

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Katso kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nezglyal 13,7 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 13,7 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).
Kukin pullo (100 ml) sisältää 1 370 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää 80 mg sorbitolia (E 420).
Yksi millilitra sisältää 2 mg natriumia.
Yksi millilitra sisältää 1 mg natriumbentsoaattia (E 211).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen, homogeeninen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nezglyal on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- Aivojen adrenoleukodystrofia (cALD) 2–12-vuotiailla adrenoleukodystrofiaa (ALD) sairastavilla pojilla, joilla on gadolinium (Gd) -tehostumattomia leesioita (eli Gd-negatiivisia leesioita) aivojen magneettikuvauksessa (MRI), neurologisen toiminnallisen pisteytyksen (NFS) ollessa 0 tai 1.

4.2 Annostus ja antotapa

Nezglyal-hoidon saa aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta neurodegeneratiivisten sairauksien hoidosta.

Annostus

Nezglyalia otetaan kerran päivässä. Suositellut annokset perustuvat pituuteen ja painoon, kuten alla on esitetty taulukossa 1 (2–5-vuotiaat lapset) ja taulukossa 2 (6–12-vuotiaat lapset).

Taulukko 1: Suositellut annokset millilitroina 2–5-vuotiaille lapsille

	Paino (kg)						
Pituus (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

	Paino (kg)						
Pituus (cm)	9-10	11-13	14-16	17-20	21-26	27-32	33-41
87-92	2	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5
93-99	2,5	2,5	3	3	3	3,5	4
100-106	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4
107-113	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4
114-121	3	3	3	3,5	4	4	4,5
122-131	3	3	3,5	3,5	4	4,5	4,5

Taulukko 2: Suositellut annokset millilitroina 6–12-vuotiaille lapsille

	Paino (kg)						
Pituus (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

Pediatriset annoksen muutokset

Pediatristen potilaiden kasvun seuranta (pituus ja paino) suositellaan 6 kuukauden välein annoksen säätämiseksi.

Annoksen muutokset maksan toiminnan muutosten vuoksi

Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaita on seurattava kohonneiden maksaentsyymiarvojen varalta ja annosta on muutettava taulukossa 3 esitettyjen suositusten mukaisesti. Potilaille on tehtävä asianmukaiset maksan toimintakokeet ennen hoidon aloittamista, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3: Suositeltu Nezglyal-annoksen lopettaminen

Haittavaikutus	Vakavuusaste	Suosittelut annosmuutokset
Kohonneet maksaentsyymiarvot (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) > 3,0 kertaa normaalin ylärajan (ULN), vahvistettu kahdessa mittauksessa. Toinen mittaus tulisi suorittaa 3–5 päivän kuluessa ensimmäisestä kohonneesta tuloksesta.	Hoito tulee keskeyttää heti, jos havaitaan ensimmäinen merkittävä nousu, kunnes arvot normalisoituvat. Normalisoitumisen jälkeen harkitse hoidon jatkamista ja maksaentsyymien jatkuvaa seurantaa. Jos maksaentsyymiarvojen nousu toistuu, hoito on toistettava edellä kuvatulla tavalla.

Unohtunut annos

Jos annos unohtuu, potilaita on kehoitettava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta ja ottamaan seuraava annos määrättyyn aikaan.

Erityiset populaatiot

Maksan toiminnan heikentyminen

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja, joten tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu näillä potilailla. Käyttöä ei suositella potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksantoiminnan heikentyminen (Child-Pugh-luokitusryhmät A, B tai C) (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminnan heikentyminen

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja saatavilla. Munuaisten kautta erittyminen vaikuttaa vain vähän muuttumattoman leriglitatsonin puhdistumaan, ja kliinisesti merkittävä leriglitatsonin tai aktiivisen metaboliitin M3:n kertyminen lievää munuaisten toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla on epätodennäköistä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten toiminnan heikkeneminen (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) = 60–89 ml/min). Käyttöä potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toiminnan heikentyminen (GFR < 60 ml/min), ei kuitenkaan suositella.

Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat lapset)

Nezglyalin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Suspensio annetaan kerran päivässä, mieluiten aamiaisen jälkeen ja samaan aikaan joka päivä. Pulloa tulee ravistaa hyvin noin 30 sekunnin ajan ennen jokaista annosta.

Suspensio tulee antaa pakkauksessa olevalla mittaruiskulla, jolla mitataan potilaalle määrättyä annosta vastaava suspension tilavuus.

Lisätietoja lääkevalmisteen käsittelystä on kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys tiatsolidiinidioneille.

Sydämen vajaatoiminta tai aiempi sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat I–IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Turvotus/nesteen kertyminen ja sydämen vajaatoiminta

Turvotusta havaittiin hyvin yleisesti lapsilla (ks. kohta 4.8). Lapsilla esiintyi tyypillisesti kasvojen tai silmäkuopan ympärillä olevaa turvotusta.

Turvotus voi alkaa neljän viikon kuluessa hoidosta, ja useimmilla potilailla se ilmenee 24 viikon kuluessa. Diureetteja ei suositella turvotuksen hoitoon, koska ne voivat häiritä elektrolyyttitasapainoa potilailla, jotka saavat kortikosteroidihormonikorvaushoitoa ALD:hen liittyvän lisämunuaisten vajaatoiminnan hoitoon.

Turvotus ei vakaudu eikä häviä annosta pienentämällä. Jos turvotus jatkuu tai on vaikeaa, hoidon lopettamista voidaan harkita, jos turvotusta ei siedetä. Potilaita on informoitava odottamaan raajojen tai kasvojen turvotusta.

Leriglitatsonin käytöstä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai sydänsairauksia sairastavilla potilailla tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä omaavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 5.1).

Leriglitatsonin käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai sydänsairauksia sairastavilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Potilaita on seurattava nesteen kertymisen oireiden varalta (kaulalaskimopaineen mittausta ja hepatomegalian tutkimusta suositellaan hoidon aloittamisen jälkeen) ja sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokat I–IV) tai nesteen kertymiseen liittyvän painonnousun varalta; tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä (NYHA-luokat I–IV), kuten suvussa esiintynyt kohonnut verenpaine, sepelvaltimotauti tai läppävikä (ks. kohta 4.8).

Leriglitatsonihoito on lopetettava, jos sydämen tila heikkenee kliinisesti merkittävästi.

Potilaat, joille tehdään hematopoieettinen kantasolujen siirto (HSCT)

Leriglitatsonihoito on lopetettava vähintään viisi päivää ennen kantasolusiirron aloittamista, mikä määritellään myeloablatiivisen esihoidollisen lääkevalmisteen ensimmäiseksi antopäiväksi. Hoitavan lääkärin on vahvistettava lopettamisen ajankohta suunnitellun esihoido-ohjelman perusteella.

Maksan toiminnan seuranta

Maksaentsyymit on tarkistettava ennen hoidon aloittamista kaikilta potilailta. Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on kohonneet maksaentsyymien lähtöarvot (aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) tai ALAT > 2 kertaa normaalin ylärajan), kokonaisbilirubiini > 1,5 kertaa normaalin ylärajan (ellei kyseessä ole Gilbertin oireyhtymä) tai muita merkkejä maksasairaudesta.

Hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa seurata maksaentsyymejä säännöllisesti: neljännesvuosittain ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja sen jälkeen 6 kuukauden välein. Jos ALAT-arvot nousevat hoidon aikana kolminkertaisiksi normaalin ylärajaan nähden, maksaentsyymitasot on mitattava uudelleen 3–5 päivän kuluessa ensimmäisen kohonneen tuloksen jälkeen. Jos ALAT-arvot pysyvät yli kolminkertaisina normaalin ylärajaan nähden, hoito on keskeytettävä. Hoitoa voidaan jatkaa normaalin tilan saavuttamisen jälkeen maksaentsyymien seurantaa jatkaen (ks. kohta 4.2).

Painonnousu

Pediatriassa potilailla painon nousu on erittäin yleistä leriglitatsonihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Pitkäaikainen turvallisuus pediatriassa potilailla

Leriglitatsonin käytöstä pediatriassa potilailla on rajallisesti kokemusta. Pitkäaikaisturvallisuustietoja tästä potilasryhmästä ei ole saatavilla. Leriglitatsonin mahdollista vaikutusta luuntiheyteen ja kasvuun pediatriassa potilailla ei tunneta. Pediatriassa potilaita hoidettaessa on harkittava asianmukaista kliinistä seurantaa.

Virtsarakon syöpä

Pioglitatsonin käytön yhteydessä tyypin II diabeteksen hoidossa on raportoitu lisääntyntä virtsarakon syövän riskiä. Leriglitatsonin yhteydessä ei raportoitu virtsarakon pahanlaatuisia kasvaimia, mutta pitkäaikaisen turvallisuuden tiedot ovat rajalliset.

Potilaita on kehoitettava hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, jos hoidon aikana ilmenee makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa.

Luunmurtumien riski

Vaikka luunmurtumia ei ole toistaiseksi raportoitu leriglitatsonin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, murtumat ovat proliferaattori-aktivaattori-reseptori gamman (PPAR γ) agonistien tunnettu luokkavaikutus, joka johtuu niiden vaikutuksista luuaineenvaihduntaan. Potilaita, joilla on suurentunut murtumariski, tulee seurata asianmukaisesti.

Diabetes mellitus tyyppi I ja tyyppi II

Turvallisuutta ja tehoa tyyppin I tai II diabetesta sairastavilla potilailla ei ole vahvistettu. Leriglitatsonia ei tule käyttää potilailla, jotka saavat verensokeria alentavia hoitoja lisääntyneen hypoglykemian riskin vuoksi. Diabeetikoilla tiatsolidiiniidionien käytön yhteydessä on raportoitu uutena alkanut tai paheneva diabeettinen makulaedeema, johon usein liittyy näöntarkkuuden heikkenemistä ja perifeeristä edeemaa. Terveystieteiden ammattihenkilöiden on oltava tietoisia makulaedeeman mahdollisuudesta, jos potilaat raportoivat näöntarkkuuden häiriöitä; asianmukaisen silmälääkärin lähetteen käyttöä on harkittava.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli (E 420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 8 000 mg sorbitolia per 100 ml, mikä vastaa 80 mg/ml.

Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei tule käyttää/heille ei tule antaa tätä lääkevalmistetta.

Samanaikaisesti annettavien sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien valmisteiden ja ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on otettava huomioon.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitolipitoisuus voi vaikuttaa muiden samanaikaisesti annettavien suun kautta otettavien lääkevalmisteiden biologiseen hyötyosuuteen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mg natriumia millilitraa kohden, mikä vastaa 0,10 %:a Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta aikuisen natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta, joka on 2 g.

Natriumbentsoaatti (E 211)

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg natriumbentsoaattia per 100 ml, mikä vastaa 1 mg/ml.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Leriglitatsoniin vaikuttavat yhteisvaikutukset

Leriglitatsonilla ei ole tähän mennessä tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Leriglitatsoni metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n (CYP2C8 ja CYP3A4) kautta, ja se on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

CYP2C8- ja CYP3A-entsyymin estäjät

Leriglitatsonin samanaikaista käyttöä voimakkaiden ja kohtalaisten CYP2C8-estäjien (esim. gemfibrotsiili) tai voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A-estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, ritonaviiri, verapamiili) kanssa ei suositella. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-estäjiä annetaan samanaikaisesti leriglitatsonin kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A-entsyymin indusoijat

Leriglitatsonin samanaikaista käyttöä CYP2C8- ja/tai CYP3A-indusoiden (esim. karbamatsipiini, rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali) kanssa ei suositella.

Kuljettajaproteiinien väliset vuorovaikutukset

Leriglitatsonin imeytymiseen ei odoteta olevan vaikutusta, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa, koska absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on korkea. P-gp:n ja BCRP:n estäjien ei odoteta lisäävän merkittävästi leriglitatsonin pitoisuuksia aivoissa.

Leriglitatsonin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kuljettajaproteiinien väliset vuorovaikutukset

BCRP:n estopotentiaalia suolistossa ei tunneta. Näiden kuljettajaproteiinien substraatteina toimivat samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet (mukaan lukien, mutta ei rajoittuen, lapatinibi, metotreksaatti, rosuvastatiini, topotekaani, sulfasalatsiini) saattavat suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa, ja niitä tulee käyttää varoen.

Yhteisvaikutukset verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa

Leriglitatsonilla ei ole tähän mennessä tehty yhteisvaikutustutkimuksia diabeteslääkkeiden kanssa. Leriglitatsoni lisää insuliiniherkyyttä, ja siksi samanaikainen käyttö verensokeria alentavien hoitojen (esim. metformiinin, insuliinin, gliklatsidin, glimepiridin tai glibenklamidin) kanssa voi lisätä hypoglykemian riskiä.

Leriglitatsonia ei tule käyttää potilailla, jotka käyttävät verensokeria alentavia lääkkeitä. Jos samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, potilaita on seurattava tarkasti hypoglykemian oireiden varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei sovellettavissa.

Imetys

Ei sovellettavissa.

Hedelmällisyys

Leriglitatsonin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole ihmisillä saatuja tietoja. Rotilla ei havaittu vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen; naaraiden hedelmällisyyteen (pienempi elävien alkioiden määrä) havaittiin kuitenkin vaikutus (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nezglyalilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Leriglitatsonin annon jälkeen voi esiintyä lisääntynyttä kyynelnesteen eritystä sekä silmäluomen edeemaa/turvotusta, jotka voivat aiheuttaa näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Leriglitatsonin yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja ALD:tä sairastavien lapsipotilaiden hoidosta saatuun kliiniseen kokemukseen.

Lapsilla (2–12-vuotiailla) yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia leriglitatsonihoidon aikana olivat painonnousu (8,7 %), silmäluomien turvotus (8,7 %), leukopenia (8,7 %) ja neutropenia (8,7 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Leriglitatsonin turvallisuutta ALD-potilailla arvioitiin avoimessa vaiheen II tutkimuksessa MT-2-02, johon osallistui 23 potilasta, jotka olivat 2–12-vuotiaita. Hoidon keskimääräinen (keskihajonta) kesto oli 76,2 (48,91) viikkoa ja mediaani 57,9 (min, max 5,4, 192,1) (ks. kohta 5.1).

Lapsilla (2–12-vuotiailla) esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan sisällä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavan esiintymistiheysluokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Anemia Poikkeava valkosolujen erittelylaskenta Suurentunut INR-arvo Leukopenia Lymfopenia Neutropenia Suurentunut protrombiinipitoisuus	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painonnousu Kasvanut ruokahalu	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Sydänsairaudet	B-tyypin natriureettisen propeptidin N-terminaalisen osan lisääntyminen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Yöhikoilu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema*	Hyvin yleinen

*Edeemaan kuuluvat perifeerinen edeema, kasvojen edeema ja silmäluomiedeema

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Anemia

Leriglitatsonilla hoidetuilla potilailla on laboratoriokokeiden perusteella raportoitu anemias (mukaan lukien anemia ja raudanpuuteanemia) (4,3 %:lla lapsista (2–12-vuotiailla)). Joillakin potilailla laboratoriokokeet olivat yhdenmukaisia makrosyyttisten muutosten kanssa (esim. suurentunut solujen keskimääräinen tilavuus tai pienentynyt keskimääräinen solujen hemoglobiinipitoisuus). Useimmat tapahtumat raportoitiin ensimmäisten 48 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Nämä tapahtumat olivat lieviä ja oireettomia.

Painonnousu

Painonnousua on raportoitu 8,7 %:lla leriglitatsonilla hoidetuista lapsista (2–12-vuotiaista). Useimmat tapahtumat raportoitiin hoidon aloittamisen jälkeisten 24 viikon aikana, ja ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä.

Turvotus ja silmäluomiedeema

Leriglitatsonilla hoidetuilla potilailla (17,4 %:lla lapsista (2–12-vuotiaista)) on raportoitu turvotusta (mukaan lukien turvotus ja silmäluomiedeema). Useimmat tapahtumat raportoitiin hoidon aloittamisen jälkeisten 24 viikon aikana, ja ne olivat kaikki lieviä pediatriisilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Leriglitatsonin käytöstä alle 2-vuotiailla potilailla ei ole tietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa valvoa potilasta EKG:n, verensokerin ja verenpaineen seurannalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuskanavan ja aineenvaihdunnan lääkkeet, Erilaiset ruoansulatuskanavan ja aineenvaihdunnan lääkkeet, ATC-koodi: A16AX23

Vaikutusmekanismi

Leriglitatsoni on selektiivinen peroksisomi-proliferaattori-aktivaattorireseptori gamman (PPAR γ) agonisti.

Leriglitatsoni vähentää neuroinflammaatiota estämällä NF- κ B:n välittämää tulehdussignaalointia, suojaasi hermosoluja ja astrosyyttejä sekä vähensi mikrogliasolujen aktivaatiota cALD:n *in vitro* -malleissa. Se myös vähensi oksidatiivista stressiä ja edisti mitokondrioiden toimintaa hermosolutyypeissä. Leriglitatsoni vähensi monosyyttien kiinnittymistä endoteelisoluihin veri-aivoesteeseen liittyvissä *in vitro* -malleissa. cALD:hen liittyvässä neuroinflammaation *in vivo* -mallissa leriglitatsoni aiheutti annoksesta riippuvaa kliinisten oireiden vähenemistä. Myelinaatiota suojaavia ja korjaavia vaikutuksia on osoitettu sekä *in vitro*- että *in vivo* -malleissa.

Kliininen teho

Leriglitatsonin tehoa käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa pediatriassa miespotilailla, joilla oli cALD (MT-2-02; N = 23).

Tutkimus MT-2-02

Tutkimus MT-2-02 oli avoin tutkimus, johon osallistui 2–12-vuotiaita poikia, joilla oli cALD, ja jossa arvioitiin leriglitatsonin (13,7 mg/ml) vaikutuksia taudin etenemiseen ennen kantasolusiirtoa. Leriglitatsonia annettiin kerran vuorokaudessa suun kautta. Aloitusannokset määritettiin iän ja painon perusteella, ja niitä säädettiin sitten farmakokineettisten tulosten perusteella tavoitealtistuksen (170 mcg·h/ml) saavuttamiseksi. Hoitoa jatkettiin viikkoon 96 asti, ellei sitä lopetettu aiemmin kantasolusiirron vuoksi. Tutkimukseen osallistui yhteensä 23 potilasta, joiden ikäjakauma oli seuraava: 7 potilasta iältään 2–5 vuotta ja 16 potilasta iältään 6–12 vuotta; 23 potilaan keski-ikä oli 7,7 vuotta (keskihajonta 2,93); lähtötilannetta kuvaavat muuttujat on esitetty alla olevissa taulukoissa. Potilaat jaettiin lähtötilanteessa kahteen populaatioon: ne, joilla oli Gd-negatiivisia aivoleesioita (populaatio 1 – Gadoliniumia ei-tehostavia [Gd-negatiivisia]; $n = 9$), tai ne, joilla oli Gd-positiivisia aivoleesioita (populaatio 2 – Gadoliniumia tehostavia [Gd-positiivisia]; $n = 14$). Lähtötilanteessa neurologisen toimintakyvyn pisteytys (NFS) vaihteli koko populaatiossa 0:n ja 1:n välillä ja MFD oli 0 koko populaatiossa.

Kolme potilasta populaatiosta 2 keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 24, ja heidät suljettiin siksi pois arvioitavasta joukosta, koska he eivät kyenneet toimittamaan taudin pysähtymisen arvioimiseksi vaadittuja vähimmäistietoja. Tämän seurauksena arvioitavaan joukkoon kuului 20 potilasta, mukaan lukien 9 potilasta populaatiosta 1 ja 11 potilasta populaatiosta 2.

Tutkimuksen aikana 23 potilaasta 14:lle tehtiin kantasolusiirto tai geenihoito (GT) (populaatio 1, $n = 3$; populaatio 2, $n = 11$).

Tehokkuutta arvioitiin viikkoon 96 asti tai kantasolusiirtoa edeltäneeseen käyntiin asti sen mukaan, kumpi tapahtui ensin.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla tauti pysähtyi kliinisesti ja radiologisesti viikolla 96 tai kantasolusiirtoa edeltävällä käynnillä, perustuen 10 %:n taudinpysähdysasteeseen luonnollisessa kulussa. Kliinisesti ja radiologisesti pysähtynyt tauti (”pysähtynyt tauti”) arvioitiin ennalta määriteltujen kriteerien perusteella, jotka määriteltiin seuraavasti:

- Muutos lähtötilanteesta neurologisen toimintakyvyn pisteytyksessä (NFS) ≤ 5 pistettä;
- Merkittävän toimintarajoitteisuuden (MFD) puuttuminen;
- Ei näyttöä leesio-etenemisestä magneettikuvauksessa, mukaan lukien:
 - Ei muuttumista gadoliniumia tehostaviksi (Gd+) leesioksi populaatiossa 1 (gadoliniumin intensiteettipistemäärä (GIS) = 0);
 - Pysyvien Gd+-leesioiden katoaminen populaatiossa 2, joka määritellään GIS-pistemäärän muutokseksi 1:stä, 2:sta tai 3:sta 0:aan, missä pysyviksi Gd+-leesioksi määritellään leesioidet, jotka esiintyvät ≥ 2 peräkkäisessä magneettikuvauksessa vähintään 6 kuukauden ajan;
 - Kummassakaan populaatiossa ei havaittu merkittävää T2/FLAIR-leesioiden kasvua verrattuna edelliseen magneettikuvaukseen keskitetysti arvioituna.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat pysyvä muutos lähtötilanteesta NFS:ssä; muutos lähtötilanteesta Loes-pisteissä ja muutos lähtötilanteesta GIS-pisteissä.

Viikolla 96 tai kantasolusiirtoa edeltäneellä käynnillä seitsemän 20:stä arvioitavasta tutkittavasta (35 %; 95 %:n luottamusväli: 15,4, 100 %) täytti taudin pysähtymisen määritelmän ja saavutti ensisijaisen päätetapahtuman. Yhteenveto ensisijaisen päätetapahtuman tiedoista on annettu taulukossa 5 populaation 1 kohortin osalta.

Taulukko 5: MT-2-02-tutkimus. Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset populaation 1 kohortin osalta

Ensisijainen päätetapahtuma (viikko 96 tai kantasolusiirtoa edeltävä käynti)	n (%) (Arvioitavissa oleva joukko, n=9)	95 %:n luottamusväli
Pysähtynyt tauti	6 (66,7 %)	29,9 % - 100 %
Taudin pysäyttäneet komponentit:		
1 - NFS-muutos ≤ 5	9 (100 %)	66,4 % - 100 %
2 - Ei merkittävää toimintarajoitteisuutta	9 (100 %)	66,4 % - 100 %
3 - Leesion etenemisen puute	6 (66,7 %)	29,9 % - 92,5 %
3a - Gd-negatiivinen (GIS=0)	6 (66,7 %)	29,9 % - 92,5 %
3b - Merkittävän kasvun puuttuminen	7 (77,8 %)	40,0 % - 97,2 %

Lähtötilanteen pysyvää muutosta NFS:ssä käytettiin arvioimaan 15 neurologisen toiminnan osa-aluetta; näistä osa-alueista 6:ssa arvioitiin vakavimpia oireita, jotka tiivistetään merkittäviksi toimintarajoittuneisuuksiksi. Populaatiossa 1 NFS-mediaani oli 0 lähtötilanteessa ja pysyi 0:na viikolla

96 sekä kantasolusiirtoa edeltävällä käyntikerralla. Yhdelläkään potilaalla NFS-arvo ei muuttunut yli yhden pisteen verran tutkimuksen aikana, mukaan lukien ne potilaat, joiden seuranta jatkui yli 96 viikon ajan.

Tutkittaville ei syntynyt merkittäviä toimintarajoittuneisuuksia, eikä kukaan tutkittavista kuollut leriglitatsonihoidon aikana, mukaan lukien niistä, joiden seuranta kesti yli 96 viikkoa.

Loes-pisteiden muutosta lähtötilanteesta käytettiin leesioiden kuormituksen kasvun arvioimiseen ajan kuluessa. Populaatiossa 1 Loes-pisteiden mediaani oli 2,0 lähtötilanteessa. Se pysyi vakaana potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viikkoon 96 asti (mediaanimuutos lähtötilanteesta 0), kun taas kantasolusiirtopotilailla mediaanimuutos oli 2 kantasolusiirtoa edeltävällä käyntikerralla.

GIS-arvon muutosta lähtötilanteesta käytettiin arvioimaan gadolinium-tehostumisen muutoksia. Populaatiossa 1 6 potilasta 9:stä (66,7 %) pysyi GIS=0:ssa viikolla 96. Niillä kolmella potilaalla, joilla kehittyi Gd-vahvistavia leesioita, GIS oli 1 kantasolusiirtoa edeltävällä käyntikerralla.

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisille suun kautta annettu leriglitatsoni imeytyy nopeasti ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 91,1 % suun kautta annettavan leriglitatsonin vapaan muodon kerta-annoksen 163,93 mg jälkeen (+ 91 mcg:n vapaassa muodossa olevan radioaktiivisesti merkityn yhdisteen laskimonsisäisen antokerran jälkeen). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 tuntia annon jälkeen. Leriglitatsonin vapaan muodon annoksilla 27,32–245,9 mg havaittiin plasman pitoisuuden suhteellista nousua. Vakaa tila saavutetaan 4–5 päivän annostelun jälkeen. Toistuva annostelu johtaa 1,7–1,8-kertaiseen kertymiskertoimeen.

Jakautuminen

Leriglitatsoni sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 96,4-prosenttisesti ja veren ja plasman suhde on 0,6. Jakautumistilavuus on 35,3 l. Leriglitatsonia havaittiin vapaaehtoisten ihmisten aivoselkäydinnesteessä (CSF) 4 tuntia päivänä 8, pitoisuuksina 188 ng/ml ja 332 ng/ml viimeisen leriglitatsonihydrokloridiannoksen (135 mg ja 270 mg) jälkeen. Se vastaa noin 2 %:a leriglitatsonin kokonaispitoisuudesta plasmassa. M3 läpäisee veri-aivoesteen vain hyvin rajallisesti.

Biotransformaatio

Leriglitatsoni metaboloituu maksassa pääasiassa CYP2C8:n ja CYP3A4:n välityksellä.

M3 on leriglitatsonin päämetaboliitti, ja se muodostuu alkoholifunktion dehydrogenaatiolla. Vapaaehtoisilla ihmisillä leriglitatsoni edustaa 60–65 %:a ja päämetaboliitti M3 30–35 %:a plasmassa olevasta lääkkeeseen liittyvästä kokonaismäärästä (2–24 h). Leriglitatsoni ja M3 ovat P-glykoproteiinin ja BCRP:n substraatteja.

Eliminaatio

Yhden [¹⁴C]-merkityn 163,93 mg:n leriglitatsoniannoksen jälkeen radioaktiivisuus erittyy pääasiassa virtsaan (77 %) ja vähäisemmässä määrin ulosteeseen (24 %). Virtsasta leriglitatsonia erittyi pääasiassa hapettuneina metaboliitteina ja glukuronidikonjugaatteina, ja muuttumatonta leriglitatsonia

sekä aktiivista metaboliittia M3 esiintyi vain jäljittämättömiä määriä. Ulosteeeseen leriglitatsoni erittyi pääasiassa metaboliittien sulfaattina.

Kun leriglitatsonihydrokloridia annetaan 180 mg kerta-annoksena suun kautta + 100 mcg ¹⁴C-leriglitatsonihydrokloridia laskimoon, sapen kautta ulosteeeseen erittyy 21,3 % kokonaisradioaktiivisuudesta ja vain pieniä määriä muuttumattomana ¹⁴C-leriglitatsonina tai ¹⁴C-M3:na. Leriglitatsonin ja M3:n eliminaation puoliintumisaika on noin 22 tuntia. Ihmisillä mitattu puhdistuma on 0,976 l/h.

Erityiset populaatiot

Iäkkäät

Tietoja ei ole saatavilla.

Maksantoiminnan heikentyminen

Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten toiminnan heikentyminen

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten toiminnan heikentyminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hiiressä, rotilla ja koirilla, joille annettiin leriglitatsonia enintään 3, 6 ja 9 kuukauden ajan, tehdyt toistuvan annoksen toksikologiset havainnot olivat tyypillisiä PPAR γ :n liialliselle aktivoitumiselle. Tutkimukset nimittäin osoittivat punasolujen (RBC) vähenemistä, sydämen painon kasvua sekä rasvan kertymisen ja infiltraation lisääntymistä. Lisäksi kroonista toksisuutta koskevassa rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin yksittäinen ihonalainen pahanlaatuinen sarkooma yhdellä urosrotalla, jolle annettiin suuri annos. Rotilla tehdyssä kroonistoksisuustutkimuksessa käytetyllä NOAEL-arvolla sitoutumattoman leriglitatsonin ja sen metaboliitin M3:n yhdistetty systeeminen altistus oli samanlainen kuin potilailla odotettavissa oleva.

Karsinogeenisuus

Kaksivuotisissa rotilla ja hiiressä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenistä potentiaalia.

Leriglitatsonilla hoidetuilla Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) -rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä neoplastisia löydöksiä. Suurimmilla lapsilla testatuilla annoksilla lasketut turvallisuusmarginaalit olivat uroksilla 0,63 ja naarailla 1,50 perustuen yhdistettyyn altistukseen sitoutumattomalle leriglitatsonille ja M3:lle.

Kaksivuotisessa CD-1 (ICR) – (CrI:CD1[ICR]) -hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä neoplastisia löydöksiä. Suurimmilla lapsilla testatuilla annoksilla lasketut turvallisuusmarginaalit olivat uroksilla 37,5 ja naarailla 21,5 perustuen yhdistettyyn altistukseen sitoutumattomalle leriglitatsonille ja M3:lle.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin sikiön painon laskua suurimmilla testatuilla annoksilla (3,07- ja 4,40-kertainen kliiniseen tavoitealtistukseen lapsilla verrattuna perustuen yhdistettyyn altistukseen sitoutumattomalle leriglitatsonille ja M3:lle). Teratogeenisia vaikutuksia ei ollut. Suurimmalla testatulla annoksella haittavaikutukset naaraiden hedelmällisyyteen ja alkion varhaiseen kehitykseen

näkyivät pienempänä elävien alkioden määränä (10,8 alkiota verrattuna kontrolliryhmän 14,3 alkioon), mikä johtui keltarauhasten keskimääräisen lukumäärän vähenemisestä ja kiinnittymistä edeltävien ja sen jälkeisten alkionmenetysten lisääntymisestä. Näiden vaikutusten turvallisuusmarginaalien arvioitiin olevan 2,7-kertaiset kliiniseen tavoitealtistukseen verrattuna lapsilla, perustuen sitoutumattoman leriglitatsonin ja sen metaboliitin M3:n yhdistettyyn systeemiseen altistukseen. Millään arvioidulla annoksella ei havaittu haittavaikutuksia koiraiden hedelmällisyyteen eikä koiraan välittämiä vaikutuksia varhaiseen alkionkehitykseen.

Nuorten toksisuus

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa rotille annettiin lääkettä 22 päivän iästä 91 päivän ikään (vastaa ihmisillä ikää 2 vuoden iästä aikuisuuteen), havaitut toksikologiset vaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla rotilla (NOAEL 25 mg/kg/vrk, 2,19-kertainen lasten tavoitealtistukseen verrattuna, perustuen yhdistettyyn systeemiseen altistukseen sitoutumattomalle leriglitatsonille ja sen metaboliitille M3), lukuun ottamatta lieviä vaikutuksia luuntiheyteen. Tälle vaikutukselle ei ole turvamarginaalia. Kliinistä merkitystä ei voida sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Sorbitoli (E 420)
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Karmelloosinatrium (E 466)
Sakkariinatrium (E 954)
Natriumbentsoaatti (E 211)
Natriumsitraatti (E 331)
Sitruunahappomonohydraatti (E 330)
Mansikanmakuinen aromi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C:ssa enintään 66 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Hydrolyyttinen luokan III meripihkanvärinen 100 ml:n lasipullo, jossa on valkoinen polyeteenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki ja 12 ml:n polyeteenistä valmistettu annosteluruisku, jossa on asteikko 0,5 ml:n välein.

Pakkauskoko yksi pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muulle käsittelylle

Käsittely

Määrätyn annoksen tarkkaa mittaamista varten pakkauksessa on 12 ml:n mittaruisku suun kautta tapahtuvaan annosteluun. On suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilasta tai hänen hoitajaansa mittaruiskun käytössä, jotta varmistetaan oikean lääkemäärän antaminen.

Ennen jokaista annostelua pulloa on ravistettava huolellisesti noin 30 sekunnin ajan.

Pullo on asetettava vaakasuoralle, vakaalle alustalle ja korkki on avattava. Pakkauksessa mukana oleva oraaliannosteluisku on asetettava pulloon ja sitä käytetään määrätyn annoksen ottamiseen. Oraaliannosteluiskun sisältö on sitten annettava suoraan potilaan suuhun.

Kun potilas on ottanut päivittäisen annoksensa, pullo on suljettava ja annosteluisku pestävä puhtaalla vedellä ja kuivattava talouspaperilla. Pullo ja mittaruisku tulee sen jälkeen säilyttää alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2060/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitetusti määrättävä reseptilääke (katso liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD-lista) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): jotta voidaan tarkentaa nesteen kertymisen vakavien seurausten, mukaan lukien edeeman, esiintyvyyttä sekä pitkäaikaista turvallisuutta, mukaan lukien luustoturallisuus, lerigitatsoinin käytön yhteydessä 2–12 vuotiailla adrenoleukodystrofiaa (ALD) sairastavilla pojilla, joilla on havaittu gadoliniumia keräämättömiä muutoksia (eli ei-tehostuvia leesioita) aivojen magneettikuvauksessa (MRI) ja joiden neurologinen toimintapisteytys (NFS) on 0 tai 1, lääkkeen myyntiluvan haltijan on suoritettava tutkimus MT-4-01 ja toimitettava sen tulokset.	Vuotuiset raportit (ja vuosittainen uudelleenarviointi)

Jotta leriglitatsonin tehoa voitaisiin tarkemmin selvittää 2–12-vuotiailla adrenoleukodystrofiaa (ALD) sairastavilla pojilla, joilla on havaittu gadoliniumia keräämättömiä muutoksia (eli ei-tehostuvia leesioita) aivojen magneettikuvauksessa (MRI) ja joiden neurologinen toimintapisteytys (NFS) on 0 tai 1, lääkkeen myyntiluvan haltijan on suoritettava ja toimitettava tulokset monikansallisesta non-interventionaalisesta monikeskustutkimuksesta, jonka perustana ovat potilasrekisterin tiedot, kerätäkseen pitkäaikaisia, todellisissa olosuhteissa kerättyjä tehokkuustietoja leriglitatsonista sovitun tutkimusprotokollan mukaisesti.	Vuosittain (sekä vuosittainen uudelleenarviointi)
Jotta leriglitatsonin turvallisuutta ja tehoa voitaisiin seurata asianmukaisesti 2–12-vuotiaiden adrenoleukodystrofiaa (ALD) sairastavien poikien hoidossa, joilla on havaittu gadoliniumia keräämättömiä muutoksia (eli ei-tehostuvia leesioita) aivojen magneettikuvauksessa (MRI) ja joiden neurologinen toimintapisteytys (NFS) on 0 tai 1, lääkkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain päivitetty tiedot leriglitatsonin turvallisuudesta ja tehokkuudesta.	Vuosittain (ja vuosittainen uudelleenarviointi)

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nezglyal 13,7 mg/ml oraalisuspensio
leriglitatsoni

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi millilitra sisältää 13,7 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).
Yksi pullo (100 ml) sisältää 1 370 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sorbitolia (E 420), natriumia ja natriumbentsoattia (E 211). Katso lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio
1 x 100 ml:n pullo
1 x 12 ml:n mittaruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Ravista hyvin 30 sekuntia ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C:ssa enintään 66 päivää.

Avaamisen päivämäärä: ____ / ____ / ____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2060/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nezglyal

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON MERKINNÄT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nezglyal 13,7 mg/ml oraalisuspensio
leriglitatsoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 13,7 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).
Yksi pullo (100 ml) sisältää 1 370 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös E 211:tä, E 420:tä ja natriumia. Katso lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio.
100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Ravista hyvin 30 sekuntia ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C:ssa enintään 66 päivää.
Avaamisen päivämäärä: ____/____/____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2060/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nazglyal

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Nezglyal 13,7 mg/ml oraalisuspensio leriglitatsoni

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Katso osan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen antamisen lapsellesi, sillä se sisältää sinulle ja lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lastasi hoitavan lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi. Älä luovuta sitä muille. Se voi vahingoittaa heitä, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia lapsellasi, kerro niistä lastasi hoitavalle lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nezglyal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen Nezglyalin käyttöä
3. Miten Nezglyalia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nezglyalin säilytys
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nezglyal on ja mihin sitä käytetään

Nezglyalin vaikuttava aine on leriglitatsoni. Se kuuluu lääkeryhmään, joka tunnetaan peroksisomi-proliferaattori-aktivaattori-reseptori gamman (PPAR γ) agonisteina.

Nezglyal on lääke harvinaiseen poikien aivosairauteen nimeltä aivojen adrenoleukodystrofia (cALD).

Nezglyalia käytetään 2–12-vuotiailla cALD:tä sairastavilla pojilla, joilla on aivojen leesioita, jotka eivät häiritse veri-aivoesteen toimintaa, eli ”Gd-negatiivisia” leesioita (nämä ovat alueita, jotka eivät kerää gadolinium-nimistä varjoainetta eivätkä siksi korostu magneettikuvauksessa (MRI)), ja joilla on vain vähäisiä tai ei ollenkaan kliinisiä oireita (neurologista toimintakykyä mittaavan NFS-asteikon pisteet 0 tai 1).

Aivojen adrenoleukodystrofia (cALD) on aivojen perinnöllinen adrenoleukodystrofiasairaus, jossa kehon pääasiassa aivoissa, selkäytimessä ja lisämunuaisissa (munuaisten yläpuolella olevat kaksi rauhasta) oleviin kudoksiin kertyy rasvaa hyvin pitkäketjuisten rasvahappojen muodossa. Näiden rasvojen kertyminen aivoihin aiheuttaa tulehdustilan ja hermosoluja suojaavan sekä niiden signalointia parantavan (myeliini)kalvon tuhoutumista. Tämä johtaa aivojen leesioden muodostumiseen.

ALD-potilailla voi kehittyä cALD lapsuudessa. Potilaille voi kehittyä Gd-negatiivisia leesioita, joihin ei liity lainkaan tai liittyy vain lieviä kliinisiä oireita. Nämä leesiot voivat edetä vakavammaksi sairaudeksi, joka voi olla hengenvaarallinen.

Nezglyalin vaikuttava aine leriglitatsoni toimii kiinnittymällä kehon kohteeseen (reseptoriin), joka tunnetaan nimellä PPAR γ -reseptori, ja aktivoimalla sen toimintaa. PPAR γ -reseptorit säätelevät mitokondrioiden (solujen energiaa tuottavien rakenteiden) toimintaa sekä solujen vastetta oksidatiiviseen stressiin (happea sisältävien molekyylien eli vapaiden radikaalien aiheuttamiin vaurioihin) ja tulehduksiin. Leriglitatsoni suojaa hermosoluja cALD:n aiheuttamilta vaurioilta

vähentämällä tulehduksen voimakkuutta, parantamalla mitokondrioiden toimintaa ja suojaamalla vapaiden radikaalien aiheuttamilta vaurioilta.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen Nezglyalin käyttöä

Älä käytä Nezglyalia

- jos lapsesi on allerginen lerigitatsonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle ainesosalle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsesi on allerginen tiatsolidiinidioneille, kuten pioglitatsonille (käytetään verensokerin alentamiseen tyypin 2 diabeetikoilla).
- jos lapsellasi on tai on ollut sydämen vajaatoiminta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lastasi hoitavan lääkärin kanssa ennen Nezglyalin antamista lapsellesi.

- Nezglyal-hoitoon liittyvistä sivuvaikutuksista on ilmoitettu useammin hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Sivuvaikutukset ovat olleet etenkin painonnousua ja nesteen kertymistä kudoksiin, mikä aiheuttaa edeemaa eli jalkojen, jalkaterien tai nilkkojen turpoamista. Lapsesi lääkäri seuraa sivuvaikutusten esiintymistä ja voi keskeyttää lapsesi Nezglyal-hoidon, jos ilmenee vaikeita edeeman tai sydämen vajaatoiminnan oireita.
- Joillekin potilaille, joilla esiintyy nesteen kertymistä, voi kehittyä sydämen vajaatoiminta. Kerro lastasi hoitavalle lääkärille mahdollisimman pian, jos lapsellasi ilmenee sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, lisääntyneitä jalkojen, jalkaterien tai nilkkojen turvotusta lääkärin suorittamista toimenpiteistä huolimatta, vatsan epämukavuutta tai turvotusta, univaikeuksia ja hengenahdistusta makuuasennossa sängyssä, rintakipua tai sydämentykytystä, usein esiintyvää kuivaa, hakkaavaa yskää.
- Nezglyal-hoito on lopetettava vähintään viisi päivää ennen hematopoieettisten kantasolujen siirrossa käytettävien esihoitolääkkeiden aloittamista. Tässä toimenpiteessä potilaan luuytimen solut poistetaan ja niiden tilalle viedään kantasoluja uuden luuytimen muodostamiseksi.
- Jos lapsesi maksan toiminta on heikentynyt, lääkäri harkitsee, sopiiko tämä lääke hänelle, ja saattaa haluta seurata häntä tarkasti.
Kerro välittömästi lastasi hoitavalle lääkärille, jos huomaat lapsesi virtsassa verta tai virtsaaminen on kivuliasta tai vaikeaa hoidon aikana. Ennen kuin aloitat Nezglyalin antamisen lapsellesi, häneltä otetaan verinäyte hänen maksansa toiminnan tarkistamiseksi. Tämä tarkistus voidaan toistaa säännöllisin väliajoin. Kerro lastasi hoitavalle lääkärille välittömästi, jos hänelle kehittyy maksasairauden oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua, painonlaskua, tummaa virtsaa tai ihon keltaisuutta (keltatauti).
- Jos lapsellasi on osteoporoosi tai luunmurtumien riski, keskustele lääkärin kanssa. Samaan luokkaan kuuluvia lääkkeitä on yhdistetty lisääntyneeseen luunmurtumien riskiin. Ei tiedetä, voiko Nezglyal vaikuttaa luuston kehitykseen tai lujuuteen lapsilla. Lääkäri seuraa lapsesi kasvua ja luuston terveyttä hoidon aikana.
- Nezglyalia ei saa käyttää yhdessä minkään verensokeria alentavan lääkkeen kanssa, koska se voi lisätä alhaisen verensokerin (hypoglykemian) riskiä. Jos lapsellasi on tyypin 1 tai 2 diabetes ja hän käyttää diabeteslääkettä, lääkäri harkitsee huolellisesti, sopiiko tämä lääke hänelle, ja saattaa haluta seurata häntä tarkasti.
- Jos lapsellasi on erityinen silmäsairaus nimeltä makulaedeema (silmän takaosan turvotus), lääkäri saattaa lähettää hänet silmätutkimukseen ja päättää, jatketaanko hoitoa.

Alle 2-vuotiaat lapset

Tätä lääkettä ei tule antaa alle 2-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole testattu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Nezglyal

Kerro lääkärille, jos lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkevalmisteet saattavat lisätä Nezglyalin sivuvaikutusten riskiä:

- gemfibrosiili (käytetään korkean kolesterolin hoitoon)
- itrakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- klaritromysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- metformiini (käytetään diabeteksen hoitoon) tai muut verensokeria alentavat lääkkeet, kuten insuliini, gliklatsidi, glimepiridi tai glibenklamidi

Seuraavat lääkevalmisteet saattavat heikentää Nezglyalin tehoa:

- karbamatsepiini (käytetään tiettyntyyppisten kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastavilla, kolmoishermoston aiheuttaman kivun tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön manian hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tiettyje bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon)
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- fenobarbitali (käytetään epilepsian hoitoon)

Seuraavat lääkevalmisteet saattavat edellyttää erityistä valvontaa yhdessä Nezglyalin kanssa käytettyinä:

- rosuvastatiini (käytetään korkean kolesterolin hoitoon)
- metotreksaatti (käytetään tiettyjen tulehdussairauksien ja joidenkin syöpien hoitoon)
- sulfasalatsiini (käytetään tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon)

Lastasi hoitava lääkäri päättää, voidaanko näitä lääkkeitä käyttää yhdessä, ja saattaa seurata lastasi tarkemmin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöriäilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos lapsesi kokee näköönsä vaikuttavia häiriövaikutuksia, hänen ei tule ajaa autoa, pyöräillä tai käyttää koneita, ennen kuin hänen näkönsä on palautunut normaaliksi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset häiriövaikutukset”).

Nezglyal sisältää sorbitolia, natriumia ja natriumbentsoaattia

Tämä lääke sisältää 8 000 mg sorbitolia per 100 ml, mikä vastaa 80 mg/ml. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lastasi hoitava lääkäri on kertonut sinulle, että lapsellasi on intoleranssi joillekin sokereille tai jos hänellä on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen geneettinen sairaus, jossa elimistö ei pysty pilkkomaan fruktoosia, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa tai saa tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää 200 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per 100 ml, mikä vastaa 2 mg/ml. Tämä vastaa 0,1 %:a aikuisen suositellusta natriumin enimmäispäiväsaannista.

Tämä lääke sisältää 100 mg natriumbentsoaattia per 100 ml, mikä vastaa 1 mg/ml.

3. Miten Nezglyalia otetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tämän lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt hermosolujen toimintaan vaikuttavien sairauksien hoitoon.

Nezglyal on saatavilla suspensiona, joka otetaan suun kautta kerran päivässä.

Lastasi hoitava lääkäri laskee suositellun vuorokausiannoksen iän, painon ja pituuden perusteella. Lapsesi tulee käydä säännöllisesti lääkärin vastaanotolla sen varmistamiseksi, että hän saa oikean annoksen myös kasvaessaan.

Anna Nezglyal lapsellesi samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamiaisen jälkeen.

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, miten oikea annos mitataan. Käytä Nezglyalvalmisteiden mukana toimitettua annosteluruiskua lapsesi vuorokausiannoksen mittaamiseen.

Käyttöohjeet

- Ravista pulloa aina hyvin noin 30 sekunnin ajan ennen jokaista annosta.
- Aseta pullo vaakasuoralle, vakaalle alustalle ja poista korkki.
- Työnnä pakkauksessa oleva mittaruisku pulloon ja vedä suositeltu vuorokausiannos.
- Tyhjennä mittaruiskun sisältö lapsesi suuhun ja varmista, että hän nielee sen.
- Kun olet antanut annoksen lapsellesi, sulje pullo. Pese mittaruisku puhtaalla vedellä ja kuivaa se talouspaperilla. Laita pullo ja mittaruisku takaisin alkuperäispakkaukseensa suojaan valolta.

Jos annat enemmän Nezglyalia kuin sinun pitäisi

Jos annat lapsellesi vahingossa liikaa lääkettä tai jos joku muu tai toinen lapsi ottaa lääkettä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin ja näytä tämä pakkausseloste.

Jos unohdat antaa Nezglyalia

Jos unohdat antaa annoksen lapsellesi, jatka seuraavalla annoksella normaalisti. Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lapsesi lopettaa Nezglyalin ottamisen

Nezglyalia tulee ottaa joka päivä, jotta se toimii oikein. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat valmisteiden käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lastasi hoitavan lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset ovat yleisempiä hoidon alussa ja saattavat vaatia lääkärin seurantaa.

Seuraavat haittavaikutukset on raportoitu Nezglyalilla hoidetuilla lapsilla:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Nesteen kertymisestä johtuva turvotus, mukaan lukien alaraajojen, kasvojen ja/tai silmäluomien turvotus (edeema)

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Muutokset verikokeissa, kuten:
 - Alhainen punasolujen määrä (anemia)
 - Eri valkosolujen epätavallinen tasapaino
 - Veren hyytymisen hidastuminen (pidentynyt tromboplastiiniaika (INR))
 - Vähäinen valkosolujen määrä (leukopenia)
 - Vähäinen lymfosyyttien (eräänlainen valkosolu) määrä (lymfopenia)
 - Vähäinen neutrofiilien (eräänlainen valkosolu) määrä (neutropenia)
 - Lisääntynyt protrombiini (veren hyytymisessä tarvittava proteiini) määrä
 - Sydämeen liittyvän verikokeen merkkiaineen (B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen propeptidi) pitoisuuksien nousu
- Kasvanut ruokahalu
- Painonnousu
- Päänsärky
- Yöhikoilu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lastasi hoitavalle lääkärille tai kirurgille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa tuottamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Nezglyalin säilytys

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pakkausmerkinnöissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna

Avaamisen jälkeen: Käytä enintään 66 päivää alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nezglyal sisältää

Vaikuttava aine on leriglitatsoni (hydrokloridina).

Jokainen millilitra oraalisuspensiota sisältää 13,7 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).

Yksi pullo (100 ml) sisältää 1 370 mg leriglitatsonia (hydrokloridina).

Muut aineet ovat sorbitoli (E 420), mikrokiteinen selluloosa (E 460i), karmelloosinatrium (E 466), sakariininatrium (E 954), natriumbentsoaatti (E 211), natriumsitraatti (E 331), sitruunahappomonohydraatti (E 330) mansikanmaku ja puhdistettu vesi (ks. myös kohta 2 ”Nezglyal sisältää sorbitolia, natriumia ja natriumbentsoaattia”).

Nezglyalin kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nezglyal on homogeeninen, valkoinen oraalisuspensio.

Hydrolyyttinen luokan III meripihkanvärinen 100 ml:n lasipullo, jossa on valkoinen polyeteenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki ja 12 ml:n polyeteenistä valmistettu annosteluruisku, jossa on asteikko 0,5 ml:n välein.

Pakkauskoko yksi pullo.

Myyntiluvan haltija

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Espanja

Puh: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Valmistaja

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 sro
Puh: +420 739 232 258

Tanska

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Puh: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Espanja, SLU
Tel: +34 93 475 96 00

Ranska

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

Neuraxpharm Italy SpA
Puh: +39 0736 980619

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.
Puh: +36 (30) 542 2071

Malta

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

Nederland

Neuraxpharm Netherlands BV
Puh: +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.
Puh.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugali, Unipessoal Lda
Puh: +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 as
Tel: +421 255 425 562

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
Puh: +46 (0)8 30 91 41

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu> Sivustolta löytyy myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja hoitoja käsitteleville verkkosivustoille.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ
POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).