

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a comunicar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo comunicarla.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 13,7 mg de leriglitzona (como clorhidrato).
Un frasco (100 ml) contiene 1370 mg de leriglitzona (como clorhidrato).

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene 80 mg de sorbitol (E 420).
Cada ml contiene 2 mg de sodio.
Cada ml contiene 1 mg de benzoato de sodio (E 211).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

Suspensión blanca y homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nezglyal está indicado para el tratamiento de:

- Adrenoleucodistrofia cerebral (ALDc) en varones con adrenoleucodistrofia (ALD) de 2 a 12 años de edad, con lesiones que no se realzan con gadolinio (es decir, negativas al Gd) en la resonancia magnética (RM) cerebral, con una puntuación funcional neurológica (PFN) de 0 o 1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Nezglyal debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de enfermedades neurodegenerativas.

Posología

Nezglyal se administra una vez al día. Las dosis recomendadas se basan en la estatura y el peso corporal, como se muestra a continuación en la Tabla 1 (niños de 2 a 5 años) y la Tabla 2 (niños de 6 a 12 años).

Tabla 1: Dosis recomendadas en ml para niños de 2 a 5 años

	Peso corporal (kg)						
Estatura (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

Tabla 2: Dosis recomendadas en ml para niños de 6 a 12 años

	Peso corporal (kg)						
Estatura (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

Modificaciones de las dosis pediátricas

Se recomienda realizar controles del crecimiento de los pacientes pediátricos cada 6 meses para ajustar la dosis observando la estatura y el peso.

Modificaciones de la dosis en caso de cambios en la función hepática

Antes de iniciar el tratamiento, y durante este, se debe controlar a los pacientes para detectar un aumento de las enzimas hepáticas y ajustar la dosis según las recomendaciones descritas en la Tabla 4. Se deben realizar pruebas de función hepática adecuadas a los pacientes tanto antes de iniciar el tratamiento como durante este (ver la sección 4.4).

Tabla 3: Suspensión de las dosis recomendadas de Nezglyal

Reacción adversa	Intensidad	Modificaciones de dosis recomendadas
Aumento de las enzimas hepáticas (ver las secciones 4.4 y 4.8).	Se confirmó un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) superior a 3,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 2 mediciones. La segunda medición debe realizarse entre 3 y 5 días después del primer resultado elevado.	El tratamiento debe suspenderse ante la primera medición que indique un aumento significativo hasta que se normalice. Tras la normalización, se debe considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento y continuar con el control de las enzimas hepáticas. En caso de recidivas en el aumento de las enzimas hepáticas, deberá repetirse el procedimiento anterior.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe aconsejar a los pacientes que no tomen una dosis doble y que tomen la siguiente dosis según lo prescrito.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento en dichos pacientes. Se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (grupos A, B o C de la clasificación de Child-Pugh) (ver la sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal desempeña un papel secundario en la eliminación de la leriglitazona inalterada, y es poco probable que se produzca una acumulación clínicamente relevante de leriglitazona o del metabolito activo M3 en pacientes con insuficiencia renal leve. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] = 60-89 ml/min).

Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFG <60 ml/min).

Población pediátrica (niños menores de 2 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nezglyal en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

La suspensión se administra una vez al día, preferiblemente después del desayuno, a la misma hora del día. Antes de cada dosis, se debe agitar bien el frasco durante unos 30 segundos.

La suspensión debe administrarse utilizando la jeringa para uso oral graduada que se facilita para medir el volumen adecuado de suspensión que corresponda a la dosis prescrita al paciente.

Para obtener más instrucciones sobre la manipulación del medicamento, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a las tiazolidinedionas.

Insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la New York Heart Association [NYHA]) (ver la sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Edema/retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

Se observaron episodios de edema con mucha frecuencia en niños (ver la sección 4.8). Los niños presentaban episodios típicos de edema facial o periorbitario.

El edema puede aparecer a las 4 semanas después del inicio del tratamiento, y la mayoría de los pacientes lo experimentan en un plazo de 24 semanas. No se recomienda el uso de diuréticos para el tratamiento del edema, ya que pueden descompensar el equilibrio electrolítico en pacientes que

reciben terapia de reemplazo hormonal con corticosteroides para la insuficiencia suprarrenal asociada a la ALD.

El edema no se estabiliza ni se resuelve reduciendo la dosis. En caso de edema persistente o grave, se puede considerar la retirada del tratamiento si no se tolera el edema. Se debe informar a los pacientes de que pueden presentar edema periférico o facial.

No existen datos sobre el uso de la leriglitzona en pacientes con insuficiencia cardíaca o antecedentes cardíacos ni en pacientes con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca (ver la sección 5.1). El uso de la leriglitzona está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o antecedentes cardíacos (ver la sección 4.3).

Se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de retención de líquidos (se recomienda la evaluación de la presión venosa yugular y la exploración para detectar hepatomegalia tras el inicio del tratamiento) e insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA) o aumento de peso relacionado con la retención de líquidos, en particular en pacientes con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV de la NYHA), como, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria, valvulopatía o antecedentes familiares (ver la sección 4.8).

Se debe suspender el tratamiento con leriglitzona si se produce un deterioro clínicamente significativo del estado cardíaco.

Pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas

El tratamiento con leriglitzona deberá interrumpirse al menos cinco días antes del inicio de los procedimientos de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), definido como el día de la primera administración de los medicamentos de acondicionamiento mieloablativo. El médico responsable del tratamiento deberá confirmar el momento de la suspensión de este en función del régimen de acondicionamiento previsto.

Supervisión de la función hepática

Se deben controlar las enzimas hepáticas de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas iniciales (aspartato aminotransferasa [AST] o ALT >2 veces el LSN), bilirrubina total >1,5 veces el LSN (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o con cualquier otro indicio de enfermedad hepática.

Tras el inicio del tratamiento, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las enzimas hepáticas, trimestralmente durante los primeros 6 meses y, posteriormente, cada 6 meses. Si los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento, se deberán reevaluar los niveles de enzimas hepáticas en un plazo de 3 a 5 días después del primer resultado elevado. Si los niveles de ALT se mantienen por encima de más de 3 veces el límite superior de la normalidad, se deberá suspender el tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse tras la normalización, con una supervisión continuada de las enzimas hepáticas (ver la sección 4.2).

Aumento de peso

El aumento de peso se produce con mucha frecuencia en pacientes pediátricos durante el tratamiento con leriglitzona (ver la sección 4.8).

Seguridad a largo plazo en la población pediátrica

Existe una experiencia limitada con leriglitzona en pacientes pediátricos. No se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en esta población. Se desconoce el impacto potencial de la leriglitzona sobre la densidad mineral ósea y el crecimiento en pacientes pediátricos. Al tratar a pacientes pediátricos, se deberá considerar una supervisión clínica adecuada.

Cáncer de vejiga

Se ha informado de un mayor riesgo de cáncer de vejiga con el uso de la pioglitazona en el tratamiento de la diabetes tipo II. No se ha informado de casos de cáncer de vejiga con leriglitzona, aunque se dispone de escasos datos sobre su seguridad a largo plazo.

Se debe aconsejar a los pacientes que acudan de inmediato a su médico si durante el tratamiento desarrollan hematuria macroscópica u otros síntomas, como disuria o urgencia urinaria.

Riesgo de fracturas óseas

Aunque hasta la fecha no se ha informado de fracturas óseas con leriglitzona en ensayos clínicos, las fracturas son un efecto secundario reconocido de los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) debido a sus efectos sobre el metabolismo óseo. Los pacientes con mayor riesgo de fractura deberán ser supervisados debidamente.

Diabetes mellitus tipo I y tipo II

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la leriglitzona en pacientes con diabetes mellitus tipo I o tipo II. No debe utilizarse en pacientes que reciben tratamientos para reducir la glucosa en sangre debido al mayor riesgo de hipoglucemia. En pacientes diabéticos, las tiazolidinedionas se han asociado con informes de edema macular diabético de nueva aparición o empeoramiento de este, a menudo acompañado de disminución de la agudeza visual y edema periférico. Los profesionales sanitarios deben estar atentos a la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes informan de alteraciones en la agudeza visual; se deberá considerar la derivación a un oftalmólogo.

Excipientes con efecto conocido

Sorbitol (E420)

Este medicamento contiene 8000 mg de sorbitol en cada 100 ml, lo que equivale a 80 mg/ml.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deberán tomar este medicamento, ni se les deberá dar.

Debe tenerse en cuenta el efecto aditivo de los productos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados simultáneamente con la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido de sorbitol en los medicamentos de uso oral podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos de uso oral que se administren de manera concomitante.

Sodio

Este medicamento contiene 2 mg de sodio por ml, lo que equivale al 0,10 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2 g de sodio para una persona adulta.

Benzoato de sodio (E211)

Este medicamento contiene 100 mg de benzoato de sodio en cada 100 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan a la leriglitzona

Hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con la leriglitzona.

La leriglitzona es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4), y es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Inhibidores de CYP2C8 y CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de la leriglitzona con inhibidores potentes y moderados de CYP2C8 y CYP3A (por ejemplo, gemfibrozilo) e inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo,

itraconazol, ketoconazol, claritromicina, ritonavir, verapamilo). Debe extremarse la precaución cuando se administren de forma concomitante inhibidores de CYP2C8 y 3A4 con leriglitazona.

Inductores de CYP2C8 y CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de la leriglitazona con inductores de CYP2C8 y CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenitoína, fenobarbital).

Interacciones con transportadores

No se espera ningún efecto sobre la absorción de la leriglitazona cuando se administra concomitantemente con inhibidores de P-gp o BCRP, ya que la biodisponibilidad oral absoluta es alta. No se espera que los inhibidores de P-gp y BCRP aumenten significativamente los niveles de leriglitazona en el cerebro.

Efecto de la leriglitazona sobre otros medicamentos

Interacciones con transportadores

Se desconoce el potencial de inhibición de BCRP a nivel intestinal. Los medicamentos concomitantes que son sustratos de estos transportadores (incluidos, entre otros, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, topotecán y sulfasalazina) podrían aumentar sus concentraciones plasmáticas y deben tomarse con precaución (ver sección 5.2).

Interacciones con medicamentos hipoglucemiantes

Hasta la fecha, no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de los medicamentos antidiabéticos con la leriglitazona. La leriglitazona aumenta la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, su uso concomitante con tratamientos para reducir la glucosa en sangre (por ejemplo, metformina, insulina, glicazida, glimepirida o glibenclamida) podría aumentar el riesgo de hipoglucemia.

La leriglitazona no debe utilizarse en pacientes que estén recibiendo medicamentos para reducir la glucosa en sangre.

Si se considera inevitable el uso concomitante, debe observarse estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipoglucemia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No procede.

Lactancia

No procede.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la leriglitazona en la fertilidad en seres humanos. En ratas, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad en los machos; sin embargo, sí se observó un efecto sobre la fertilidad en las hembras (una reducción del número de embriones vivos) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nezglyal tiene una influencia leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tras la administración de leriglitazona, puede producirse un aumento del lagrimeo, así como edema o hinchazón del párpado, lo cual podría provocar alteraciones visuales (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de la leriglitzona se basa en estudios clínicos y en la experiencia clínica adicional en pacientes pediátricos con ALD.

En niños (de 2 a 12 años), las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con leriglitzona fueron aumento de peso (8,7 %), edema palpebral (8,7 %), leucopenia y neutropenia (8,7 %) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de la leriglitzona en pacientes pediátricos con ALD se evaluó en un estudio de fase II abierto (MT-2-02) con 23 pacientes de entre 2 y 12 años de edad. La duración media (desviación estándar [DE]) del tratamiento fue de 76,2 (48,91) semanas y la mediana fue de 57,9 (mín.5,4; máx. 192,1) (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas en niños (de 2 a 12 años) se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano, aparato y sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato y sistema, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Fórmula leucocítica anormal Razón normalizada internacional aumentada Leucopenia Linfopenia Neutropenia Nivel de protrombina elevado	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Peso aumentado Apetito aumentado	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos cardíacos	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral elevada	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudores nocturnos	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema*	Muy frecuentes

*El edema incluye edema periférico, hinchazón de la cara y edema palpebral.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia

Se ha informado de casos de anemia (incluida anemia y anemia por déficit de hierro) en pacientes sometidos a pruebas de laboratorio y tratados con leriglitzona (4,3 % en niños [de 2 a 12 años]). En algunos pacientes, los resultados de laboratorio fueron compatibles con cambios macrocíticos (por ejemplo, aumento del volumen corpuscular medio o disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media). La mayoría de los acontecimientos se comunicaron durante las primeras 48 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Estos acontecimientos fueron leves y asintomáticos.

Aumento de peso

Se ha informado de aumento de peso en el 8,7 % de los niños (de 2 a 12 años). La mayoría de los acontecimientos se comunicaron durante las primeras 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento y fueron de gravedad leve.

Edema y edema palpebral

Se ha informado de casos de edema (incluido edema y edema palpebral) en pacientes tratados con leriglitzona (17,4 % de los pacientes en niños [de 2 a 12 años]). La mayoría de los acontecimientos se comunicaron durante las primeras 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento y todos fueron de gravedad leve en pacientes pediátricos.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el uso de la leriglitzona en pacientes menores de 2 años.

Comunicación de sospechas de reacciones adversas

Es importante comunicar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a comunicar las sospechas de reacciones adversas mediante el **sistema nacional de notificación** que se indica en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda la observación del paciente mediante ECG y controles de glucosa y presión arterial.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, Productos varios para el aparato digestivo y metabolismo, Código ATC: A16AX23

Mecanismo de acción

La leriglitzona es un agonista selectivo del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ).

La leriglitzona disminuye la neuroinflamación a través de la inhibición de la señalización inflamatoria mediada por NF- κ B, protegió las neuronas y los astrocitos y redujo la activación de la microglía en modelos *in vitro* de ALDc. También redujo el estrés oxidativo y promovió la función mitocondrial en los distintos tipos de células neuronales. La leriglitzona disminuyó la adhesión de monocitos a las células endoteliales en modelos *in vitro* relacionados con la barrera hematoencefálica. En un modelo *in vivo* de neuroinflamación relevante para la ALDc, la leriglitzona provocó una reducción de los síntomas clínicos dependiente de la dosis. Se han demostrado efectos protectores y reparadores sobre la mielinización tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

Eficacia clínica

La eficacia de la leriglitzona en la población indicada se evaluó en un estudio abierto en pacientes pediátricos varones con ALDc (MT -2-02; $N = 23$).

Estudio MT-2-02

El estudio MT-2-02 fue un estudio abierto en pacientes pediátricos varones de 2 a 12 años con ALDc para evaluar los efectos de la leriglitzona (13,7 mg/ml) sobre la progresión de la enfermedad antes del TCMH. La leriglitzona se administró una vez al día por uso oral; las dosis iniciales se definieron en función de la edad y el peso, y luego se ajustaron según los resultados farmacocinéticos para alcanzar la exposición objetivo (170 mcg·h/ml). El tratamiento se prolongó hasta la semana 96, a menos que se interrumpiera antes para realizar un TCMH. Se incluyó a un total de 23 pacientes, con la siguiente distribución de edad: 7 pacientes de 2 a 5 años y 16 pacientes de 6 a 12 años; la media de edad de los 23 pacientes fue de 7,7 años (DE 2,93); las variables iniciales se presentan en las tablas siguientes. Los pacientes fueron asignados a una de dos poblaciones al inicio del estudio: pacientes con lesiones cerebrales negativas al Gd (población 1: sin realce al gadolinio [Gd negativas]; $n = 9$) o pacientes con lesiones cerebrales positivas al Gd (población 2: con realce al gadolinio [Gd positivas]; $n = 14$). Al inicio del estudio, la puntuación de la función neurológica (PFN) osciló entre 0 y 1 en la población general, y la discapacidad funcional importante (DFI) fue de 0 para toda la población.

Tres pacientes de la población 2 abandonaron el estudio antes de la semana 24 y, por lo tanto, fueron excluidos del conjunto evaluable, ya que no pudieron proporcionar los datos mínimos necesarios para evaluar la detención de la enfermedad. Como resultado, el conjunto evaluable comprendió 20 pacientes, incluidos 9 pacientes de la población 1 y 11 pacientes de la población 2.

Durante el estudio, de los 23 pacientes, 14 se sometieron a TCMH o terapia génica (TG) (población 1, $n = 3$; población 2, $n = 11$).

Las evaluaciones de eficacia se realizaron hasta la semana 96 o hasta la visita previa al TCMH, lo que ocurriera primero.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes con enfermedad detenida clínica y radiológicamente en la semana 96 o en la visita previa al TCMH basándose en la tasa de detención de la enfermedad del 10 % en la evolución natural. La enfermedad detenida clínica y radiológicamente («enfermedad detenida») se evaluó utilizando criterios preestablecidos, definidos como todos los siguientes:

- Cambio respecto al valor inicial en la puntuación de la función neurológica (PFN) ≤ 5 puntos;
- ausencia de discapacidad funcional importante (DFI);
- no se observan indicios de progresión de la lesión en la RM, incluyendo:
 - ausencia de conversión a lesiones con realce al gadolinio (Gd+) en la población 1 (puntuación de intensidad al gadolinio [GIS] = 0);
 - desaparición de lesiones Gd+ persistentes en la población 2, definida como un cambio en la puntuación GIS de 1, 2 o 3 a 0, donde las lesiones Gd+ persistentes se definen como lesiones presentes en ≥ 2 RM consecutivas que abarcan un mínimo de 6 meses;
 - No se observó un crecimiento significativo de las lesiones T2/FLAIR en comparación con la RM previa en ninguna de las dos poblaciones, según la evaluación realizada por el evaluador central.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron el cambio sostenido respecto al valor inicial en la PFN; el cambio respecto al valor inicial en la puntuación de Loes y el cambio respecto al valor inicial en la GIS.

En la semana 96 o en la visita previa al TCMH, de 20 pacientes evaluables, 7 (35 %; IC del 95 %: 15,4, 100 %) pacientes cumplieron la definición de enfermedad detenida y se alcanzó el criterio principal de valoración. En la Tabla 5 se resumen los detalles del criterio de valoración principal para la cohorte de la población 1.

Tabla 5: Estudio MT-2-02. Resultados del criterio principal de valoración para la cohorte de la población 1

Criterio principal de valoración (semana 96 o visita previa al TCMH)	n (%) (Conjunto evaluable, n = 9)	IC del 95 %
Enfermedad detenida	6 (66,7 %)	29,9 %-100 %
Componentes de la enfermedad detenida:		
1 - Cambio en la PFN ≤ 5	9 (100 %)	66,4 %-100 %
2 - Ausencia de DFI	9 (100 %)	66,4 %-100 %
3 - Ausencia de progresión de la lesión	6 (66,7 %)	29,9 %-92,5 %
3a - Negativo al Gd (GIS = 0)	6 (66,7 %)	29,9 %-92,5 %
3b - Ausencia de crecimiento significativo	7 (77,8 %)	40,0 %-97,2 %

El cambio sostenido respecto al valor inicial en la PFN se utilizó para evaluar 15 dominios de la función neurológica; 6 de estos dominios califican los síntomas más graves, resumidos como DFI. En la Población 1, la mediana de la PFN fue 0 al inicio y se mantuvo en 0 en la semana 96 y en la visita previa al TCMH. Ningún paciente presentó un cambio en la PFN en más de 1 punto durante el estudio, incluidos aquellos con un seguimiento superior a 96 semanas.

Todos los pacientes permanecieron libres de DFI y ninguno falleció durante el tratamiento con leriglitazona, incluidos aquellos con un seguimiento superior a las 96 semanas.

Se utilizó el cambio respecto al valor inicial en la puntuación de Loes para evaluar el aumento de la carga lesional a lo largo del tiempo. En la Población 1, la mediana de la puntuación de Loes fue de 2.0 al inicio. Se mantuvo estable en pacientes que continuaron con el tratamiento hasta la semana 96 (mediana de cambio respecto al inicio 0), mientras que en los pacientes que se sometieron a TCMH, la mediana del cambio fue de 2 en la visita previa al TCMH.

El cambio respecto al valor inicial en la puntuación GIS se utilizó para evaluar los cambios en el realce con Gd. En la población 1, 6 de 9 pacientes (66,7 %) permanecieron con GIS = 0 en la semana 96. En los tres pacientes que progresaron a lesiones con realce con Gd, el GIS fue de 1 en la visita previa al TCMH.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento ha sido autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración oral en humanos, la leriglitazona se absorbe rápidamente, mostrando una biodisponibilidad absoluta del 91,1 % después de una dosis única de administración oral de 163,93 mg de leriglitazona en forma libre (+ administración intravenosa de 91 mcg de compuesto radiomarcado en forma libre). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 3 horas después de la

administración. Se observaron incrementos proporcionales de la concentración plasmática con dosis de 27,32 a 245,9 mg de leriglitzona en forma libre. El estado estacionario se alcanza después de 4-5 días de administración del medicamento. La administración repetida de la dosis da como resultado un factor de acumulación de 1,7-1,8.

Distribución

La leriglitzona se une a las proteínas plasmáticas humanas en un porcentaje del 96,4 % y la relación sangre/plasma es de 0,6. El volumen de distribución es de 35,3 l. Se detectó leriglitzona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de voluntarios humanos 4 horas después del día 8, a 188 ng/ml y 332 ng/ml después de la última dosis de 135 y 270 mg de clorhidrato de leriglitzona, respectivamente, lo cual corresponde aproximadamente al 2 % de la concentración plasmática total de leriglitzona. La proteína M3 solo atraviesa la barrera hematoencefálica en una medida muy limitada.

Biotransformación

La leriglitzona se metaboliza en el hígado principalmente a través de las enzimas CYP2C8 y CYP3A4.

El M3 es el principal metabolito de la leriglitzona y se forma por deshidrogenación de la función alcohol. En voluntarios humanos, la leriglitzona representa entre el 60 % y el 65 % del total de material relacionado con el medicamento (2-24 h) en plasma, y su principal metabolito (M3) representa entre el 30 % y el 35 %. La leriglitzona y el M3 son sustratos de la glicoproteína P y de la BCRP.

Eliminación

Tras una dosis única de 163,93 mg de leriglitzona marcada con [^{14}C], la radiactividad se excreta principalmente en la orina (77 %) y, en menor medida, en las heces (24 %). En orina, la leriglitzona se excretó predominantemente como metabolitos oxidizados y conjugados de glucurónido, solo con cantidades traza de leriglitzona inalterada y el metabolito activo M3. En heces, la leriglitzona se excretó principalmente como metabolito sulfatado.

Tras la administración oral única de 180 mg de clorhidrato de leriglitzona + administración intravenosa de 100 mcg de clorhidrato de ^{14}C -leriglitzona, la excreción biliar estimada en las heces es del 21,3 % de la radiactividad total, y con tan solo pequeñas cantidades de ^{14}C -leriglitzona o ^{14}C -M3 sin cambios. La semivida de eliminación de leriglitzona y M3 es de aproximadamente 22 horas. El aclaramiento medido en humanos es de 0,976 l/h.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad.

Las observaciones toxicológicas de dosis repetidas en ratones, ratas y perros a los que se administró leriglitzona durante 3, 6 y 9 meses, respectivamente, fueron típicas de una activación excesiva del

PPAR γ . En concreto, los estudios mostraron una disminución de los glóbulos rojos, un aumento del peso del corazón y un incremento de la deposición e infiltración de grasa. Además, en el estudio de toxicidad crónica realizado en ratas, se detectó un sarcoma maligno subcutáneo aislado en un macho al que se administró la dosis alta. En los niveles sin efecto adverso observado (NOAEL) en el estudio de toxicidad crónica en ratas, la exposición sistémica combinada a la leriglitzona no unida y su metabolito M3 fue similar a la esperada en pacientes.

Carcinogenicidad

No se observó ningún potencial carcinogénico en los estudios de carcinogenicidad de dos años realizados en las dos especies analizadas: ratas y ratones.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años realizado en ratas Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) tratadas con leriglitzona, no se observaron hallazgos neoplásicos relacionados con el tratamiento. A las dosis máximas probadas en niños, los márgenes de seguridad calculados fueron de 0,63 y 1,50 para hombres y mujeres, respectivamente, basándose en la exposición combinada a leriglitzona no unida y M3.

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado en ratones CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) tratados con leriglitzona, no se observaron hallazgos neoplásicos relacionados con el tratamiento. A las dosis máximas probadas en niños, los márgenes de seguridad calculados fueron de 37,5 y 21,5 para los varones y las mujeres, respectivamente, basándose en la exposición combinada a la leriglitzona no unida y al M3.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas, los cuales revelaron una disminución del peso corporal fetal a las dosis máximas probadas (3,07 y 4,40 veces superiores a la exposición clínica objetivo en niños, respectivamente, basándose en la exposición combinada a leriglitzona no unida y M3). No se observaron efectos teratogénicos. En la dosis máxima evaluada, los efectos adversos sobre la fertilidad femenina y el desarrollo embrionario temprano fueron una reducción del número de embriones vivos (10,8 embriones frente a 14,3 en los controles) debido a una reducción en el número medio de cuerpos lúteos y a ligeros aumentos en la magnitud de la pérdida pre y postimplantación. Se estimó que los márgenes de seguridad de estos efectos eran 2,7 veces superiores a la exposición clínica objetivo en niños sobre la base de la exposición sistémica combinada a la leriglitzona no unida y su metabolito M3. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni efectos mediados por el género masculino en el desarrollo embrionario temprano en ninguna de las dosis evaluadas.

Toxicidad juvenil

En un estudio con ratas jóvenes en el que se administró la dosis desde el día 22 hasta el día 91 de edad (equivalente al período comprendido entre los 2 años hasta la edad adulta en seres humanos), los efectos toxicológicos observados fueron similares a los de las ratas adultas (NOAEL 25 mg/kg/día, 2,19 veces la exposición objetivo en niños, según la exposición sistémica combinada a la leriglitzona no unida y su metabolito M3), salvo por leves efectos sobre la densidad mineral ósea. No existe margen de seguridad para este efecto. No se puede descartar la relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E 420)
Celulosa microcristalina (E 460)
Carmelosa sódica (E 466)
Sacarina sódica (E 954)
Benzoato de sodio (E 211)
Citrato de sodio (E 331)

Ácido cítrico monohidrato (E 330)
Saborizante de fresa
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

Tras la primera apertura: hasta 66 días a temperaturas inferiores a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar hidrolítico de clase III de 100 ml con tapón de polietileno blanco a prueba de niños que incluye una jeringa dosificadora oral de polietileno de 12 ml graduada cada 0,5 ml.

Tamaño del envase: un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Se incluye una jeringa dosificadora oral de 12 ml para la medición precisa de la dosis prescrita. Se recomienda que el profesional sanitario explique al paciente o al cuidador cómo utilizar la jeringa para uso oral a fin de asegurarse de que se administra el volumen correcto.

Antes de cada administración, el frasco debe agitarse bien durante aproximadamente 30 segundos.

El frasco debe colocarse sobre una superficie estable horizontal y debe retirarse el tapón. La jeringa dosificadora oral proporcionada en el envase debe introducirse en el frasco y utilizarse para retirar la dosis prescrita. A continuación, el contenido de la jeringa dosificadora oral debe administrarse directamente en la boca del paciente.

Una vez que el paciente haya tomado su dosis diaria, se deberá cerrar el frasco y lavar la jeringa dosificadora oral con agua limpia y secarla con una toalla de papel. El frasco y la jeringa dosificadora oral deberán conservarse en el envase original para protegerlos de la luz.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

España
Tel.: +34 93 544 14 66
pharmacovigilanceEU@minoryx.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2060/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Consultar Anexo I: Resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio no intervencionista observacional posautorización de seguridad (EPAS): para seguir caracterizando la incidencia de consecuencias graves de la retención de líquidos, incluido el edema, y la seguridad a largo plazo, incluida la seguridad ósea, de la leriglitzona en varones con adrenoleucodistrofia (ALD) de 2 a 12 años con lesiones sin realce con gadolinio (Gd) (es decir, negativas para Gd) en exploraciones de resonancia magnética (RM) cerebrales, con una puntuación funcional neurológica (PFN) de 0 o 1, el TAC debe realizar y enviar los resultados del estudio MT-4-01.	Informes anuales (con reevaluación anual)
Para seguir caracterizando la eficacia de la leriglitzona en varones con adrenoleucodistrofia (ALD) de 2 a 12 años con lesiones sin realce con gadolinio (Gd) (es decir, negativas para Gd) en exploraciones de resonancia magnética (RM) cerebrales, con una puntuación funcional neurológica (PFN) de 0 o 1, el TAC debe realizar y enviar los resultados de un estudio de pacientes multinacional, multicéntrico y no intervencionista basado en los datos de un registro de pacientes para recopilar datos a largo plazo sobre la eficacia en la práctica clínica de la leriglitzona según un protocolo acordado.	Anualmente (con reevaluación anual)
Para garantizar una vigilancia adecuada de la seguridad y la eficacia de la leriglitzona en el tratamiento de varones con adrenoleucodistrofia (ALD) de 2 a 12 años con lesiones sin realce con gadolinio (Gd) (es decir, negativas para Gd) en exploraciones de resonancia magnética (RM) cerebrales, con una puntuación funcional neurológica (PFN) de 0 o 1, el TAC debe proporcionar actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y la eficacia de la leriglitzona.	Anualmente (con reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERNO

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensión oral
Leriglitzona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 13,7 mg de leriglitzona (como clorhidrato).
Un frasco (100 ml) contiene 1370 mg de leriglitzona (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol (E 420), sodio y benzoato de sodio (E 211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
1 frasco de 100 ml
1 jeringa dosificadora para uso oral de 12 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Agitar bien durante 30 segundos antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura: hasta 66 días a temperaturas inferiores a 25 °C.

Fecha de la primera apertura: ____/____/____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró (Barcelona)
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2060/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nezglyal

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensión oral
Leriglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 13,7 mg de leriglitazona (como clorhidrato).
Un frasco (100 ml) contiene 1370 mg de leriglitazona (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene E 211, E 420 y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral.
100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía oral.
Agitar bien durante 30 segundos antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura: hasta 66 días a temperaturas inferiores a 25 °C.
Fecha de la primera apertura: ____/____/____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró (Barcelona)
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2060/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensión oral leriglitazona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a dar este medicamento a su hijo, porque contiene información importante para usted y su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que los de su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nezglyal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nezglyal
3. Cómo tomar Nezglyal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nezglyal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nezglyal y para qué se utiliza

Nezglyal contiene el principio activo leriglitazona. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados «agonistas del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas» (PPAR γ).

Nezglyal es un tratamiento para una enfermedad cerebral rara que afecta a niños, llamada adrenoleucodistrofia cerebral (ALDc).

Nezglyal se utiliza en:

- Niños de 2 a 12 años con adrenoleucodistrofia cerebral (ALDc), que presentan lesiones cerebrales que no muestran alteración de la barrera hematoencefálica, denominadas lesiones «negativas al gadolinio» (se trata de áreas que no captan el agente de contraste gadolinio en la resonancia magnética [RM]) y que no tienen síntomas o tienen síntomas clínicos leves (definidos como una puntuación de función cerebral [PFC] de 0 o 1).

La adrenoleucodistrofia cerebral (ALDc) es una forma de enfermedad hereditaria denominada “adrenoleucodistrofia” en la cual sustancias grasas denominadas “ácidos grasos de cadena muy larga” se acumulan en tejidos de todo el organismo, en especial en el cerebro, la médula espinal y las glándulas suprarrenales (dos glándulas que están situadas sobre los riñones). En la ALDc, una acumulación de estas sustancias en el cerebro causa la inflamación y destrucción de la vaina protectora (mielina) que aísla las células nerviosas y facilita la transmisión de señales entre ellas. Esto da lugar a lesiones cerebrales.

Las personas con ALD pueden desarrollar ALDc en la infancia. Las personas pueden desarrollar lesiones negativas para Gd, sin síntomas o con síntomas clínicos leves. Estas lesiones pueden progresar a enfermedad más grave, que puede ser llegar a ser mortal.

Nezglyal penetra en el sistema nervioso central y actúa para detener el daño a las células nerviosas, promueve la remielinización (la reparación de la capa aislante) y reduce la inflamación y el daño cerebral.

El principio activo de Nezglyal, la leriglitazona, actúa adhiriéndose a un receptor del organismo denominado “receptor PPAR γ ” y activándolo. Los receptores PPAR γ intervienen en la regulación de la función de las mitocondrias (las estructuras encargadas de generar energía en las células), en la respuesta de las células al estrés oxidativo (daño causado por moléculas tóxicas que contienen oxígeno denominadas “radicales libres”) y en la inflamación. La leriglitazona protege las células nerviosas frente al daño causado por la ALDc al reducir la inflamación, mejorar la función de las mitocondrias y prevenir el daño provocado por los radicales libres.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nezglyal

No use Nezglyal

- si su hijo es alérgico a la leriglitazona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su hijo es alérgico a un tipo de medicamento conocido como «tiazolidinedionas», como la pioglitazona (que se utiliza para reducir los niveles de azúcar en sangre en personas con diabetes tipo II).
- si su hijo ha padecido insuficiencia cardíaca en el pasado.

Advertencias y precauciones

Consulte con el médico de su hijo antes de empezar a dar Nezglyal a su hijo.

- Se ha informado con mayor frecuencia de efectos secundarios del tratamiento con Nezglyal durante los primeros seis meses de tratamiento, y en particular, de aumento de peso y retención de líquidos que dan lugar a edema, cuyos signos consisten en hinchazón de las piernas, los pies o los tobillos. El médico de su hijo hará un seguimiento de dichos signos y podría retirarle el tratamiento con Nezglyal en caso de producirse síntomas graves de edema o insuficiencia cardíaca.
- Algunos pacientes que sufren retención de líquidos pueden desarrollar insuficiencia cardíaca. Informe al médico de su hijo lo antes posible si su hijo experimenta signos de insuficiencia cardíaca, como sensación de falta de aire inusual, aumento de la hinchazón en las piernas, los pies o los tobillos a pesar de las medidas tomadas por el médico, molestias o hinchazón en el abdomen, problemas para dormir debido a tener dificultad para respirar al acostarse boca arriba, dolor en el pecho o palpitaciones, o tos seca y persistente frecuente.
- El tratamiento con Nezglyal debe interrumpirse al menos 5 días antes de que su hijo comience a recibir los medicamentos de acondicionamiento utilizados en el trasplante de células madre hematopoyéticas, un procedimiento en el que se eliminan las células de la médula ósea de un paciente y se sustituyen por células madre para formar nueva médula ósea.
- Si su hijo padece alguna alteración de la función hepática, su médico valorará detenidamente si este medicamento es adecuado para él y es posible que desee someterle a un estrecho seguimiento.
- Informe al médico de su hijo de inmediato si observa sangre en su orina o si experimenta dolor o dificultad al orinar durante el tratamiento. Antes de empezar a dar Nezglyal a su hijo, se le tomará una muestra de sangre para comprobar la función hepática. Este control puede repetirse a intervalos regulares. Informe al médico de su hijo de inmediato si presenta síntomas de enfermedad hepática, como náuseas, vómitos o dolor abdominal inexplicables, pérdida de peso, orina oscura o coloración amarillenta de la piel (ictericia).
- Si su hijo padece osteoporosis o tiene riesgo de sufrir una fractura ósea, consulte a su médico. Otros medicamentos de la misma clase se han asociado con un mayor riesgo de fracturas óseas. Se desconoce si Nezglyal puede afectar al desarrollo óseo o a la resistencia ósea en niños. El médico controlará el crecimiento y la salud ósea de su hijo durante el tratamiento.
- Nezglyal no debe utilizarse junto con ningún medicamento para reducir la glucosa en sangre, ya que esto puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre). Si su hijo padece diabetes de tipo 1 o 2 y está tomando algún medicamento antidiabético, su médico valorará

cuidadosamente si este medicamento es adecuado para él y es posible que desee someterle a un estrecho seguimiento.

- Si su hijo padece un tipo especial de enfermedad ocular llamada «edema macular» (hinchazón de la parte posterior del ojo), su médico podría derivarlo para que le hagan un examen ocular y decidir si se debe continuar con el tratamiento.

Niños menores de 2 años

Este medicamento no debe administrarse a niños menores de 2 años, ya que no ha sido probado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Nezglyal

Informe al médico de su hijo si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios de Nezglyal:

- gemfibrozilo (utilizado para tratar el colesterol alto)
- itraconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos)
- claritromicina (utilizada para tratar las infecciones bacterianas)
- metformina (utilizada para tratar la diabetes) u otros medicamentos que reducen el nivel de azúcar en la sangre, como insulina, gliclazida, glimepirida o glibenclamida.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Nezglyal:

- carbamazepina (utilizada para tratar ciertos tipos de convulsiones en personas con epilepsia, dolor en la neuralgia del trigémino o manía en el trastorno bipolar)
- rifampicina (utilizada para tratar determinadas infecciones bacterianas, incluida la tuberculosis)
- fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia)
- fenobarbital (utilizado para tratar la epilepsia)

Los siguientes medicamentos podrían necesitar un seguimiento especial cuando se toman con Nezglyal:

- rosuvastatina (utilizada para tratar el colesterol elevado)
- metotrexato (utilizado para tratar determinadas enfermedades inflamatorias y algunos cánceres)
- sulfasalazina (utilizada para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal)

El médico de su hijo decidirá si estos medicamentos pueden tomarse juntos y es posible que someta a su hijo a un seguimiento más estrecho.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede tener una influencia leve en la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas. Si su hijo experimenta efectos secundarios que afectan a la vista, no deberá montar en bicicleta ni utilizar máquinas hasta que su visión vuelva a la normalidad (ver la sección 4, «Posibles efectos secundarios»).

Nezglyal contiene sorbitol, sodio y benzoato de sodio.

Este medicamento contiene 8000 mg de sorbitol en cada 100 ml, lo que equivale a 80 mg/ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si el médico de su hijo le ha dicho que su hijo tiene intolerancia a algunos azúcares o si le han diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), un trastorno genético poco común en el que una persona no puede metabolizar la fructosa, hable con su médico antes de que su hijo tome o reciba este medicamento.

Este medicamento contiene 200 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa o de cocina) en cada 100 ml, lo que equivale a 2 mg/ml. Esto equivale al 0,10 % de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

Este medicamento contiene 100 mg de benzoato de sodio en cada 100 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

3. Cómo tomar Nezglyal

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico de su hijo. En caso de duda, consulte de nuevo al médico de su hijo.

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades que provocan que las células nerviosas no funcionen correctamente.

Nezglyal está disponible en forma de suspensión que se toma por vía oral una vez al día.

El médico de su hijo calculará la dosis diaria recomendada en función de su edad, peso y estatura. Se le pedirá su hijo que acuda a citas periódicas con su médico para asegurarse de que sigue recibiendo la dosis correcta a medida que crece.

Dé Nezglyal a su hijo a la misma hora todos los días, preferiblemente después del desayuno.

El médico o farmacéutico de su hijo le mostrará cómo medir la dosis correcta. Utilice la jeringa dosificadora que se facilita con Nezglyal para medir la dosis diaria de su hijo.

Instrucciones de uso

- Siempre debe agitarse bien el frasco durante unos 30 segundos antes de cada dosis.
- Coloque el frasco sobre una superficie horizontal y estable y retire el tapón.
- Introduzca la jeringa dosificadora que se incluye en el envase en el frasco y extraiga la dosis diaria recomendada.
- Vacíe el contenido de la jeringa dosificadora oral en la boca de su hijo y asegúrese de que traga la dosis.
- Después de dar la dosis diaria a su hijo, cierre el frasco. Lave la jeringa de dosificación oral con agua limpia y séquela con una toalla de papel. Vuelva a colocar el frasco y la jeringa dosificadora oral en su envase original para protegerlos de la luz.

Si da más Nezglyal a su hijo del que debe

Si da accidentalmente a su hijo una dosis excesiva de medicamento, o si otra persona u otro niño toma este medicamento, consulte inmediatamente a un médico o farmacéutico y lleve este prospecto consigo.

Si olvidó dar Nezglyal a su hijo

Si su hijo olvida una dosis, simplemente que tome la siguiente dosis como de costumbre. No le dé una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Nezglyal

Para que Nezglyal actúe correctamente, debe tomarse diariamente. Hable con el médico de su hijo antes de interrumpir este tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos secundarios son más frecuentes al inicio del tratamiento y pueden requerir la supervisión del médico de su hijo.

Se han comunicado los siguientes efectos secundarios en niños tratados con Nezglyal:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hinchazón debida a la retención de líquidos, incluyendo hinchazón de la parte inferior de las piernas, la cara y/o los párpados (edema) de su hijo

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Cambios en los análisis de sangre, como:
 - Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
 - Desequilibrio inusual de diferentes tipos de glóbulos blancos
 - La sangre tarda más en coagular (aumento del Índice Internacional Normalizado [INR])
 - Niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
 - Niveles bajos de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco (linfopenia)
 - Niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco (neutropenia)
 - Niveles elevados de protrombina (una proteína necesaria para la coagulación de la sangre)
 - Niveles elevados de un marcador de análisis de sangre relacionado con el corazón (prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral)
- Apetito aumentado
- Ganancia de peso
- Cefalea
- Sudores nocturnos

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico o cirujano de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación que se indica en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nezglyl

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Tras la primera apertura: utilizar durante un máximo de 66 días a temperaturas inferiores a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita su hijo. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nezglyl

El principio activo es leriglitazona (como clorhidrato).

Cada ml de suspensión oral contiene 13,7 mg de leriglitazona (como clorhidrato).

Un frasco (100 ml) contiene 1370 mg de leriglitazona (como clorhidrato).

Los demás ingredientes son sorbitol (E 420), celulosa microcristalina (E 460i) y carmelosa sódica (E 466), sacarina sódica (E 954), benzoato de sodio (E 211), citrato de sodio (E 331), ácido cítrico monohidrato (E 330), sabor de fresa y agua purificada (ver también la sección 2, «Nezglyl contiene sorbitol, sodio y benzoato de sodio»).

Aspecto de Nezglyl y contenido del envase

Nezglyl es una suspensión oral homogénea de color blanco.

Frasco de vidrio ámbar hidrolítico de clase III de 100 ml con tapón de polietileno blanco a prueba de niños que incluye una jeringa dosificadora oral de polietileno de 12 ml graduada cada 0,5 ml.

Tamaño del envase: un frasco.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

Francia

Portugal

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Irlanda

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.
Teléfono: +34 93 475 96 00

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

România

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

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Teléfono: +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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También hay enlaces a otros sitios web sobre enfermedades raras y sus tratamientos.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación