

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nezglyal 13,7 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 13,7 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).
Üks pudel (100 ml) sisaldab 1370 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks milliliiter sisaldab 80 mg sorbitooli (E 420).
Üks milliliiter sisaldab 2 mg naatriumi.
Üks milliliiter sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E 211).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Valge, homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nezglyal on näidustatud tserebraalse adrenoleukodüstroofia raviks adrenoleukodüstroofiaga poistel vanuses 2...12 aastat, kellel on gadoliiniumi (Gd) mittevõimendavad (st Gd-negatiivsed) kahjustused aju magnetresonantstomograafia uuringus, neuroloogilise funktsionaalse skooriga 0 või 1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nezglyali ravi peab alustama ja jälgima neurodegeneratiivsete haiguste ravis kogenud arst.

Annustamine

Nezglyali manustatakse üks kord ööpäevas. Soovitavad annused põhinevad pikkusel ja kehakaalul, nagu on näidatud allpool tabelis 1 (2...5-aastased lapsed) ja tabelis 2 (6...12-aastased lapsed).

Tabel 1. Soovitavad annused milliliitrites lastele vanuses 2 kuni 5 aastat

	Kehakaal (kg)						
Pikkus (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

	Kehakaal (kg)						
Pikkus (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

Tabel 2. Soovitavad annused milliliitrites lastele vanuses 6 kuni 12 aastat

	Kehakaal (kg)						
Pikkus (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

Laste annuse kohandamine

Laste kasvu on soovitatav kontrollida iga kuue kuu tagant, et annust kohandada, jälgides pikkust ja kaalu.

Annuse muutmine maksafunktsiooni muutuste korral

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb patsiente jälgida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise suhtes, kohandades annust vastavalt tabelis 3 esitatud soovitudele. Patsientidele tuleb teha enne ravi alustamist vastavad maksafunktsiooni testid ja neid ka ravi ajal regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

Tabel 3. Nezglyali annuse manustamise soovitatav lõpetamine

Kõrvaltoime	Raskusaste	Soovitavad annuse muutused
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	Alaniinaminotransferaas (ALAT) > 3,0 korda üle normi ülempiiri (<i>upper limit of normal</i> , ULN), mis on kinnitatud kahe mõõtmisega. Teine mõõtmine tuleks teha 3...5 päeva jooksul pärast esimese kõrgeenenud tulemuse saamist.	Ravi tuleb esimesel olulisel suurenemise mõõtmisel peatada kuni normaliseerumiseni. Pärast normaliseerumist kaaluge ravi jätkamist ja maksaensüümide pidevat jälgimist. Kui maksaensüümide aktiivsuse suurenemine kordub, tuleb selle kontrolli alla saamiseks toimida nii, nagu on eespool kirjeldatud.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb patsientidele öelda, et nad ei võtaks kahekordset annust ja võtaksid järgmise annuse ettenähtud ajal.

Erirühmad

Maksafunktsiooni langus

Maksafunktsiooni langusega patsientide kohta andmed puuduvad, seetõttu ei ole selle ravimi ohutust ja efektiivsust neil patsientidel kindlaks tehtud. Kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni

langusega (Childi-Pugh' klassifikatsiooni grupid A, B või C) patsientidel ei ole soovitatav kasutada (vt lõik funktsiooni langus 4.4).

Neerude funktsiooni langus

Neerude funktsiooni langusega patsientide kohta andmed puuduvad. Renaalne eritumine mängib muutumatul kujul leriglitasooni kliirensis väikest rolli ja kerge neerude funktsiooni langusega patsientidel on leriglitasooni või aktiivse metaboliidi M3 kliiniliselt oluline akumulatsioon ebatõenäoline. Kerge neerude funktsiooni langusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) = 60...89 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Siiski ei ole soovitatav kasutada mõõduka kuni raske neerude funktsiooni langusega patsientidel (GFR < 60 ml/min).

Lapsed (< 2-aastased lapsed)

Ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Suspensiooni manustatakse üks kord ööpäevas samal kellaajal, eelistatavalt pärast hommikusööki.

Enne iga annuse manustamist tuleb pudelit umbes 30 sekundit korralikult loksutada.

Suspensiooni manustamiseks tuleb kasutada kaasasolevat gradueeritud suusüstalt, et mõõta patsiendile ettenähtud annusele vastav suspensiooni maht.

Ravimi käsitlemise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus tiasolidiindioonide suhtes.

Südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse anamnees (NYHA staadiumid I kuni IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ödeem/vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Ödeemi esinemise juhtumeid täheldati lastel väga sageli (vt lõik 4.8). Lastel esinesid tüüpiliselt näo- või periorbitaalne ödeem.

Ödeem võib alata nelja nädala jooksul pärast ravi, enamikul patsientidest tekib see 24 nädala jooksul. Diureetikume ei soovitata ödeemi raviks, kuna need võivad dekompenseerida elektrolüütide tasakaalu patsientidel, kes saavad adrenoleukodüstroofiaga (ALD) seotud neerupealiste puudulikkuse tõttu kortikosteroidhormoonasendusravi.

Turse ei stabiliseeru ega kao annuse vähendamisel. Püsiva või raske ödeemi korral võib kaaluda ravi lõpetamist, kui ödeemi ei taluta. Patsiente tuleb teavitada perifeerse või näo ödeemi tekkimise võimalusest.

Leriglitasooni kasutamise kohta südamepuudulikkusega või südamehaiguste anamneesiga patsientidel ja südamepuudulikkuse riskiteguritega patsientidel andmed puuduvad (vt lõik 5.1). Leriglitasooni kasutamine südamepuudulikkusega või südamehaiguste anamneesiga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Patsiente tuleb jälgida vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes (pärast ravi alustamist on soovitatav hinnata jugulaarveeni rõhku ja uurida hepatomegalia suhtes) ja südamepuudulikkuse (NYHA staadiumid I kuni IV) või vedelikupeetusega seotud kehakaalu tõusu suhtes; eriti patsientidel, kellel esinevad südamepuudulikkuse riskifaktorid (NYHA staadiumid I kuni IV), nt hüpertensioon, koronaarhaigus, klapihaigus, perekonnaanamnees (vt lõik 4.8).

Leriglitasooni manustamine tuleb lõpetada, kui tekib kliiniliselt oluline südameseisundi halvenemine.

Patsiendid, kellele tehakse vereloome tüvirakkude siirdamine (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT)

Leriglitasooniga ravi tuleb lõpetada vähemalt viis päeva enne HSCT protseduuride alustamist, mis on defineeritud kui müeloablatiivse ettevalmistava ravimpreparaadi esimese manustamise päev. Ravi katkestamise ajastuse peab kinnitama raviarst planeeritud ettevalmistava raviskeemi põhjal.

Maksafunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel kontrollida maksaensüümide aktiivsust. Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on enne ravi maksaensüümide aktiivsus tõusnud (aspartaaminotransferaas (ASAT) või ALAT > 2 korda üle normi ülemise piiri), üldbilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri (välja arvatud Gilberti sündroomi korral) või kellel esinevad muud maksahaiguse tunnused.

Pärast ravi alustamist on soovitatav perioodiliselt jälgida maksaensüümide aktiivsust; esimese kuue kuu jooksul kord kvartalis ja seejärel iga kuue kuu järel. Kui ravi ajal tõuseb ALAT tase kolm korda üle normi ülemise piiri, tuleb maksaensüümide taset 3...5 päeva pärast aktiivsuse esimese suurenemise mõõtmist uuesti hinnata. Kui ALAT tase püsib > 3 korra normi ülempiirist, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata pärast normaliseerumist, jätkates maksaensüümide aktiivsuse jälgimist (vt lõik 4.2).

Kehakaalu tõus

Leriglitasooniga ravi ajal esineb lastel väga sageli kehakaalu tõusu (vt lõik 4.8).

Pikaajaline ohutus lastel

Leriglitasooni kasutamise kogemus lastel on piiratud. Selle populatsiooni pikaajalise ohutuse andmed ei ole saadaval. Leriglitasooni võimalik mõju luude mineraalsele tihedusele ja kasvule lastel ei ole teada. Laste ravimisel tuleb kaaluda asjakohast kliinilist jälgimist.

Kusepõievähk

2. tüüpi diabeedi ravis on pioglitasooni kasutamisel teatatud kusepõievähi suurenenud riskist. Leriglitasooni korral ei ole põie pahaloomulistest kasvajatest teatatud, kuid pikaajalise ohutuse andmed on piiratud.

Patsiente tuleb teavitada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või muud sümptomid, näiteks düsuuria või vältimatu urineerimisvajadus.

Luumurdude oht

Kuigi kliinilistes uuringutes ei ole leriglitasooni kasutamisel luumurdudest seni teatatud, on luumurrud proliferaator-aktiveeritud retseptor-gamma (PPAR γ) agonistide tunnustatud klassi kõrvaltoime, mis on tingitud mõjust luu ainevahetusele. Patsiente, kellel on suurenenud luumurrurisk, tuleb asjakohaselt jälgida.

1. ja 2. tüüpi suhkurtõbi

Ohutus ja efektiivsus 1. või 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Leriglitasooni ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad glükoosisisaldust langetavat ravi, kuna see suurendab hüpoglükeemia riski. Diabeetikutel on tiasolidiindioone seostatud diabeetilise maakuli turse uue tekke või süvenemisega, millega sageli kaasneb nägemisteravuse langus ja perifeerne turse. Kui patsiendid teatavad nägemisteravuse häiretest, peaksid tervishoiutöötajad olema valvsad maakuli turse võimaluse suhtes; kaaluda tuleks suunamist sobiva silmaarsti juurde.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool (E420)

Ravim sisaldab 8000 mg sorbitooli 100 ml kohta, mis vastab 80 mg/ml.

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta ja neile ei tohi seda ravimit anda.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Naatrium

Ravim sisaldab 2 mg naatriumi milliliitri kohta, mis on samaväärne 0,10% Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatavast naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Naatriumbensoaat (E 211)

Ravim sisaldab 100 mg naatriumbensoati 100 ml kohta, mis vastab 1 mg/ml.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Leriglitasooni mõjutavad koostoimed

Leriglitasooniga ei ole seni kliinilisi ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud.

Leriglitasoon metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP2C8 ja CYP3A4) vahendusel ning on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat.

CYP2C8 ja CYP3A inhibiitorid

Leriglitasooni samaaegne kasutamine tugevate ja mõõdukate CYP2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või CYP3A tugevate ja mõõdukate inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, klaritromütsiin, ritonaviir, verapamiil) ei ole soovitatav. Eriti ettevaatlik tuleb olla juhul, kui leriglitasooniga üheaegselt manustatakse nii CYP2C8 kui ka 3A4 inhibiitoreid.

CYP2C8 ja CYP3A indutseerijad

Leriglitasooni samaaegne kasutamine CYP2C8 ja/või CYP3A indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal) ei ole soovitatav.

Koostoimed transporteritega

Leriglitasooni samaaegsel manustamisel P-gp või BCRP inhibiitoritega ei ole oodata mõju imendumisele, kuna absoluutne suukaudne biosaadavus on kõrge. P-gp ja BCRP inhibiitorid eeldatavasti ei suurenda oluliselt leriglitasooni taset ajus.

Leriglitasooni mõju teistele ravimitele

Koostoimed transporteritega

BCRP inhibeerimise potentsiaal soolestiku tasandil ei ole teada. Samaaegselt manustatavad ravimid, mis on nende transporterite substraadid (muu hulgas lapatiniib, metotreksaat, rosuvastatiin,

topotekaan, sulfasalasiin), võivad suurendada nende plasmakontsentratsiooni ja neid tuleb võtta ettevaatusega.

Koostoimed glükoosisisaldust langetavate ravimpreparaatidega

Leriglitasooniga ei ole seni läbi viidud ühtegi diabeedivastaste ravimite koostoimeuuringut. Leriglitasoon suurendab insuliinitundlikkust ja seetõttu võib samaaegne kasutamine glükoosisisaldust langetavate ravimitega (nt metformiin, insuliin, gliklasiid või glibenklamiid) suurendada hüpoglükeemia riski.

Leriglitasooni ei tohi kasutada patsientidel, kes võtavad veresuhkrut langetavaid ravimeid.

Kui samaaegset kasutamist peetakse vältimatuks, tuleb patsiente hoolikalt jälgida hüpoglükeemia nähtude ja sümptomite suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ei kohaldata.

Imetamine

Ei kohaldata.

Fertiilsus

Leriglitasooni toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Rottidel ei täheldatud mõju isasloomade viljakusele; emasloomade viljakusele siiski täheldati mõju (elusembrüote vähenenud arv) (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Leriglitasooni mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast leriglitasooni manustamist võib esineda suurenenud pisaravool ja silmalau ödeem/turse, mis võib põhjustada nägemishäireid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Leriglitasooni üldine ohutusprofiil põhineb kliinilistest uuringutest saadud andmetel ja täiendavast kliinilisest kogemusest ALD-ga lastel.

Lastel (2...12-aastastel) olid leriglitasooniga ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kehakaalu tõus (8,7%), silmalaugude ödeem (8,7%), leukopeenia (8,7%) ja neutropeenia (8,7%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Leriglitasooni ohutust ALD-ga lastel hinnati avatud II faasi uuringus MT-2-02, milles osales 23 patsienti vanuses 2 kuni 12 aastat. Keskmise (standardhälve) ravi kestus oli 76,2 (48,91) nädalat ja mediaanväärtus 57,9 (min, max 5,4, 192,1) (vt lõik 5.1).

Lastel (2...12-aastased) esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, mis põhineb järgmisel esinemissageduse jaotusel: väga

sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia Ebanormaalne leukogramm Suurenenud rahvusvaheline normitud suhe Leukopeenia Lümfopeenია Neutropeenია Protrombiini suurenenud tase	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaal suurenenud Suurenenud söögiisu	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
Südame häired	Aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse prohormooni sisalduse suurenemine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Öine higistamine	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ödeem*	Väga sage

* Ödeem hõlmab perifeerset ödeemi, näo turset ja silmalaugude ödeemi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aneemia

Leriglitasooniga ravitud patsientidel on laboratoorsetes analüüsides teatatud aneemiast (sh aneemiast ja rauavaegusaneemiast) (4,3% lastel (2...12-aastased)). Mõnedel patsientidel olid laboratoorsed leiud kooskõlas makrotsütaarsete muutustega (nt suurenenud keskmine korpuskulaarne maht või vähenenud keskmine rakkude hemoglobiini kontsentratsioon). Enamikku juhtumeid kirjeldati esimese 48 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Need kõrvaltoimed olid kerged ja asümptomaatilised.

Kehakaalu tõus

Kehakaalu tõusust teatati 8,7% leriglitasooniga ravitud lastel (2...12-aastased). Enamikust kõrvaltoimetest teatati ravi alustamise esimese 24 nädala jooksul ja need olid kerged.

Ödeem ja silmalau ödeem

Leriglitasooniga ravitud patsientidel (17,4% lastest (2...12-aastased)) on teatatud ödeemidest (sh ödeemid ja silmalaugude ödeem). Enamikust kõrvaltoimetest teatati ravi alustamise esimese 24 nädala jooksul ning need olid lastel kerged ja täiskasvanutel kerged või mõõdukad.

Lapsed

Leriglitasooni kasutamise kohta alla 2-aastastel patsientidel andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida EKG, glükoosi ja vererõhu mõõtmisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX23

Toimemehhanism

Leriglitasoon on selektiivne peroksisoomi proliferaator-aktiveeritud gammaretseptori (PPAR γ) agonist.

Leriglitasoon vähendab neuroinflammatsiooni tuumafaktor kappa B (*nuclear factor kappa B*, NF- κ B) vahendatud inflammatoorse signaalimise inhibeerimise teel, kaitseb neuroneid ja astrotsüüte ning vähendab mikrogliia aktivatsiooni cALD-i *in vitro* mudelites. See vähendab ka oksüdatiivset stressi ja soodustab mitokondrite funktsiooni neuraalsetes rakutüüpides. Leriglitasoon vähendab monotsüütide adhesiooni endoteelirakkudele *in vitro* mudelites, mis on seotud hematoentsefaalbarjääriga. cALD-iga seotud neuroinflammatsiooni *in vivo* mudelis põhjustab leriglitasoon kliiniliste sümptomite annusest sõltuvat vähenemist. Müelinisatsiooni kaitsvat ja taastavat toimet on näidatud nii *in vitro* kui ka *in vivo* mudelites.

Kliiniline efektiivsus

Leriglitasooni efektiivsust näidustuste kohases populatsioonis hinnati kahes kliinilises uuringus: avatud uuringus tserebraalse adrenoleukodüstroofiaga (*Cerebral Adrenoleukodystrophy*, cALD) meessoost lapspatsientidel (MT-2-02; N = 23)

Uuring MT-2-02

Uuring MT-2-02 oli avatud uuring 2...12-aastastel poistel, kellel oli cALD, et hinnata leriglitasooni (13,7 mg/ml) mõju haiguse progresseerumisele enne HSCT-i. Leriglitasooni manustati üks kord ööpäevas suu kaudu, algannused määrati vanuse ja kaalu põhjal ning seejärel kohandati neid farmakokineetiliste tulemuste põhjal, et saavutada sihtkontsentratsioon (170 μ g·h/ml). Ravi jätkati kuni 96. nädalani, välja arvatud juhul, kui see lõpetati varem HSCT tõttu. Kokku kaasati 23 patsienti järgmise vanuselise jaotusega: seitse patsienti vanuses 2...5 aastat ja 16 patsienti vanuses 6...12 aastat; 23 patsiendi keskmine vanus oli 7,7 aastat (standardhälve 2,93); lähtemuutujad on esitatud allolevates tabelites. Patsiendid määrati uuringu eelselt ühte kahest populatsioonist: need, kellel olid Gd-negatiivsed ajukahjustused (populatsioon 1 – gadoliiniumi mitteväimendavad [Gd-negatiivne]; $n = 9$) või need, kellel olid Gd-positiivsed ajukahjustused (populatsioon 2 – gadoliiniumi väimendavad [Gd-positiivne]; $n = 14$). Uuringu eelselt oli neuroloogilise funktsiooni skoor (NFS) kogu populatsioonis vahemikus 0 kuni 1 ja oluline funktsionaalne puue (*major functional disability*, MFD) oli kogu populatsioonis 0.

Kolm patsienti 2. populatsioonist katkestasid uuringus osalemise enne 24. nädalat ja seetõttu jäeti nad hinnatavast populatsioonist välja, kuna nad ei suutnud esitada minimaalselt nõutavaid andmeid haiguse peatumise hindamiseks. Selle tulemusena koosnes hinnatav kogum 20 patsiendist, sealhulgas üheksa patsienti 1. populatsioonist ja 11 patsienti 2. populatsioonist.

Uuringu käigus tehti 23 patsiendist 14-le HSCT või geenteraapia (GT) (populatsioon 1, $n = 3$; populatsioon 2, $n = 11$).

Efektiivsust hinnati kuni 96. nädalani või kuni HSCT-ile eelnevale visiidile, olenevalt sellest, kumb toimus varem.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel 96. nädalal või HSCT-ile eelneval visiidil haigus kliiniliselt ja radioloogiliselt peatus, lähtudes 10% haiguse peatumise määrast

loomulikus kulus. Kliiniliselt ja radioloogiliselt peatunud haigust („peatunud haigus“) hinnati eelnevalt määratletud kriteeriumide alusel, mis on defineeritud kui kõik järgmised:

- neuroloogilise funktsiooni skoori (NFS) muutus algtasemest ≤ 5 punkti;
- olulise funktsionaalse puude (MFD) puudumine;
- MRT-1 kahjustuse progresseerumise tunnuseid ei ole, sh:
 - populatsioonis 1 ei täheldatud konversiooni gadoliiniumi võimendavateks (Gd+) kahjustusteks (gadoliiniumi intensiivsuse skoor (GIS) = 0);
 - püsivate Gd+ kahjustuste kadumine 2. populatsioonis, mis on defineeritud kui GIS-skoori muutus 1-lt, 2-lt või 3-lt 0-le, kusjuures püsivad Gd+ kahjustused on defineeritud kui kahjustused, mis esinevad ≥ 2 järjestikusel MRT-uuringul vähemalt kuue kuu jooksul;
 - keske näidu põhjal ei täheldatud kummaski populatsioonis T2/FLAIR kahjustuste olulist kasvu võrreldes eelmise MRT-uuringuga.

Teised tulemusnäitajad olid muu hulgas püsiv muutus NFS-i osas algtasemega võrreldes; muutus Loesi skoori osas algtasemega võrreldes ja muutus GIS-i osas algtasemega võrreldes.

96. nädalal ehk HSCT-le eelneval visiidil vastas 20-st hinnatavast osalejast haiguse peatumise definitsioonile seitse (35%; 95% CI: 15,4, 100%) ja esmane tulemusnäitaja saavutati. Esmase tulemusnäitaja andmed 1. populatsiooni kohordi kohta 96. nädalal ja enne HSCT-d toimunud visiidil on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. MT-2-02 uuring. Esmased tulemusnäitajad 1. populatsiooni kohordi kohta

Esmane tulemusnäitaja (96. nädal või visiit enne HSCT-d)	n (%) (hinnatav hulk, n = 9)	95% CI
Peatunud haigus	6 (66,7%)	29,9%–100%
Peatunud haiguse komponendid:		
1 – NFS-i muutus ≤ 5	9 (100%)	66,4%...100%
2 – MFD-vaba	9 (100%)	66,4%...100%
3 – Kahjustuse progresseerumise puudumine	6 (66,7%)	29,9%...92,5%
3a – Gd-negatiivne (GIS = 0)	6 (66,7%)	29,9%...92,5%
3b – Märkimisväärse kasvu puudumine	7 (77,8%)	40,0%...97,2%

Neuroloogilise funktsiooni 15 valdkonna hindamiseks kasutati NFS-i püsivat muutust algväärtusest; kuus neist valdkondadest hindavad kõige raskemaid sümptomeid, mida kokku võetakse kui MFD-d. 1. populatsioonis oli NFS-i mediaanväärtus algtasemel 0 ja väärtus jäi 0-ks ka 96. nädalal ja HSCT-le eelneval visiidil. Ühelgi patsiendil ei täheldatud uuringu jooksul NFS-i muutust üle 1 punkti, sh neil, kelle järelkontroll kestis kauem kui 96 nädalat. Ühelgi isikul ei esinenud MFD-d ja ükski isik ei surnud leriglitasoniga ravi ajal, sealhulgas need, kelle järelkontroll kestis kauem kui 96 nädalat.

Kahjustuskoormuse suurenemise hindamiseks aja jooksul kasutati Loesi skoori muutust algtasemega võrreldes. 1. populatsioonis oli Loesi skoori algtaseme mediaanväärtus 2,0. Patsientidel, kes jätkasid raviga kuni 96. nädalani, jäi see stabiilseks (mediaanmuutus võrreldes algtasemega 0), samas kui patsientidel, kellele tehti HSCT, oli HSCT-le eelneval visiidil mediaanmuutus 2.

Gd võimendumise muutuste hindamiseks kasutati GIS-i muutust algväärtusest. 1. populatsioonis püsis kuuel patsiendil üheksast (66,7%) 96. nädalal GIS = 0. Kolmel patsiendil, kellel kolded progresseerusid Gd-ga kontrasteeruvateks, oli GIS-i väärtus HSCT-le eelneval visiidil 1.

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist inimestele imendub leriglitatsioon kiiresti ja selle absoluutne biosaadavus on pärast leriglitatsiooni vaba vormi ühekordset suukaudset annust 163,93 mg (+ 91 µg vaba vormi radioaktiivselt märgistatud ühendi intravenoosset manustamist) 91,1%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse kolm tundi pärast manustamist. Leriglitatsiooni vaba vormi annuste vahemikus 27,32 kuni 245,9 mg täheldati plasmakontsentratsiooni proportsionaalset suurenemist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4...5 päeva pärast annustamist. Korduval manustamisel on akumulatsioonitegur 1,7...1,8.

Jaotumine

Leriglitatsioon seondub inimese plasmavalkudega 96,4% ulatuses ja vere ja plasma suhe on 0,6. Jaotusruumala on 35,3 l. Leriglitatsioon tuvastati vabatahtlike inimeste tserebrospinaalvedelikus kaheksandal päeval neli tundi pärast viimast leriglitatsioonvesinikkloriidi annust vastavalt 188 ng/ml ja 332 ng/ml. See vastab ligikaudu 2%-le leriglitatsiooni koguplasmakontsentratsioonist. M3 läbib hematoentsefaalbarjääri vaid väga piiratud ulatuses.

Biotransformatsioon

Leriglitatsioon metaboliseerub maksas peamiselt CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel.

M3 on leriglitatsiooni peamine metaboliit ja see moodustub alkoholi dehüdrogeenimise funktsiooni kaudu. Vabatahtlikel uuritavatel moodustab leriglitatsioon 60...65% kogu ravimiga seotud materjalist plasmas (2...24 h) ja peamine metaboliit M3 30...35%. Leriglitatsioon ja M3 on P-glükoproteiini ja BCRP substraadid.

Eritumine

Pärast ühekordset [¹⁴C]-märgistatud 163,93 mg leriglitatsiooni annust eritub radioaktiivsus peamiselt uriiniga (77%) ja vähemal määral roojaga (24%). Uriiniga eritus leriglitatsioon oksüdeeritud metaboliitide ja glükuroniidi konjugaatidena ning ainult jääkkogused muutumatul kujul leriglitatsiooni või aktiivse metaboliidi M3-na. Roojaga eritus leriglitatsioon peamiselt sulfaaditud metaboliidina.

Pärast 180 mg leriglitatsioonvesinikkloriidi ühekordset suukaudset manustamist + 100 µg ¹⁴C-leriglitatsioonvesinikkloriidi intravenoosset manustamist on hinnanguline sapiga eritumine väljaheitega 21,3% kogu radioaktiivsusest ning ainult väike kogus eritub muutumatul kujul ¹⁴C-leriglitatsiooni või ¹⁴C-M3-na. Leriglitatsiooni ja M3 eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi. Inimestel on mõõdetud kliirens 0,976 l/h.

Erirühmad

Eakad

Andmed puuduvad.

Maksafunktsiooni langus

Andmed puuduvad.

Neerude funktsiooni langus

Kerge, mõõduka ja raske neerude funktsiooni langusega patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Hiirtel, rottidel ja koertel, kellele manustati leriglitasooni vastavalt kuni kolme, kuue ja üheksa kuu jooksul, olid kordusannuse toksikoloogilised vaatlused tüüpilised PPAR γ liigsele aktivatsioonile. Nimelt näitasid uuringud punaste vereliblede arvu vähenemist, südame kaalu suurenemist, ning rasvade ladestumise ja infiltratsiooni suurenemist. Lisaks leiti rottidel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus ühel isasel, kellele manustati suur annus, isoleeritud nahaalune pahaloomuline sarkoom. Kroonilise toksilisuse uuringus rottidel oli NOAEL-i (mitteteadaoleva kahjuliku toime taseme) juures seondumata leriglitasooni ja selle metaboliidi M3 kombineeritud süsteemne ekspositsioon sarnane patsientidel oodatavaga.

Kartsinogeensus

Kaheaastastes kartsinogeensusuuringutes rottidel ja hiirtel ei leitud kummalgi testitud liigil kartsinogeenset potentsiaali.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus *Sprague Dawley* (CrI:CD[SD]) rottidel, keda raviti leriglitasooniga, ei täheldatud raviga seotud neoplastilisi leide. Maksimaalsete lastel testitud annuste korral olid arvutatud ohutuspiirid meestel ja naistel vastavalt 0,63 ja 1,50, mis põhinesid seondumata leriglitasooni ja M3 kombineeritud ekspositsioonil.

Kaheaastases hiirte kartsinogeensusuuringus CD-1 (ICR) – (CrI:CD1[ICR]) leriglitasooniga ravitud hiirtel ei täheldatud raviga seotud neoplastilisi leide. Maksimaalsete lastel testitud annuste korral olid arvutatud ohutuspiirid meestel ja naistel vastavalt 37,5 ja 21,5, mis põhinesid seondumata leriglitasooni ja M3 kombineeritud ekspositsioonil.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Embrüofetaalse arengu toksilisuse uuringud viidi läbi tiinetel rottidel ja küülikutel ning need näitasid loote kehakaalu langust maksimaalsete testitud annuste korral (vastavalt 3,07 ja 4,40 korda üle kliinilise sihtekspositsiooni lastel, mis põhines kombineeritud ekspositsioonil seondumata leriglitasoonile ja M3-le). Teratogeenset toimet ei täheldatud. Maksimaalsete testitud annuste korral olid emasloomade viljakusele ja varajasele embrüonaalsele arengule esinenud kõrvaltoimed elusembrüote vähenenud arv (10,8 embrüot võrreldes 14,3-ga võrdlusrühmades), mis olid tingitud kollaskehade keskmise arvu vähenemisest ning implantatsioonielsete ja -järgsete kaotuste ulatuse suurenemisest. Nende toimete ohutusvaru hinnati 2,7-kordseks kliinilisest sihtekspositsioonist lastel, mis põhineb seondumata leriglitasooni ja selle metaboliidi M3 kombineeritud süsteemsel ekspositsioonil. Ühegi hinnatud annuse korral ei täheldatud meeste fertiilsusele ega isasloomade vahendatud toimeid varajasele embrüonaalsele arengule.

Juveniilne toksilisus

Noorte rottide uuringus, kus rottidele manustati ravimit 22. päevast kuni 91. elupäevani (mis vastab inimestel teisest eluaastast täiskasvanueani), olid täheldatud toksikoloogilised toimed sarnased täiskasvanud rottidega (NOAEL 25 mg/kg/ööpäevas, 2,19-kordne laste sihtekspositsioon, mis põhineb kombineeritud süsteemsel ekspositsioonil seondumata leriglitasoonile ja selle metaboliidile M3), välja arvatud kerged mõjud luu mineraalsele tihedusele. Selle efekti jaoks puudub ohutusvaru. Kliinilist olulisust ei saa välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E 420)
Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Naatriumkarmelloos (E 466)
Naatriumsahhariin (E 954)
Naatriumbensoaat (E 211)
Naatriumtsitraat (E 331)
Sidrunhappemonohüdraat (E 330)
Maasika lõhna- ja maitseaine
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Pärast esmast avamist

Kuni 66 päeva temperatuuril alla 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml III klassi hüdrofüütilisest klaasist merevaikkollane pudel valge polüetüleenist lapsekindla korgiga, pakendatud koos 12 ml polüetüleenist süstlaga suukaudseks annustamiseks skaalajaotise vahemikega 0,5 ml.

Pakendi suurus on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Ettekirjutatud annuse täpselt mõõtmiseks on kaasas 12 ml süstal suukaudseks annustamiseks. Soovitav on, et tervishoiutöötaja juhendaks patsienti või hooldajat suusüstla kasutamisel, et tagada õige koguse manustamine.

Enne iga manustamist tuleb pudelit ligikaudu 30 sekundi jooksul hoolikalt loksutada.

Pudel tuleb asetada stabiilsele horisontaalpinnale ja sellelt tuleb eemaldada kork. Pakendis olev suukaudse annustamise süstal tuleb sisestada pudeli suudmesse ja kasutada määratud annuse välja tõmbamiseks. Seejärel tuleb suusüstla sisu manustada patsiendile otse suhu.

Pärast patsiendi ööpäevase annuse võtmist tuleb pudel sulgeda ning süstal suukaudseks annustamiseks pesta puhta veega ja kuivatada paberrätikuga. Pudelit ja süstalt suukaudseks annustamiseks tuleb seejärel hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Jäätmekäitlus

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2060/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA
JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring (PASS): leriglitasooni manustamise tõttu tekkiva tõsise vedelikupeetuse esinemissageduse täiendavaks iseloomustamiseks ja pikaajalise ohutuse, sh ohutus luudele, hindamiseks 2...12-aastastel adrenoleukodüstroofiaga (ALD) poistel, kellel on gadoliiniumi (Gd) mittevõimendavad (st Gd-negatiivsed) kahjustused aju magnetresonantstomograafia (MRT) uuringus, neuroloogilise funktsionaalse skooriga (NFS) 0 või 1.	Iga-aastased aruanded (hõlmab iga-aastast ümberhindamist)
Leriglitasooni efektiivsuse täiendavaks hindamiseks 2...12-aastastel adrenoleukodüstroofiaga (ALD) poistel, kellel on gadoliiniumi (Gd) mittevõimendavad (st Gd-negatiivsed) kahjustused aju magnetresonantstomograafia (MRT) uuringus, neuroloogilise funktsionaalse skooriga (NFS) 0 või 1, viib müügiloa hoidja läbi patsientide registri andmetel põhineva mitmerahvuselise mitmekeskuselise mittesekkuva uuringu eesmärgiga koguda kokkulepitud uuringuplaani kohaselt pikaajaliselt reaalelu efektiivsusandmeid leriglitasooni kohta.	Iga-aastaselt (hõlmab iga-aastast ümberhindamist)
Leriglitasooniga ravi ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks 2...12-aastaste adrenoleukodüstroofiaga (ALD) poistel, kellel on gadoliiniumi (Gd) mittevõimendavad (st Gd-negatiivsed) kahjustused aju magnetresonantstomograafia (MRT) uuringus, neuroloogilise funktsionaalse skooriga (NFS) 0 või 1, esitab müügiloa hoidja igal aastal uue teabe leriglitasooni ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Iga-aastaselt (hõlmab iga-aastast ümberhindamist)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nezglyal 13,7 mg/ml suukaudne suspensioon
leriglitasoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 13,7 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).
Üks pudel (100 ml) sisaldab 1370 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka sorbitooli (E 420), naatriumi ja naatriumbensoaati (E 211). Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
1 × 100 ml pudel
1 × 12 ml süstal suukaudseks annustamiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne kasutamist korralikult loksutada 30 sekundi jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist: kuni 66 päeva temperatuuril alla 25 °C.

Esmase avamise kuupäev: ____/____/____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2060/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nezglyal

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nezglyal 13,7 mg/ml suukaudne suspensioon
leriglitatsioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 13,7 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).
Üks pudel (100 ml) sisaldab 1370 mg leriglitasooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka E 211, E 420 ja naatriumi. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon.
100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne kasutamist korralikult loksutada 30 sekundi jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist: kuni 66 päeva temperatuuril alla 25 °C.
Esmase avamise kuupäev: ____ / ____ / ____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2060/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nezglyal

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nezglyal 13,7 mg/ml suukaudne suspensioon leriglitasoon

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi andmist oma lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse omadega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nezglyal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nezglyali kasutamist
3. Kuidas Nezglyali võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nezglyali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nezglyal ja milleks seda kasutatakse

Nezglyal sisaldab toimeainena leriglitasooni. See kuulub ravimite rühma, mida tuntakse peroksisoomi proliferaator-aktiveeritud gammaretseptori (PPAR γ) agonistidena.

Nezglyal on ravim haruldase poiste ajukahjustuse, tserebraalse adrenoleukodüstroofia raviks.

Nezglyali kasutatakse 2...12-aastastel cALD-iga poistel, kellel on ajukahjustused, mis ei näita hematoentsefaalbarjääri häireid, mida nimetatakse „Gd-negatiivseteks“ kahjustusteks (need on piirkonnad, mis ei reageeri kontrastainele gadoliiniumile ning seetõttu magnetresonantstomograafia (MRT) uuringus ei helenda, ja kellel sümptomid puuduvad või on kerged (st neuroloogiline funktsionaalne skoor (NFS) on 0 või 1).

Tserebraalne adrenoleukodüstroofia (*cerebral adrenoleukodystrophy*, cALD) on päriliku haiguse adrenoleukodüstroofia üks vorm, mille korral rasvhapped, mida nimetatakse väga pika ahelaga rasvhapeteks, kuhjuvad keha kudedesse, peamiselt peaajju, seljaajju ja neerupealistesse (kaks neerude peal asuvad nääret). cALD-i korral põhjustab selle aine kuhjumine ajus põletikku ja närvirakke isoleeriva ning nende signaaliülekannet toetava kaitsekesta (müeliini) hävimist. See põhjustab ajukahjustust.

ALD-ga inimestel võib tekkida lapsepõlves cALD. Inimestel võivad tekkida Gd-negatiivsed kahjustused, millel on kerged kliinilised sümptomid või need puuduvad üldse. Need kahjustused võivad progresseeruda tõsisemaks haiguseks, mis võib olla eluohtlik.

Nezglyali aktiivse toimeaine leriglitasooni toime avaldub järgmiselt: see kinnitub organismis PPAR γ retseptoriks nimetatava sihtmärgi (retseptori) külge. PPAR γ retseptorid aitavad kaasa mitokondrite (rakkudes olevad energiat tootvad üksused) talitluse reguleerimisele, sellele, kuidas rakud reageerivad oksüdatiivsele stressile (vabadeks radikaalideks nimetatavate, hapnikku sisaldavate toksiliste molekulide põhjustatud kahjustus) ja põletikule. Leriglitasoon kaitseb närvirakke cALD-i

põhjustatud kahjustuste eest, vähendades põletikku, parandades mitokondrite talitlust ja kaitstes vabade radikaalide põhjustatud kahjustuste eest.

2. Mida on vaja teada enne Nezglyali kasutamist

Nezglyali ei tohi kasutada

- kui teie laps on leriglitasooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie laps on teatud tüüpi ravimite, mida nimetatakse tiasolidiindioonideks, näiteks pioglitasooni (kasutatakse 2. tüüpi diabeediga inimestel veresuhkru taseme langetamiseks) suhtes allergiline;
- kui teie lapsel on või on varem olnud südamepuudulikkus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nezglyali andmist oma lapsele pidage nõu oma lapse arstiga.

- Nezglyaliga ravi ajal on kõrvaltoimetest sagedamini teatatud ravi esimese kuue kuu jooksul. Eelkõige kaalutõusu ja vedelikupeetuse kõrvaltoimed, mis põhjustavad ödeemi koos selliste sümptomitega nagu jalgade, labajalgade või pahklude turse. Teie lapse arst jälgib seda ja teie lapse ravi Nezglyaliga võidakse peatada, kui tal tekivad rasked turse või südamepuudulikkuse sümptomid.
- Mõnel patsiendil, kellel esineb vedelikupeetust, võib tekkida südamepuudulikkus. Teavitage oma lapse arsti niipea kui võimalik, kui teie lapsel tekivad südamepuudulikkuse tunnused, näiteks ebataoline õhupuudus, jalgade, labajalgade või pahklude suurenenud turse vaatamata arsti poolt võetud meetmetele, ebamugavustunne või turse kõhus, unehäired koos õhupuudusega voodis lamades, valu rinnus või südamepekslemine, sagedane kuiv, haukuv köha.
- Ravi Nezglyaliga tuleb lõpetada vähemalt viis päeva enne seda, kui teie laps alustab ettevalmistava (konditsioneeriva) raviga, mida kasutatakse vereloome tüvirakkude siirdamisel (protseduur, mille käigus patsiendi luuüdi puhastatakse rakkudest ja asendatakse uue luuüdi moodustamise jaoks tüvirakkudega).
- Kui teie lapsel on maksafunktsiooni kahjustus, kaalub tema arst hoolikalt, kas see ravim sobib talle, ja võib soovida teda hoolikalt jälgida.
- Rääkige kohe oma lapse arstiga, kui märkate ravi ajal lapse uriinis verd või kui tal tekib valulik või raskendatud urineerimine.
- Enne Nezglyali andmist võetakse teie lapselt vereproov maksafunktsiooni kontrollimiseks. Seda kontrolli võidakse korrata regulaarsete ajavahemike järel. Teavitage oma lapse arsti kohe, kui teie lapsel tekivad maksahaiguse sümptomid, nagu seletamatu iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kehakaalu kaotus, tume uriin või naha kollasus (kollatõbi).
- Kui teie lapsel on osteoporoos või luumurdude risk, pidage nõu tema arstiga. Samasse klassi kuuluvaid ravimeid on seostatud luumurdude suurenenud riskiga. Ei ole teada, kas Nezglyal võib mõjutada luude arengut või luude tugevust lastel. Arst jälgib ravi ajal teie lapse kasvu ja luude tervist.
- Nezglyali ei tohi kasutada koos veresuhkrut langetavate ravimitega, kuna see võib suurendada madala veresuhkru taseme (hüpoglükeemia) riski. Kui teie lapsel on 1. või 2. tüüpi diabeet ja ta võtab diabeediravimeid, kaalub tema arst hoolikalt, kas see ravim sobib talle, ja võib soovida teda hoolikalt jälgida.
- Kui teie lapsel on teatud tüüpi silmahaigus, mida nimetatakse maakuli ödeemiks (silma tagaosa turse), võib lapse arst suunata teda silmauuringule ja otsustada, kas ravi tuleks jätkata.

Alla 2 aasta vanused lapsed

Seda ravimit ei tohi anda alla kaheaastastele lastele, kuna seda ei ole selles vanuserühmas testitud.

Muud ravimid ja Nezglyal

Teatage oma lapse arstile, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad suurendada Nezglyali kõrvaltoimete tekkeriski

- Gemfibrosiil (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks)
- Itrakonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- Klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- Metformiin (kasutatakse diabeedi raviks) või muud veresuhkrut langetavad ravimid, nt insuliin, gliklasiid, glimepiriid või glibenklamiid

Järgmised ravimid võivad vähendada Nezglyali efektiivsust

- Karbamasepiin (kasutatakse teatud tüüpi krampihoogude raviks epilepsiaga inimestel, kolmiknärv põletiku valu või bipolaarse häire maania korral)
- Rifampitsiin (kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloos, raviks)
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks)
- fenobarbitaal (kasutatakse epilepsia raviks)

Järgmiste ravimite võtmisel koos Nezglyaliga võib olla vaja erijälgimist

- rosuvastatiin (kasutatakse suure kolesteroolisisalduse ravimiseks)
- metotreksaat (kasutatakse teatud põletikuliste haiguste ja mõnd tüüpi vähkkasvaja raviks)
- sulfasalasiin (kasutatakse põletikulise soolehaiguse raviks)

Teie lapse arst otsustab, kas neid ravimeid võib koos võtta, ja võib teie last hoolikamalt jälgida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib kergelt mõjutada autojuhtimise, jalgrattasõidu ja masinate käsitlemise võimet. Kui teie lapsel tekivad nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, ei tohi ta jalgrattaga sõita ega masinaid käsitseda enne, kui tema nägemine on normaliseerunud (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Nezglyal sisaldab sorbitooli, naatriumi ja naatriumbensoaati

See ravim sisaldab 8000 mg sorbitooli 100 ml kohta, mis vastab 80 mg/ml. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid või kui teie lapsel on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma lapse arstiga.

Ravim sisaldab 200 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 100 ml kohta, mis on samaväärne 2 mg/ml. See on võrdne 0,10% naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

See ravim sisaldab 100 mg naatriumbensoaati 100 ml kohta, mis vastab 1 mg/ml.

3. Kuidas Nezglyali võtta

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima närvirakkude nõuetekohast talitlust peatavate haiguste ravis kogenud arst.

Nezglyali on saadaval suspensioonina, mida võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas.

Soovitatava ööpäevase algannuse arvutab teie lapse arst teie lapse vanuse, kaalu ja pikkuse põhjal. Teie lapsel palutakse käia regulaarselt oma arsti juures kontrollides, et tagada õige annuse saamine ka tema kasvades.

Andke Nezglyali oma lapsele iga päev samal ajal, eelistatavalt pärast hommikusööki.

Teie lapse arst või apteeker näitab teile, kuidas õiget annust mõõta. Kasutage oma lapsele ööpäevase annuse väljamõõtmiseks Nezglyali pakendis olevat annustamissüstalt.

Kasutusjuhend

- Enne iga annust loksutage pudelit alati korralikult umbes 30 sekundit.
- Asetage pudel horisontaalsele, stabiilsele pinnale ja eemaldage kork.
- Sisestage pakendis olev annustamissüstal pudeli suudmesse ja tõmmake soovitatav ööpäevane annus.
- Tühjendage suusüstla sisu oma lapsele suhu ja veenduge, et laps neelaks selle alla.
- Pärast annuse manustamist oma lapsele sulgege pudel. Peske süstal suukaudseks annustamiseks puhta veega ja kuivatage paberrätikuga. Pange pudel ja süstal suukaudseks annustamiseks tagasi originaalpakendisse, et kaitsta seda valguse eest.

Kui te annate oma lapsele Nezglyali rohkem, kui ette nähtud

Kui te annate oma lapsele kogemata liiga palju ravimit või kui mõni muu laps võtab seda ravimit, pöörduge viivitamatult arsti või apteekri poole ja võtke see pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate oma lapsele Nezglyali anda

Kui te unustate oma lapsele annuse anda, jätkake lihtsalt järgmise annusega nagu tavaliselt. Ärge andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps lõpetab Nezglyali võtmise

Nezglyali tuleb nõuetekohaseks toimimiseks võtta iga päev. Enne Nezglyali kasutamise lõpetamist pidage nõu oma lapse arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed esinevad ravi alguses sagedamini ja võivad vajada teie lapse arsti jälgimist.

Nezglyaliga ravitud lastel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- vedelikupeetusest tingitud turse, sh teie lapse sääрте, näo ja/või silmalaugude turse (ödeem)

Sage (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- muutused vereanalüüsides, näiteks:
 - väike punaste vereliblede arv (aneemia)
 - erinevat tüüpi valgeliblede ebatavaline vahekord
 - vere hüübimiseks kulub rohkem aega (rahvusvahelise normitud suhte (*international normalised ratio*, INR) suurenemine)
 - väike vere valgeliblede arv (leukopeenia)
 - teatud tüüpi vere valgeliblede – lümfotsüütide – väike arv (lümfopeenia)
 - teatud tüüpi vere valgeliblede – neutrofiilide – väike arv (neutropeenia)
 - protrombiini (vere hüübimiseks vajalik valk) sisalduse suurenemine
 - südamega seotud vereanalüüsimerkeri (aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse prohormooni) sisalduse suurenemine
- suurenenud söögiisu
- kaalutõus
- peavalu

- öine higistamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või kirurgiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nezglyali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist: kõlblik kuni 66 päeva temperatuuril alla 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida teie laps enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nezglyal sisaldab

Toimeaine on leriglitason (vesinikkloriidina).

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 13,7 mg leriglitasoni (vesinikkloriidina).

Üks pudel (100 ml) sisaldab 1370 mg leriglitasoni (vesinikkloriidina).

Teised koostisosad on sorbitool (E 420), mikrokristalliline tselluloos (E 460i), naatriumkarmelloos (E 466), naatriumsahhariin (E 954), naatriumbensoaat (E 211), naatriumtsitraat (E 331), sidrunhappemonohüdraat (E 330), maasika lõhna- ja maitseaine ja puhastatud vesi (vt ka lõik 2 „Nezglyal sisaldab sorbitooli, naatriumi ja naatriumbensoaati“).

Kuidas Nezglyal välja näeb ja pakendi sisu

Nezglyal on homogeenne valge suukaudne suspensioon.

100 ml III klassi hüdrolüütilisest klaasist merevaikkollane pudel valge polüetüleenist lapsekindla korgiga, pakendatud koos 12 ml polüetüleenist süstlaga suukaudseks annustamiseks skaalajaotise vahemikega 0,5 ml.

Pakendi suurus on üks pudel.

Müügiloo hoidja

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Hispaania

Tel: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Tootja

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

Prantsusmaa

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL TINGIMUSTEL ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.