezglyal kann abgebrochen werden, wenn schwere Symptome wie Ödeme oder Herzinsuffizienz auftreten.
- Bei einigen Patienten, die Wassereinlagerungen haben, kann es zu Herzinsuffizienz kommen. Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes so schnell wie möglich, wenn Ihr Kind Anzeichen einer Herzinsuffizienz zeigt, wie z. B. ungewöhnliche Atemnot, verstärkte Schwellungen der Beine, Füße oder Knöchel trotz der von dem Arzt getroffenen Maßnahmen, Beschwerden oder Schwellungen im Bauchraum, Schlafstörungen mit Atemnot im Liegen, Brustkorbschmerz oder Palpationen, häufiger trockener, bellender Husten.
- Die Behandlung mit Nezglyal muss mindestens 5 Tage, bevor Ihr Kind mit den Konditionierungsmedikamenten beginnt, die bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) eingesetzt werden, abgebrochen werden.
- Bei eingeschränkter Leberfunktion Ihres Kindes wird sein Arzt sorgfältig abwägen, ob dieses Arzneimittel für es geeignet ist und es gegebenenfalls engmaschig überwachen.
- Informieren Sie umgehend den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie Blut im Urin Ihres Kindes bemerken oder Ihr Kind während der Behandlung Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen verspürt.
- Bevor Sie Ihrem Kind Nezglyal geben, wird Ihrem Kind eine Blutprobe entnommen, um seine Leberfunktion zu überprüfen. Diese Überprüfung kann in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes sofort, wenn bei Ihrem Kind Symptome einer Lebererkrankung auftreten, wie z. B. unerklärliche Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht).
- Wenn Ihr Kind an Osteoporose leidet oder ein Risiko für Knochenbrüche hat, sprechen Sie mit seinem Arzt. Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse wurden mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche in Verbindung gebracht. Es ist nicht bekannt, ob Nezglyal die Knochenentwicklung oder die Knochenfestigkeit bei Kindern beeinträchtigt. Der Arzt wird das Wachstum und die Knochengesundheit Ihres Kindes während der Behandlung überwachen.
- Nezglyal darf nicht zusammen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies das Risiko einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) erhöhen kann. Wenn Ihr Kind an Diabetes Typ 1 oder 2 leidet und Antidiabetika einnimmt, wird sein Arzt sorgfältig prüfen, ob dieses Medikament für es geeignet ist und es gegebenenfalls genau überwachen.

- Wenn Ihr Kind eine spezielle Augenkrankheit hat, ein sogenanntes Makulaödem (Schwellung der hinteren Augenhälfte), kann sein Arzt es zu einer Augenuntersuchung überweisen und entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll.

Kinder unter 2 Jahren alt

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 2 Jahren nicht verabreicht werden, da es in dieser Altersgruppe nicht getestet wurde.

Andere Arzneimittel und Nezglyal

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen von Nezglyal erhöhen:

- Gemfibrozil (wird zur Behandlung von hohem Cholesterinspiegel eingesetzt)
- Itraconazol (wird zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt)
- Clarithromycin (wird zur Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt)
- Metformin (zur Behandlung von Diabetes) oder andere Medikamente, die den Blutzucker senken, z. B. Insulin, Gliclazid, Glimepirid oder Glibenclamid.
-

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Nezglyal beeinträchtigen:

- Carbamazepin (zur Behandlung bestimmter Arten von Anfällen bei Menschen mit Epilepsie, von Schmerzen bei Trigeminusneuralgie oder von Manie bei bipolarer Störung)
- Rifampicin (zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, einschließlich Tuberkulose)
- Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie)
- Phenobarbital (zur Behandlung von Epilepsie)

Die folgenden Arzneimittel erfordern möglicherweise eine besondere Überwachung, wenn sie zusammen mit Nezglyal eingenommen werden:

- Rosuvastatin (zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten)
- Methotrexat (zur Behandlung bestimmter entzündlicher Erkrankungen und einiger Krebsarten)
- Sulfasalazin (zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen)

Der Arzt Ihres Kindes wird entscheiden, ob diese Medikamente zusammen eingenommen werden können und Ihr Kind gegebenenfalls genauer überwachen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann geringfügige Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Autofahren, Fahrradfahren und Bedienen von Maschinen haben. Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bemerkt, die sein Sehvermögen beeinträchtigen, sollte es nicht Fahrrad fahren oder Maschinen bedienen, bis sein Sehvermögen wieder normal ist (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Nezglyal enthält Sorbitol, Natrium und Natriumbenzoat.

Dieses Arzneimittel enthält 8000 mg Sorbitol pro 100 ml, was 80 mg/ml entspricht. Sorbitol ist eine Fructosequelle. Wenn der Arzt Ihres Kindes Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihr Kind eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern hat oder wenn bei Ihrem Kind eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) diagnostiziert wurde, eine seltene genetische Störung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann, sprechen Sie mit seinem Arzt, bevor Ihr Kind dieses Arzneimittel einnimmt oder erhält.

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Natrium (Hauptbestandteil von Speisesalz) pro 100 ml, was 2 mg/ml entspricht. Dies entspricht 0,10 % der empfohlenen maximalen täglichen Natriumzufuhr für einen Erwachsenen.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Natriumbenzoat pro 100 ml, was 1 mg/ml entspricht.

3. Wie ist Nezglyal einzunehmen?

Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind immer genau nach Absprache mit dem Arzt Ihres Kindes. Fragen Sie bei seinem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung dieser Krankheiten hat, die dazu führen, dass Nervenzellen nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren.

Die empfohlene tägliche Anfangsdosis wird vom Arzt Ihres Kindes anhand seines Alters, Gewichts und seiner Größe berechnet. Ihr Kind sollte regelmäßig Termine bei seinem Arzt wahrnehmen, um sicherzustellen, dass ihm auch während des Wachstums noch die richtige Dosis verabreicht wird.

Geben Sie Ihrem Kind Nezglyal jeden Tag zur gleichen Zeit, vorzugsweise nach dem Frühstück.

Der Arzt oder Apotheker Ihres Kindes wird Ihnen zeigen, wie Sie die richtige Dosis abmessen. Verwenden Sie die mit Nezglyal mitgelieferte Dosierspritze, um die tägliche Dosis abzumessen.

Gebrauchsanweisung

- Vor jeder Dosis die Flasche etwa 30 Sekunden lang gut schütteln.
- Stellen Sie die Flasche auf eine ebene, stabile Fläche und entfernen Sie den Verschluss.
- Führen Sie die in der Packung enthaltene Applikationsspritze in die Flasche ein und entnehmen Sie die empfohlene Tagesdosis.
- Entleeren Sie den Inhalt der Applikationsspritze in den Mund Ihres Kindes und achten Sie darauf, dass Ihr Kind die Dosis herunterschluckt.
- Nachdem Sie Ihrem Kind seine tägliche Dosis gegeben haben, verschließen Sie die Flasche. Spülen Sie die Applikationsspritze mit sauberem Wasser aus und trocknen Sie sie mit einem Papiertuch. Legen Sie die Flasche und die Applikationsspritze wieder in die Originalverpackung, um sie vor Licht zu schützen.

Wenn Sie Ihrem Kind größere Mengen Nezglyal gegeben haben, als Sie sollten

Wenn Sie Ihrem Kind versehentlich zu viel von seinem Medikament gegeben haben oder wenn jemand anderes oder ein anderes Kind dieses Medikament eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder Apotheker und nehmen Sie diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie vergessen, Ihrem Kind Nezglyal zu geben

Wenn Ihr Kind eine Dosis ausgelassen hat, fahren Sie einfach mit der nächsten Dosis wie gewohnt fort. Geben Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Dosisgabe vergessen haben.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Nezglyal beendet

Nezglyal sollte täglich eingenommen werden, um seine volle Wirkung zu entfalten. Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor Sie diese Behandlung abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen treten häufiger zu Beginn der Behandlung auf und erfordern möglicherweise eine Überwachung durch Ihren Arzt.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Kindern berichtet, die mit Nezglyal behandelt wurden:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwellungen aufgrund von Speichern von Flüssigkeit, einschließlich Schwellungen der Unterschenkel, des Gesichts und/oder der Augenlider (Ödeme) Ihres Kindes

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderungen in Bluttests, wie zum Beispiel:
 - niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
 - ungewöhnliche anteilmäßige Verteilung verschiedener Arten von weißen Blutkörperchen
 - das Blut gerinnt langsamer (erhöhter *International Normalized Ratio*-Wert (INR))
 - niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
 - niedrige Anzahl von Lymphozyten, einer Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
 - niedrige Anzahl an Neutrophilen, einer Art weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
 - erhöhte Prothrombinwerte (ein Protein, das für die Blutgerinnung benötigt wird)
 - erhöhte Werte eines auf das Herz bezogenen Blutwertes (NT-proBNP, *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide*)
- Appetitsteigerung
- Gewichtszunahme
- Kopfschmerzen
- Nachtschweiß
-

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Chirurgen Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Durch die Meldung von Nebenwirkungen können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen zur Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nezglyal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht nach Ablauf des Verfalldatums, das auf der Verpackung und dem Etikett hinter „verwendbar bis“ angegeben ist. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 66 Tagen bei unter 25 °C verbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Ihr Kind es nicht mehr verwendet. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nezglyal enthält

Der Wirkstoff ist Leriglitazon.

Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 13,7 mg Leriglitazon (als Hydrochlorid).

Eine Flasche (100 ml) enthält 1 370 mg Leriglitazon (als Hydrochlorid).

Die weiteren Bestandteile sind Sorbitol (E 420), mikrokristalline Cellulose (E 460i) und Carmellose-Natrium (E 466), Saccharin-Natrium (E 954), Natriumbenzoat (E 211), Natriumcitrat

(E 331), Citronensäure-Monohydrat (E 330), Citronensäure-Monohydrat 0,2M Lösung, Erdbeeraroma und gereinigtes Wasser (siehe auch Abschnitt 2 „Nezglyal enthält Sorbitol, Natrium und Natriumbenzoat“).

Wie Nezglyal aussieht und Inhalt der Packung

Nezglyal ist eine homogene, weiße Suspension zum Einnehmen.

Eine 100-ml-Braunglasflasche der hydrolytischen Klasse III mit einem weißen kindersicheren Polyethylenverschluss, verpackt mit einer oralen Dosierspritze aus Polyethylen mit einem Volumen von 12 ml und einer Graduierung in 0,5-ml-Schritten.

Packungsgröße: eine Flasche.

Inhaber der Zulassung

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgien
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 Frankreich
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Tschechische Republik

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

Magyarország

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

Dänemark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 2173 1060 0

Niederlande

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

Eesti

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

Norwegen

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

Spanien

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

Frankreich

Neuraxpharm Frankreich
Tel.: +33 1.53.63.42.90

Kroatien

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

Irland

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

Lettland

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

Polen

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

Portugal

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

Rumänien

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

Slowenien

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/Schweden)

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.