

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nezglyal 13,7 mg/mL πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 13,7 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).
Μία φιάλη (100 mL) περιέχει 1.370 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε mL περιέχει 80 mg σορβιτόλης (E 420).
Κάθε mL περιέχει 2 mg νατρίου.
Κάθε mL περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου (E 211).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό, ομοιογενές εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nezglyal ενδείκνυται για τη θεραπεία της Εγκεφαλικής αδρενολευκοδυστροφίας (cALD) σε άρρενες ασθενείς με αδρενολευκοδυστροφία (ALD) ηλικίας 2 έως 12 ετών, με μη ενισχυμένες με γαδολίνιο (Gd) βλάβες (δηλ. αρνητικές για Gd) στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου, και με νευρολογική βαθμολογία λειτουργικότητας (NFS) 0 ή 1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με Nezglyal θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Δοσολογία

Το Nezglyal χορηγείται μία φορά ημερησίως. Οι συνιστώμενες δόσεις βασίζονται στο ύψος και το σωματικό βάρος, όπως φαίνεται παρακάτω στον Πίνακα 1 (παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών) και στον Πίνακα 2 (παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών).

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις σε mL για παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών

	Σωματικό βάρος (kg)						
Ύψος (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

	Σωματικό βάρος (kg)						
Ύψος (cm)	9-10	11-13	14-16	17-20	21-26	27-32	33-41
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

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις σε mL για παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών

	Σωματικό βάρος (kg)						
Ύψος (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

Τροποποιήσεις της παιδιατρικής δόσης

Συνιστώνται έλεγχοι της ανάπτυξης των παιδιατρικών ασθενών κάθε 6 μήνες για την προσαρμογή της δόσης, με παρακολούθηση του ύψους και του βάρους.

Τροποποιήσεις δόσης λόγω αλλαγών στην ηπατική λειτουργία

Πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, με τροποποιήσεις της δόσης να γίνονται σύμφωνα με τις συστάσεις που περιγράφονται στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3: Συνιστώμενη διακοπή της δόσης του Nezgylal

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 3,0 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) επιβεβαιωμένη σε 2 μετρήσεις. Η δεύτερη μέτρηση θα πρέπει να πραγματοποιείται εντός 3 έως 5 ημερών από το πρώτο αυξημένο αποτέλεσμα.	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά την πρώτη μέτρηση που καταδεικνύει σημαντική αύξηση, έως ότου οι τιμές επανέλθουν στο φυσιολογικό. Μετά την επαναφορά των τιμών στο φυσιολογικό, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας και συνέχισης της παρακολούθησης των ηπατικών ενζύμων. Εάν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων επανεμφανιστεί, η διαχείριση θα πρέπει να επαναληφθεί όπως προβλέπεται παραπάνω.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην λαμβάνουν διπλή δόση και να λαμβάνουν την επόμενη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, ως εκ τούτου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ομάδες ταξινόμησης A, B ή C κατά Child-Pugh) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση διαδραματίζει μικρό ρόλο στην αμετάβλητη κάθαρση της λεριγλιταζόνης και η κλινικά σημαντική συσσώρευση της λεριγλιταζόνης ή του ενεργού μεταβολίτη M3 σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία είναι απίθανη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) = 60-89 mL/min). Ωστόσο, η χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 mL/min) δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά < 2 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Nezglyal σε παιδιά < 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το εναιώρημα χορηγείται μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση μετά το πρωινό γεύμα την ίδια ώρα της ημέρας.

Η φιάλη θα πρέπει να ανακινείται καλά για περίπου 30 δευτερόλεπτα πριν από κάθε δόση.

Το εναιώρημα θα πρέπει να χορηγείται με τη χρήση της παρεχόμενης βαθμονομημένης σύριγγας από στόματος, ώστε να μετράται ο κατάλληλος όγκος εναιωρήματος που αντιστοιχεί στη συνταγογραφημένη δόση για τον ασθενή.

Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Υπερευαισθησία στις θειαζολιδινεδιόνες.

Καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια I έως IV κατά NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οίδημα/κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Συμβάντα οιδήματος παρατηρήθηκαν πολύ συχνά σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.8). Στα παιδιά, τα συμβάντα αφορούσαν συνήθως οίδημα του προσώπου ή περικογχικό οίδημα.

Το οίδημα μπορεί να εμφανιστεί εντός 4 εβδομάδων από τη θεραπεία, με την πλειονότητα των ασθενών να εκδηλώνει το συμβάν εντός 24 εβδομάδων. Τα διουρητικά δεν συνιστώνται για τη διαχείριση του οιδήματος, καθώς ενδέχεται να διαταράξουν την ισορροπία των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή για επινεφριδιακή ανεπάρκεια σχετιζόμενη με ALD.

Το οίδημα δεν σταθεροποιείται ούτε υποχωρεί με τη μείωση της δόσης. Σε περίπτωση επίμονου ή βαριάς μορφής οιδήματος, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, εάν το οίδημα δεν είναι ανεκτό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι ενδέχεται να εμφανίσουν περιφερικό οίδημα ή οίδημα του προσώπου.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λεριγλιταζόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής νόσου, καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση της λεριγλιταζόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής νόσου αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κατακράτησης υγρών (συνιστάται αξιολόγηση της πίεσης των σφαγιδικών φλεβών και εξέταση για ηπατομεγαλία μετά την έναρξη της θεραπείας), καθώς και για καρδιακή ανεπάρκεια (στάδια I έως IV κατά NYHA) ή αύξηση του σωματικού βάρους σχετιζόμενη με κατακράτηση υγρών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (στάδια I έως IV κατά NYHA), όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσο, βαλβιδοπάθεια ή οικογενειακό ιστορικό (βλ. παράγραφο 4.8). Η λεριγλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική επιδείνωση της καρδιακής κατάστασης.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε HSCT (Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων).

Η θεραπεία με λεριγλιταζόνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον πέντε ημέρες πριν από την έναρξη των διαδικασιών HSCT, η οποία ορίζεται ως η ημέρα της πρώτης χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας. Ο χρόνος διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από τον θεράποντα ιατρό, βάσει του προγραμματισμένου σχήματος προετοιμασίας.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων [ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή ALT > 2 φορές το ΑΦΟ], ολική χολερυθρίνη > 1,5 φορά το ULN (εκτός εάν αυτό οφείλεται σε σύνδρομο Gilbert) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατικής νόσου.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων, ειδικότερα, ανά τρίμηνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών και, στη συνέχεια, κάθε 6 μήνες. Εάν τα επίπεδα ALT αυξηθούν κατά 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμηθούν εντός 3 έως 5 ημερών μετά το πρώτο αυξημένο αποτέλεσμα. Εάν τα επίπεδα ALT παραμείνουν > 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μετά την επαναφορά των τιμών στο φυσιολογικό, με συνεχή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένο σωματικό βάρος

Η αύξηση σωματικού βάρους εμφανίζεται πολύ συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεριγλιταζόνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Μακροχρόνια ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη λεριγλιταζόνη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας για αυτόν τον πληθυσμό. Η πιθανή επίδραση της λεριγλιταζόνης στην οστική πυκνότητα και την ανάπτυξη των παιδιατρικών ασθενών δεν είναι γνωστή. Κατά τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης κλινικής παρακολούθησης.

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης με τη χρήση της πιογλιταζόνης για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Δεν έχουν αναφερθεί κακοήθειες της ουροδόχου κύστης με τη λεριγλιταζόνη, ωστόσο, τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας είναι περιορισμένα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν άμεσα με τον θεράποντα ιατρό τους εάν εμφανίσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα, όπως δυσουρία ή έπειξη για ούρηση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος καταγμάτων των οστών

Παρότι μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί κατάγματα οστών με τη λεριγλιταζόνη στις κλινικές δοκιμές, τα κατάγματα αποτελούν αναγνωρισμένη επίδραση της κατηγορίας των αγωνιστών του υποδοχέα που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστική των υπεροξεισωμάτων γ (PPARγ), λόγω των επιδράσεών τους στον οστικό μεταβολισμό. Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και τύπου II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η λεριγλιταζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες μείωσης της γλυκόζης του αίματος, λόγω του αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας. Σε διαβητικούς ασθενείς, οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν συσχετισθεί με αναφορές νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης οιδήματος ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας, το οποίο συχνά συνοδεύεται από μείωση της οπτικής οξύτητας και περιφερικό οίδημα. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για το ενδεχόμενο οιδήματος της ωχράς κηλίδας εάν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές της οπτικής οξύτητας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής για κατάλληλη οφθαλμολογική αξιολόγηση.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη (E 420)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 8.000 mg σορβιτόλης σε κάθε 100 mL, το οποίο ισοδυναμεί με 80 mg/mL.

Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2 mg νατρίου ανά mL, που ισοδυναμεί με 0,10% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Βενζοϊκό νάτριο (E 211)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 100 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε 100 mL, που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τη λεριγλιταζόνη

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν ολοκληρωθεί κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη λεριγλιταζόνη.

Η λεριγλιταζόνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 (CYP2C8 και CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Αναστολείς CYP2C8 και CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση λεριγλιταζόνης με ισχυρούς και μέτριους αναστολείς του CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή ισχυρούς και μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, βεραπαμίλη) δεν συνιστάται. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αναστολείς τόσο του CYP2C8 όσο και του CYP3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη λεριγλιταζόνη.

Επαγωγείς CYP2C8 και CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση της λεριγλιταζόνης με τους επαγωγείς του CYP2C8 ή/και του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη) δεν συνιστάται.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Δεν αναμένεται καμία επίδραση στην απορρόφηση της λεριγλιταζόνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς της P-gr ή της BCRP, καθώς η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από στόματος είναι υψηλή. Οι αναστολείς της P-gr και της BCRP δεν αναμένεται να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα της λεριγλιταζόνης στον εγκέφαλο.

Επίδραση της λεριγλιταζόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Η πιθανότητα αναστολής της BCRP στο επίπεδο του εντέρου είναι άγνωστη. Τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της λαπατινίμπης, της μεθοτρεξάτης, της ροσουβαστατίνης, της τοποτεκάνης και της σουλφασαλαζίνης) ενδέχεται να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν ολοκληρωθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα με λεριγλιταζόνη. Η λεριγλιταζόνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και, ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση με θεραπείες που μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος (π.χ. μετφορμίνη, ινσουλίνη, γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη ή γλιβενκλαμίδη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η λεριγλιταζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος.

Εάν η ταυτόχρονη χρήση θεωρηθεί αναπόφευκτη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν εφαρμόζεται.

Θηλασμός

Δεν εφαρμόζεται.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λεριγλιταζόνης στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν υπήρξε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών (χαμηλότερος αριθμός ζώντων εμβρύων) (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nezglyal έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση της λεριγλιταζόνης, μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη δακρύρροια καθώς και οίδημα/πρήξιμο των βλεφάρων, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν διαταραχές της όρασης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της λεριγλιταζόνης βασίζεται σε κλινικές μελέτες και σε πρόσθετη κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALD.

Σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 12 ετών), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεριγλιταζόνη ήταν αυξημένο σωματικό βάρος (8,7%), οίδημα βλεφάρου (8,7%), λευκοπενία (8,7%) και ουδετεροπενία (8,7%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της λεριγλιταζόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALD αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη Φάσης II (MT-2-02), στην οποία συμμετείχαν 23 ασθενείς ηλικίας 2 έως 12 ετών. Η μέση (SD) διάρκεια θεραπείας ήταν 76,2 (48,91) εβδομάδες και η διάμεσος τιμή ήταν 57,9 (ελάχιστη, μέγιστη 5,4, 192,1) (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 12 ετών) παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και τη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά συχνότητας, σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία Μη φυσιολογικός λευκοκυτταρικός τύπος Αυξημένος διεθνής κανονικοποιημένος λόγος Λευκοπενία Λεμφοπενία Ουδετεροπενία Αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Αυξημένο σωματικό βάρος Αυξημένη όρεξη	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αυξημένο αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Νυκτερινοί ιδρώτες	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Οίδημα	Πολύ συχνές

*Το οίδημα περιλαμβάνει περιφερικό οίδημα, διόγκωση προσώπου και οίδημα βλεφάρου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναιμία

Αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας και της σιδηροπενικής αναιμίας) αναφέρθηκε βάσει εργαστηριακών εξετάσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεριγλιταζόνη [4,3% των παιδιών (ηλικίας 2 έως 12 ετών)]. Σε ορισμένους ασθενείς, τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν συμβατά με μακροκυτταρικές μεταβολές [π.χ. αυξημένος μέσος όγκος ερυθροκυττάρων ή μειωμένη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθροκυττάρων]. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν εντός των πρώτων 48 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Αυτά τα συμβάντα ήταν ήπια και ασυμπτωματικά.

Αυξημένο σωματικό βάρος

Αυξημένο σωματικό βάρος αναφέρθηκε στο 8,7% των παιδιών (ηλικίας 2 έως 12 ετών). Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν εντός των πρώτων 24 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και ήταν ήπιας βαρύτητας.

Οίδημα και οίδημα βλεφάρου

Οίδημα (συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος και του οιδήματος βλεφάρου) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεριγλιταζόνη (17,4% των παιδιών (ηλικίας 2 έως 12 ετών)). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν εντός των πρώτων 24 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και ήταν όλες ήπιας βαρύτητας στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λεριγλιταζόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας

να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς με ΗΚΓ, καθώς και η αξιολόγηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα για τον πεπτικό σωλήνα και τον μεταβολισμό, Διάφορα προϊόντα για τον πεπτικό σωλήνα και τον μεταβολισμό. Κωδικός ATC: A16AX23.

Μηχανισμός δράσης

Η λεριγλιταζόνη είναι εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστή των υπεροξεισωμάτων γ (PPARγ). Η λεριγλιταζόνη μειώνει τη νευροφλεγμονή μέσω της αναστολής της διαμεσολαβούμενης από το NF-κΒ φλεγμονώδους σηματοδότησης, προστάτευσε τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα και περιόρισε την ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε *in vitro* μοντέλα cALD. Επιπλέον, μείωσε το οξειδωτικό στρες και προήγαγε τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε τύπους νευρικών κυττάρων. Η λεριγλιταζόνη μείωσε την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε *in vitro* μοντέλα που σχετίζονται με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Σε *in vivo* μοντέλο νευροφλεγμονής σχετικό με τη cALD, η λεριγλιταζόνη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων. Προστατευτικές και αποκαταστατικές επιδράσεις στη μυελίνωση έχουν καταδειχθεί τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μοντέλα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της λεριγλιταζόνης στον ενδεδειγμένο πληθυσμό αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε παιδιατρικούς άρρενες ασθενείς με cALD (MT-2-02, N=23). Μελέτη MT-2-02

Η μελέτη MT-2-02 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε άρρενες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 12 ετών με cALD, με σκοπό την αξιολόγηση των επιδράσεων της λεριγλιταζόνης (13,7 mg/mL) στην εξέλιξη της νόσου πριν από τη HSCT. Η λεριγλιταζόνη χορηγούνταν εφάπαξ ημερησίως από στόματος. Οι αρχικές δόσεις καθορίζονταν βάσει της ηλικίας και του σωματικού βάρους και, στη συνέχεια, προσαρμόζονταν σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή στοχευόμενη έκθεση (170 mcg·h/mL). Η θεραπεία συνεχίζονταν έως την Εβδομάδα 96, εκτός εάν έπρεπε να διακοπεί νωρίτερα λόγω υποβολής του ασθενούς σε HSCT. Συνολικά, εντάχθηκαν 23 ασθενείς, με την ακόλουθη ηλικιακή κατανομή: 7 ασθενείς ηλικίας 2–5 ετών και 16 ασθενείς ηλικίας 6–12 ετών και η μέση ηλικία των 23 ασθενών ήταν 7,7 έτη (SD 2,93). Οι μεταβλητές κατά την έναρξη παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε έναν από τους δύο ακόλουθους πληθυσμούς: ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες αρνητικές για γαδολίνιο [πληθυσμός 1 – χωρίς ενίσχυση μετά από χορήγηση γαδολινίου (Gd αρνητικοί), n=9] ή ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες θετικές για γαδολίνιο [πληθυσμός 2 – με ενίσχυση μετά από χορήγηση γαδολινίου (Gd θετικοί), n=14]. Κατά την έναρξη της μελέτης, η βαθμολογία νευρολογικής λειτουργικότητας (NFS) κυμαινόταν από 0 έως 1 στον συνολικό πληθυσμό, ενώ η βαθμολογία MFD ήταν 0 για το σύνολο του πληθυσμού.

Τρεις ασθενείς από τον πληθυσμό 2 διέκοψαν τη μελέτη πριν από την Εβδομάδα 24 και, ως εκ τούτου, αποκλείστηκαν από το σύνολο των αξιολογήσιμων ασθενών, καθώς δεν ήταν δυνατόν να παράσχουν τα ελάχιστα απαιτούμενα δεδομένα για την αξιολόγηση της αναστολής της εξέλιξης της

νόσου. Ως αποτέλεσμα, το σύνολο των αξιολογήσιμων ασθενών περιλάμβανε 20 ασθενείς, εκ των οποίων 9 ασθενείς από τον πληθυσμό 1 και 11 ασθενείς από τον πληθυσμό 2.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, από τους 23 ασθενείς, οι 14 υποβλήθηκαν σε HSCT ή γονιδιακή θεραπεία (GT) (πληθυσμός 1, $n=3$, πληθυσμός 2, $n=11$).

Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν έως την Εβδομάδα 96 ή έως την επίσκεψη που προηγήθηκε της HSCT, όποιο συνέβη πρώτο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών με κλινικά και ακτινολογικά σταθεροποιημένη νόσο την Εβδομάδα 96 ή κατά την επίσκεψη που προηγήθηκε της HSCT, με βάση το ποσοστό αναστολής της νόσου 10% που έχει παρατηρηθεί στη φυσική πορεία της νόσου. Η κλινικά και ακτινολογικά σταθεροποιημένη νόσος ("σταθεροποιημένη νόσος") αξιολογήθηκε βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων, τα οποία ορίζονταν ως η ταυτόχρονη πλήρωση όλων των ακόλουθων προϋποθέσεων:

- Μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή στη βαθμολογία νευρολογικής λειτουργικότητας (NFS) κατά ≤ 5 μονάδες.
- Απουσία μείζονος λειτουργικής αναπηρίας (MFD).
- Απουσία ενδείξεων εξέλιξης της βλάβης στο MRI, συμπεριλαμβανομένων:
 - Απουσία μετατροπής σε βλάβες με ενίσχυση μετά από χορήγηση γαδολινίου (Gd+) στον πληθυσμό 1 [βαθμολογία έντασης γαδολινίου (GIS) = 0].
 - Εξαφάνιση επίμονων βλαβών Gd+ στον πληθυσμό 2, που ορίζεται ως μεταβολή στη βαθμολογία GIS από 1, 2 ή 3 σε 0, όπου οι επίμονες βλάβες Gd+ ορίζονται ως βλάβες που υπήρχαν σε ≥ 2 διαδοχικές απεικονίσεις MRI σε διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών.
 - Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των βλαβών στις ακολουθίες T2/FLAIR σε σύγκριση με την προηγούμενη απεικόνιση MRI σε κανέναν από τους δύο πληθυσμούς, σύμφωνα με την αξιολόγηση της κεντρικής ανάγνωσης.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διατηρούμενη μεταβολή σε σχέση με την τιμή έναρξης της βαθμολογίας NFS, τη μεταβολή σε σχέση με την τιμή έναρξης της βαθμολογίας Loes και τη μεταβολή σε σχέση με την τιμή έναρξης της βαθμολογίας GIS.

Την Εβδομάδα 96 ή στην επίσκεψη πριν από τη HSCT, από τους 20 αξιολογήσιμους συμμετέχοντες, 7 (35%, 95% CI: 15,4, 100%) συμμετέχοντες πληρούσαν τον ορισμό της σταθεροποιημένης νόσου και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε. Οι λεπτομέρειες του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου συνοψίζονται στον Πίνακα 5 για την κοόρτη του πληθυσμού 1.

Πίνακας 5: Μελέτη MT-2-02. Αποτελέσματα πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου για την κοόρτη του πληθυσμού 1:

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (Εβδομάδα 96 ή επίσκεψη πριν από τη HSCT)	n (%) (Αξιολογήσιμη ομάδα, n=9)	95% ΔΕ
Σταθεροποιημένη νόσος	6 (66,7%)	29,9% - 100%
Επιμέρους στοιχεία της σταθεροποιημένης νόσου:		
1 - Μεταβολή της NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Απουσία MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Απουσία εξέλιξης της βλάβης	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3α - Gd αρνητικό (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3β - Απουσία σημαντικής ανάπτυξης	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Η διατηρημένη μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη βαθμολογία NFS χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση 15 τομέων της νευρολογικής λειτουργίας, όπου 6 από αυτούς τους τομείς αξιολογούν τα πιο σοβαρά συμπτώματα, τα οποία συνοψίζονται ως MFD. Στον πληθυσμό 1, η διάμεση NFS ήταν

0 κατά την έναρξη και παρέμεινε 0 την Εβδομάδα 96 και στην επίσκεψη που προηγήθηκε της HSCT. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μεταβολή στην NFS μεγαλύτερη από 1 βαθμό κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρακολουθήθηκαν πέραν των 96 εβδομάδων. Όλοι οι συμμετέχοντες παρέμειναν ελεύθεροι MFD και κανένας συμμετέχων δεν απεβίωσε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεριγλιταζόνη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρακολουθήθηκαν πέραν των 96 εβδομάδων.

Η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη βαθμολογία Loes χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αύξησης του φορτίου της βλάβης με την πάροδο του χρόνου. Στον πληθυσμό 1, η διάμεση βαθμολογία Loes ήταν 2,0 κατά την έναρξη. Παρέμεινε σταθερή σε ασθενείς που συνέχισαν τη λήψη θεραπείας έως την εβδομάδα 96 (η διάμεση μεταβολή από την έναρξη ήταν 0), ενώ, για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HSCT, η διάμεση μεταβολή ήταν 2 στην επίσκεψη που προηγήθηκε της HSCT.

Η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη βαθμολογία GIS χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των μεταβολών στην ενίσχυση του Gd. Στον πληθυσμό 1, σε 6 από τους 9 ασθενείς (66,7%) η βαθμολογία GIS παρέμεινε 0 την Εβδομάδα 96. Στους τρεις ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη σε βλάβες με ενίσχυση του Gd, η GIS ήταν 1 κατά την επίσκεψη που προηγήθηκε της HSCT.

Εξαιρετικές περιπτώσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα ΠΧΠ θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από στόματος σε ανθρώπους, η λεριγλιταζόνη απορροφάται ταχέως, παρουσιάζοντας απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 91,1% μετά από εφάπαξ χορήγηση από στόματος 163,93 mg λεριγλιταζόνης σε ελεύθερη μορφή (+ ενδοφλέβια χορήγηση 91 mcg ραδιοσημασμένης ένωσης σε ελεύθερη μορφή). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 3 ώρες μετά τη χορήγηση. Παρατηρήθηκαν αναλογικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της λεριγλιταζόνης στο πλάσμα για δόσεις από 27,32 έως 245,9 mg λεριγλιταζόνης σε ελεύθερη μορφή. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση οδηγεί σε συντελεστή συσσώρευσης 1,7–1,8.

Κατανομή

Η λεριγλιταζόνη δεσμεύεται σε ποσοστό 96,4% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ενώ ο λόγος συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα είναι 0,6. Ο όγκος κατανομής είναι 35,3 L. Η λεριγλιταζόνη ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) υγιών εθελοντών 4 ώρες μετά τη χορήγηση την Ημέρα 8, σε συγκεντρώσεις 188 ng/mL και 332 ng/mL μετά την τελευταία δόση υδροχλωρικής λεριγλιταζόνης 135 mg και 270 mg, αντίστοιχα. Αντιστοιχεί περίπου στο 2% της συνολικής συγκέντρωσης λεριγλιταζόνης στο πλάσμα. Το M3 διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό.

Βιομετασχηματισμός

Η λεριγλιταζόνη υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό κυρίως μέσω των CYP2C8 και CYP3A4.

Ο M3 είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεριγλιταζόνης και σχηματίζεται μέσω αφυδρογόνωσης της αλκοολικής ομάδας. Σε υγιείς εθελοντές, η λεριγλιταζόνη αντιπροσωπεύει το 60% έως 65% του

συνολικού φαρμακοσχετιζόμενου υλικού στο πλάσμα (2–24 ώρες), ενώ ο κύριος μεταβολίτης M3 αντιπροσωπεύει το 30% έως 35%. Η λεριγλιταζόνη και το M3 αποτελούν υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης και της BCRP.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ χορήγηση 163,93 mg λεριγλιταζόνης σημασμένης με [¹⁴C], η ραδιενέργεια απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα (77%) και σε μικρότερο βαθμό μέσω των κοπράνων (24%). Στα ούρα, η λεριγλιταζόνη απεκκρίθηκε κυρίως ως οξειδωμένοι μεταβολίτες και συζεύγματα γλυκουρονίδης και ανιχνεύθηκαν μόνο ιχνοποσότητες αμετάβλητης λεριγλιταζόνης και του ενεργού μεταβολίτη M3. Στα κόπρανα, η λεριγλιταζόνη απεκκρίθηκε κυρίως ως θειωμένος μεταβολίτης.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση 180 mg υδροχλωρικής λεριγλιταζόνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση 100 mcg υδροχλωρικής ¹⁴C-λεριγλιταζόνης, η εκτιμώμενη χολική απέκκριση στα κόπρανα ανέρχεται σε 21,3% της συνολικής ραδιενέργειας, ενώ μόνο μικρές ποσότητες ανιχνεύονται ως αμετάβλητη ¹⁴C-λεριγλιταζόνη ή ¹⁴C-M3. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της λεριγλιταζόνης και του M3 είναι περίπου 22 ώρες. Η μετρούμενη κάθαρση στους ανθρώπους είναι 0,976 L/h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας, μέτριας και βαριάς μορφής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας.

Οι τοξικολογικές παρατηρήσεις μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε λεριγλιταζόνη για έως και 3, 6 και 9 μήνες, αντίστοιχα, ήταν χαρακτηριστικές της υπερβολικής ενεργοποίησης του PPARγ. Συγκεκριμένα, οι μελέτες έδειξαν μείωση των ερυθροκυττάρων (RBC), αύξηση του βάρους της καρδιάς και αυξημένη εναπόθεση και διήθηση λίπους. Επιπλέον, στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, εντοπίστηκε ένα μεμονωμένο υποδόριο κακοήθες σάρκωμα σε έναν άρρενα αρουραίο που έλαβε την υψηλή δόση. Στο επίπεδο δόσης NOAEL στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, η συνδυασμένη συστηματική έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στον μεταβολίτη της M3 ήταν παρόμοια με εκείνη που αναμένεται στους ασθενείς.

Καρκινογένεση

Δεν εντοπίστηκε δυνατότητα καρκινογένεσης σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε κανένα από τα υπό μελέτη είδη ποντικών και αρουραίων.

Σε μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) που έλαβαν θεραπεία με λεριγλιταζόνη, δεν παρατηρήθηκαν νεοπλασματικά ευρήματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία. Στις μέγιστες δόσεις που αξιολογήθηκαν σε παιδιά, τα υπολογισθέντα περιθώρια ασφάλειας ήταν 0,63 για τα αρσενικά και 1,50 για τα θηλυκά, με βάση τη συνδυασμένη έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στο M3.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς CD-1 (ICR) - (Cr1:CD1[ICR]) που έλαβαν θεραπεία με λεριγλιταζόνη, δεν παρατηρήθηκαν νεοπλαστικά ευρήματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία. Στις μέγιστες δόσεις που αξιολογήθηκαν σε παιδιά, τα υπολογισθέντα περιθώρια ασφάλειας ήταν 37,5 για τα αρσενικά και 21,5 για τα θηλυκά, αντίστοιχα, με βάση τη συνδυασμένη έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στο M3.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Μελέτες τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη πραγματοποιήθηκαν σε έγκυους αρουραίους και κουνέλια και κατέδειξαν μείωση του σωματικού βάρους των εμβρύων στις μέγιστες δόσεις που αξιολογήθηκαν (3,07 και 4,40 φορές υψηλότερες από τη στοχευόμενη κλινική έκθεση σε παιδιά, αντίστοιχα, με βάση τη συνδυασμένη έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στο M3). Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Στη μέγιστη δόση που αξιολογήθηκε, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών και στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ήταν μικρότερος αριθμός ζώντων εμβρύων (10,8 έμβρυα σε σύγκριση με 14,3 στους μάρτυρες), λόγω μείωσης του μέσου αριθμού των ωχρών σωματίων και ελαφρών αυξήσεων στην έκταση των απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση. Τα περιθώρια ασφάλειας για τις επιδράσεις αυτές εκτιμήθηκαν σε 2,7 φορές τη στοχευόμενη κλινική έκθεση σε παιδιά, με βάση τη συνδυασμένη συστηματική έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στον μεταβολίτη της M3. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ούτε επιδράσεις διαμεσολαβούμενες από τον άρρενα στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε καμία από τις δόσεις που αξιολογήθηκαν.

Νεανική τοξικότητα

Σε μελέτη σε νεαρούς αρουραίους, κατά την οποία χορηγήθηκε λεριγλιταζόνη από την 22η έως την 91η ημέρα ζωής (που αντιστοιχεί στην περίοδο από την ηλικία των 2 ετών έως την ενηλικίωση στον άνθρωπο), οι τοξικολογικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες στους ενήλικους αρουραίους (NOAEL: 25 mg/kg/ημέρα, 2,19 φορές υψηλότερη από τη στοχευόμενη έκθεση στα παιδιά, με βάση τη συνδυασμένη συστηματική έκθεση στη μη δεσμευμένη λεριγλιταζόνη και στον μεταβολίτη της M3), με εξαίρεση ήπιες επιδράσεις στην οστική πυκνότητα. Δεν υπάρχει περιθώριο ασφάλειας για αυτήν την επίδραση. Η κλινική σημασία των ευρημάτων δεν μπορεί να αποκλειστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σορβιτόλη (E 420)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E 466)
Νατριούχος σακχαρίνη (E 954)
Βενζοϊκό νάτριο (E 211)
Κιτρικό νάτριο (E 331)
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ (E 330)
Άρωμα φράουλας
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Έως 66 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Υδρολυτική γυάλινη φιάλη τύπου III πορτοκαλί χρώματος, χωρητικότητας 100 mL, με λευκό πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυαιθυλένιο, το οποίο συσκευάζεται μαζί με δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος πολυαιθυλενίου χωρητικότητας 12 mL, βαθμονομημένη ανά 0,5 mL.

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Παρέχεται από στόματος δοσομετρική σύριγγα χωρητικότητας 12 mL για την ακριβή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης. Συνιστάται ο επαγγελματίας υγείας να συμβουλεύει τον ασθενή ή τον φροντιστή σχετικά με τον τρόπο χρήσης της σύριγγας για χορήγηση από στόματος, ώστε να διασφαλίζεται η χορήγηση του σωστού όγκου.

Πριν από κάθε χορήγηση, η φιάλη θα πρέπει να ανακινείται καλά για περίπου 30 δευτερόλεπτα.

Η φιάλη θα πρέπει να τοποθετείται σε οριζόντια, επίπεδη επιφάνεια και να αφαιρείται το πώμα. Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται στη συσκευασία θα πρέπει να εισέρχεται στη φιάλη και να χρησιμοποιείται για την άντληση της συνταγογραφημένης δόσης. Στη συνέχεια, τα περιεχόμενα της σύριγγας για χορήγηση από στόματος θα πρέπει να χορηγούνται απευθείας στο στόμα του ασθενούς.

Μετά τη λήψη της ημερήσιας δόσης από τον ασθενή, η φιάλη πρέπει να κλείνεται και η δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος πρέπει να πλένεται με καθαρό νερό και να στεγνώνεται με μια χαρτοπετσέτα. Στη συνέχεια, η φιάλη και η δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2060/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με τον άρθρο 14(8) του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS) για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της επίπτωσης των σοβαρών συνεπειών της κατακράτησης υγρών, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος, και της μακροχρόνιας ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της ασφάλειας των οστών, της λεριγλιταζόνης σε άρρενες ηλικίας 2 έως 12 ετών με αδρενολευκοδυστροφία (ALD) με βλάβες χωρίς ενίσχυση του γαδολινίου (Gd) (δηλαδή αρνητικές για Gd) στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και με νευρολογική λειτουργική βαθμολογία (NFS) ίση με 0 ή 1. Ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης MT-4-01.	Ετήσιες αναφορές (μαζί με ετήσια επαναξιολόγηση)
Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας της λεριγλιταζόνης σε άρρενες ηλικίας 2 έως 12 ετών με αδρενολευκοδυστροφία (ALD) με βλάβες χωρίς ενίσχυση του γαδολινίου (Gd) (δηλαδή αρνητικές για Gd) στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και με νευρολογική λειτουργική βαθμολογία (NFS) ίση με 0 ή 1, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας πολυεθνικής, πολυκεντρικής, μη παρεμβατικής μελέτης με βάση δεδομένα από ένα μητρώο ασθενών για τη συλλογή μακροχρόνιων δεδομένων αποτελεσματικότητας σε πραγματικές συνθήκες για τη λεριγλιταζόνη σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο.	Ετησίως (μαζί με ετήσια επαναξιολόγηση)
Για να διασφαλιστεί επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της λεριγλιταζόνης στη θεραπεία αρρένων ηλικίας 2 έως 12 ετών με αδρενολευκοδυστροφία (ALD) με βλάβες χωρίς ενίσχυση του γαδολινίου (Gd) (δηλαδή αρνητικές για Gd) στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και με νευρολογική λειτουργική βαθμολογία (NFS) ίση με 0 ή 1, ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες επικαιροποιήσεις για οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες που αφορούν στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της λεριγλιταζόνης.	Ετησίως (μαζί με ετήσια επαναξιολόγηση)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nezglyal 13,7 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
λεριγλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε mL περιέχει 13,7 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).
Μία φιάλη (100 mL) περιέχει 1.370 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σορβιτόλη (E 420), νάτριο και βενζοϊκό νάτριο (E 211). Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα

1 φιάλη x 100 mL

1 δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος x 12 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Ανακινήστε καλά για 30 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Έως 66 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος: ____/____/____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2060/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nezglyal

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nezglyal 13,7 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
λεριγλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει 13,7 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).
Μία φιάλη (100 mL) περιέχει 1.370 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης E 211, E 420 και νάτριο. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα.
100 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Ανακινήστε καλά για 30 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Έως 66 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος: ____ / ____ / ____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2060/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nezglyal 13,7 mg/mL πόσιμο εναιώρημα λεριγλιταζόνης

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν δώσετε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς και το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με αυτά του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nezglyal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Nezglyal
3. Πώς να πάρετε το Nezglyal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nezglyal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nezglyal και ποια είναι η χρήση του

Το Nezglyal περιέχει τη δραστική ουσία λεριγλιταζόνη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστών ως αγωνιστές του υποδοχέα που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστική υπεροξειδωμάτων γ (PPARγ).

Το Nezglyal αποτελεί μια θεραπεία για μια σπάνια εγκεφαλική νόσο σε αγόρια που ονομάζεται εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία (cALD).

Το Nezglyal χρησιμοποιείται σε αγόρια ηλικίας 2 έως 12 ετών με cALD, που έχουν εγκεφαλικές βλάβες που δεν παρουσιάζουν διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οι οποίες αναφέρονται ως «αρνητικές για Gd» βλάβες [αυτές είναι περιοχές που δεν απορροφούν τον σκιαγραφικό παράγοντα γαδολίνιο και, ως εκ τούτου, δεν εμφανίζουν ενίσχυση στη μαγνητική τομογραφία (MRI)] και που έχουν είτε ήπια είτε καθόλου κλινικά συμπτώματα (δηλαδή, βαθμολογία νευρολογικής λειτουργικότητας (NFS) ίση με 0 ή 1).

Η εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία (cALD) είναι μια μορφή κληρονομικής νόσου που ονομάζεται αδρενολευκοδυστροφία, στην οποία λιπώδεις ουσίες γνωστές ως «λιπαρά οξέα πολύ μακριάς αλύσου» συσσωρεύονται στους ιστούς του οργανισμού, κυρίως στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη και τα επινεφρίδια (δύο αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς). Στην cALD, η συσσώρευση αυτών των ουσιών στον εγκέφαλο προκαλεί φλεγμονή και καταστροφή της προστατευτικής μεμβράνης (μυελίνη) που προσφέρει μόνωση στα νευρικά κύτταρα και συμβάλλει στη σηματοδότησή τους. Αυτό οδηγεί σε εγκεφαλικές βλάβες.

Τα άτομα με ALD μπορεί να εμφανίσουν cALD στην παιδική ηλικία. Τα άτομα μπορούν να αναπτύξουν αρνητικές για Gd βλάβες που εκδηλώνονται είτε με ήπια κλινικά συμπτώματα είτε χωρίς

κλινικά συμπτώματα. Αυτές οι βλάβες μπορούν να εξελιχθούν περαιτέρω σε πιο σοβαρή νόσο, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Η δραστική ουσία του Nezglyal, η λεριγλιταζόνη, προσδένεται και ενεργοποιεί έναν στόχο (υποδοχέα) στον οργανισμό που είναι γνωστός ως υποδοχέας PPARγ. Οι υποδοχείς PPARγ διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων (δομές παραγωγής ενέργειας στα κύτταρα), του τρόπου ανταπόκρισης των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες (βλάβη που προκαλείται από τοξικά μόρια που περιέχουν οξυγόνο, γνωστά ως ελεύθερες ρίζες) και τη φλεγμονή. Η λεριγλιταζόνη προστατεύει τα νευρικά κύτταρα από τη βλάβη που προκαλείται από την cALD, βελτιώνοντας τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και προστατεύοντάς τα από τη βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Nezglyal

Μην χρησιμοποιήσετε το Nezglyal

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στη λεριγλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστή ως «θειαζολιδινεδιόνες», όπως η πιογλιταζόνη (η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2).
- εάν το παιδί σας έχει ή είχε ποτέ καρδιακή ανεπάρκεια.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε το Nezglyal στο παιδί σας.

- Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη θεραπεία με το Nezglyal έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά τους πρώτους έξι μήνες θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αύξησης σωματικού βάρους και της κατακράτησης υγρών που οδηγεί σε οίδημα μαζί με σημεία όπως διόγκωση (πρήξιμο) στα πόδια, τα πέλματα και τους αστραγάλους. Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί την κατάσταση και η θεραπεία του παιδιού σας με το Nezglyal ενδέχεται να διακοπεί εάν προκύψουν βαριά συμπτώματα οιδήματος ή καρδιακής ανεπάρκειας.
- Ορισμένοι ασθενείς που εμφανίζουν κατακράτηση υγρών ενδέχεται να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας το συντομότερο δυνατό εάν το παιδί σας εμφανίσει σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ασυνήθιστη δύσπνοια, αυξημένο πρήξιμο στα πόδια, τα πέλματα ή τους αστραγάλους παρά τα μέτρα που έλαβε ο γιατρός του, δυσφορία ή πρήξιμο στην κοιλιακή χώρα, δυσκολία στον ύπνο με δύσπνοια όταν είναι ξαπλωμένο, πόνο στο στήθος ή αίσθημα παλμών, συχνό ξηρό, ερεθιστικό βήχα.
- Η θεραπεία με Nezglyal πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 5 ημέρες πριν το παιδί σας ξεκινήσει το σχήμα προετοιμασίας που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, μια διαδικασία στην οποία απομακρύνονται τα κύτταρα από τον μυελό των οστών του ασθενούς και αντικαθίστανται με βλαστοκύτταρα για να σχηματιστεί νέος μυελός των οστών.
- Εάν το παιδί σας έχει μειωμένη ηπατική λειτουργία, ο γιατρός του θα εξετάσει προσεκτικά εάν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για αυτό και ενδέχεται να θελήσει να το παρακολουθεί στενά.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε αίμα στα ούρα του παιδιού σας ή εάν εμφανίσετε επώδυνη ή δυσχερή ούρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πριν δώσετε το Nezglyal στο παιδί σας, θα ληφθεί δείγμα αίματος από το παιδί σας για τον έλεγχο της ηπατικής του λειτουργίας. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν εμφανίσει συμπτώματα ηπατικής νόσου, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο ή κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος (ικτερός).
- Εάν το παιδί σας πάσχει από οστεοπόρωση ή διατρέχει αυξημένο κίνδυνο κατάγματος των οστών, συμβουλευτείτε τον γιατρό του. Τα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών. Δεν είναι γνωστό εάν το Nezglyal μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη ή την αντοχή των οστών σε παιδιά. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη και την υγεία των οστών του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Το Nezglyal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με οποιαδήποτε φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης-στο αίμα, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλού σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμίας). Εάν το παιδί σας έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 και λαμβάνει οποιοδήποτε αντιδιαβητικό φάρμακο, ο γιατρός του θα εξετάσει προσεκτικά εάν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για αυτό και ενδέχεται να θελήσει να το παρακολουθεί στενά.
- Εάν το παιδί σας πάσχει από έναν ειδικό τύπο οφθαλμικής νόσου που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (πρήξιμο στο πίσω μέρος του ματιού), ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να το παραπέμψει για οφθαλμολογική εξέταση και να αποφασίσει εάν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί.

Παιδιά κάτω των 2 ετών

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Nezglyal

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Nezglyal:

- γεμφιβροζίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ιτρακοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- μετφορμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη) ή άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο στο αίμα, όπως ινσουλίνη, γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη ή γλιμπενκλαμίδη.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Nezglyal:

- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων επιληπτικών κρίσεων σε άτομα με επιληψία, του πόνου στη νευραλγία του τριδύμου ή των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης)
- φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να απαιτούν ειδική παρακολούθηση όταν λαμβάνονται μαζί με το Nezglyal:

- ροσουβαστατίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης)
- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων φλεγμονωδών νόσων και μερικών καρκίνων)
- σουλφασαλαζίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φλεγμονώδους εντερικής νόσου)

Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν τα φάρμακα αυτά μπορούν να ληφθούν μαζί και ενδέχεται να παρακολουθεί το παιδί σας στενότερα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν το παιδί σας εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την όρασή του, δεν πρέπει να κάνει ποδήλατο ή να χρησιμοποιεί μηχανήματα έως ότου η όρασή του επανέλθει στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το Nezglyal περιέχει σορβιτόλη, νάτριο και βενζοϊκό νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 8000mg σορβιτόλης σε κάθε 100 mL, το οποίο ισοδυναμεί με 80 mg/mL. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν ο γιατρός του παιδιού σας σάς έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή εάν το παιδί σας έχει διαγνωστεί με κληρονομική

δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία ένα άτομο δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, μιλήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας πάρει ή λάβει αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 200 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε 100 mL, που ισοδυναμεί με 2 mg/mL. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,10% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 100 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε 100 mL, που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

3. Πώς να πάρετε το Nezglyal

Πάντοτε να δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο πρέπει να ξεκινάει και να παρακολουθείται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία νόσων στις οποίες τα νευρικά κύτταρα σταματούν να λειτουργούν σωστά.

Το Nezglyal είναι διαθέσιμο ως εναιώρημα που λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως.

Η συνήθης ημερήσια εναρκτήρια δόση θα υπολογιστεί από τον γιατρό του παιδιού σας με βάση την ηλικία, το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού σας. Το παιδί σας πρέπει να προσέρχεται σε τακτικά ραντεβού με τον γιατρό του, ώστε να διασφαλίζεται ότι εξακολουθεί να λαμβάνει τη σωστή δόση καθώς αναπτύσσεται.

Να δίνετε το Nezglyal στο παιδί σας την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση μετά το πρωινό γεύμα.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός του παιδιού σας θα σας δείξει πώς να μετράτε τη σωστή δόση. Χρησιμοποιείτε τη δοσομετρική σύριγγα που παρέχεται μαζί με το Nezglyal για να μετράτε την καθημερινή δόση σας ή την καθημερινή δόση του παιδιού σας.

Οδηγίες χρήσης

- Να ανακινείτε πάντοτε καλά τη φιάλη για περίπου 30 δευτερόλεπτα πριν από κάθε δόση.
- Τοποθετήστε τη φιάλη σε οριζόντια και σταθερή επιφάνεια και αφαιρέστε το πόμα.
- Εισαγάγετε στη φιάλη τη δοσομετρική σύριγγα που παρέχεται στη συσκευασία και αναρροφήστε τη συνιστώμενη ημερήσια δόση.
- Αδειάστε το περιεχόμενο της δοσομετρικής σύριγγας για χορήγηση από στόματος στο στόμα του παιδιού σας και βεβαιωθείτε ότι το παιδί σας το έχει καταπιεί.
- Αφού δώσετε τη δόση στο παιδί σας, κλείστε τη φιάλη. Πλύνετε τη δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος με καθαρό νερό και στεγνώστε την με μια χαρτοπετσέτα. Τοποθετήστε τη φιάλη και τη δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος πίσω στην αρχική τους συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Εάν δώσετε στο παιδί σας μεγαλύτερη δόση Nezglyal από την κανονική

Εάν κατά λάθος δώσετε στο παιδί σας μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου ή εάν κάποιο άλλο άτομο ή άλλο παιδί λάβει αυτό το φάρμακό, επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό και πάρτε μαζί σας αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε το Nezglyal στο παιδί σας

Εάν το παιδί σας παραλείψει μία δόση, συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Nezglyal

Το Nezglyal πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά για να δράσει σωστά. Συμβουλευτείτε τον γιατρό του παιδιού σας πριν διακόψετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές στην αρχή της θεραπείας και ενδέχεται να απαιτούν παρακολούθηση από τον γιατρό του παιδιού σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με Nezglyal:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πρήξιμο λόγω κατακράτησης υγρών, συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος των κάτω άκρων, του προσώπου ή/και των βλεφάρων του παιδιού σας (οίδημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αλλαγές στις εξετάσεις αίματος, όπως:
 - ο Χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων (αναιμία)
 - ο Μη φυσιολογική κατανομή των διαφορετικών τύπων λευκοκυττάρων
 - ο Το αίμα χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να πήξει (αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR))
 - ο Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
 - ο Χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία)
 - ο Χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
 - ο Αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης (μια πρωτεΐνη που απαιτείται για την πήξη του αίματος)
 - ο Αυξημένα επίπεδα ενός σχετικού με την καρδιά δείκτη στις εξετάσεις αίματος (αμινοτελικό άκρο του προπεπτιδίου του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου)
- Αυξημένη όρεξη
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Κεφαλαλγία
- Νυχτερινές εφιδρώσεις

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον χειρουργό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#).* Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nezglyal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Χρησιμοποιήστε για έως 66 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιεί πια το παιδί σας. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nezgllyal

Η δραστική ουσία είναι η λεριγλιταζόνη (ως υδροχλωρίδιο).

Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 13,7 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).

Μία φιάλη (100 mL) περιέχει 1.370 mg λεριγλιταζόνης (ως υδροχλωρίδιο).

Τα άλλα συστατικά είναι σορβιτόλη (E 420), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460i), νατριούχος καρμελλόζη (E 466), νατριούχος σακχαρίνη (E 954), βενζοϊκό νάτριο (E 211), κιτρικό νάτριο (E 331), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E 330), άρωμα φράουλας και κεκαθαρισμένο ύδωρ (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Το Nezgllyal περιέχει σορβιτόλη, νάτριο και βενζοϊκό νάτριο»).

Εμφάνιση του Nezgllyal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Nezgllyal είναι ένα ομοιογενές, λευκό πόσιμο εναιώρημα.

Υδρολυτικό γυάλινη φιάλη τύπου III πορτοκαλί χρώματος, χωρητικότητας 100 mL, με λευκό πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυαιθυλένιο, το οποίο συσκευάζεται μαζί με δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος πολυαιθυλενίου χωρητικότητας 12 mL, βαθμονομημένη ανά 0,5 mL.

Μέγεθος συσκευασίας μίας φιάλης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Ισπανία

Τηλ.: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Παρασκευαστής

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Тел.: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France

Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tel: +420 739 232 258

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tel.: +36 (30) 542 2071

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB

Tlf: +46 (0)8 30 91 41

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

(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)

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων**

Η CHMP λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.