

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nezglyal 13,7 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

13,7 mg leriglitzont tartalmaz (hidroklorid formájában) a belsőleges szuszpenzió milliliterenként.
1370 mg leriglitzont tartalmaz (hidroklorid formájában) üvegenként (100 ml).

Ismert hatású segédanyagok

80 mg szorbitot (E 420) tartalmaz milliliterenként.
2 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.
1 mg nátrium-benzoátot (E 211) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Fehér, homogén szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nezglyal az agyi adrenoleukodisztrófia (cALD) kezelésére javallott adrenoleukodisztrófiában (ALD) szenvedő, 2–12 éves fiúknál, akiknél az agyi mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálat (MRI) gadolíniumot (Gd) nem halmozó elváltozásokat, azaz Gd-negatív elváltozásokat mutat, és a neurológiai funkcionális pontszámuk (NFS) 0 vagy 1.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nezglyal-kezelést a neurodegeneratív betegségek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és nyomon követnie.

Adagolás

A Nezglyalt naponta egyszer kell alkalmazni. Az ajánlott dózis a testmagasságon és a testsúlyon alapul, amint azt az alábbi 1. táblázat (2–5 éves gyermekek) és 2. táblázat (6–12 éves gyermekek) mutatja.

1. táblázat: Ajánlott dózisok ml-ben 2–5 éves gyermekek számára

	Testsúly (kg)						
Magasság (cm)	9–10	11–13	14–16	17–20	21–26	27–32	33–41
81–86	2	2,5	2,5	2,5	3	3	3,5
87–92	2	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5
93–99	2,5	2,5	3	3	3	3,5	4
100–106	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4
107–113	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4
114–121	3	3	3	3,5	4	4	4,5
122–131	3	3	3,5	3,5	4	4,5	4,5

2. táblázat: Ajánlott dózisok ml-ben 6–12 éves gyermekek számára

	Testsúly (kg)						
Magasság (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

Dózismódosítás gyermekeknél

Gyermekeknél 6 havonta ajánlott a növekedés ellenőrzése a dózis módosítása érdekében, a testmagasság és a testsúly monitorozásával.

Májkárosodás esetén alkalmazandó dózismódosítások

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés során a betegeket ellenőrizni kell a májenzimsszintek emelkedése tekintetében, a dózis módosítását pedig a 3. táblázatban foglalt ajánlások szerint kell elvégezni. A megfelelő májfunkciós vizsgálatokat a kezelés megkezdése előtt el kell végezni, majd a kezelés alatt rendszeres ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4. pont).

3. táblázat: A Nezglyal ajánlott dóziszfelfüggesztése

Mellékhatás	Súlyosság	Javasolt dózismódosítások
Májenzimsszint-emelkedés (lásd 4.4 és 4.8 pont)	A glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értéke meghaladja a normálérték felső határának (ULN) 3,0-szeresét, két méréssel megerősítve. A második mérést az első emelkedett eredményt követő 3–5 napon belül kell elvégezni.	A kezelést a jelentős emelkedés első mérésekor fel kell függeszteni a normalizálódásig. A normalizálódást követően fontolja meg a kezelés újratekintését és a májenzimek folyamatos ellenőrzését. Ha a májenzimsszintek emelkedése kiújul, a fenti intézkedéseket kell ismételt elvégezni.

Kimaradt dózis

Amennyiben a beteg kihagyott egy dózist, figyelmeztetni kell, hogy ne vegyen be dupla dózist, hanem folytassa a kezelést az előírt következő dózissal.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, ezért a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem igazolt. Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh stádium A, B vagy C csoport) szenvedő betegeknél alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan nincsenek adatok. A vesén keresztüli kiválasztás kis szerepet játszik a változatlan leriglitazon clearance-ében, és enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél a leriglitazon vagy annak aktív metabolitja, az M3 klinikailag releváns felhalmozódása nem valószínű. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] = 60–89 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra.

Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (GFR < 60 ml/perc) szenvedő betegeknél azonban nem ajánlott az alkalmazása.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A Nezglyal biztonságossága és hatásossága < 2 éves gyermekek esetében nem igazolt. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A szuszpenziót naponta egyszer kell beadni, lehetőleg reggeli után, mindig ugyanabban az időpontban. Az üveget minden dózis előtt körülbelül 30 másodpercig jól fel kell rázni.

A szuszpenziót a mellékelt, beosztással ellátott szájfecskendő segítségével kell beadni, amely lehetővé teszi a beteg számára előírt dózisnak megfelelő szuszpenziótérfogat pontos kimérését.

A gyógyszer kezelésére vonatkozó további utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Tiazolidindionokkal szembeni túlérzékenység.

Szívelégtelenség vagy szívelégtelenség az anamnézisben (NYHA I-IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ödéma/folyadékretenció és szívelégtelenség

Az ödémás eseményeket nagyon gyakran figyelték meg gyermekeknél (lásd 4.8 pont). A gyermekeknél jellemzően arc- vagy periorbitális ödéma jelentkezett.

Az ödéma a kezelés megkezdése után 4 héten belül kialakulhat, a betegek többségénél 24 héten belül jelentkezik. A diuretikumok nem ajánlottak az ödéma kezelésére, mivel felboríthatják az elektrolit-egyensúlyt azoknál a betegeknél, akik kortikoszteroid hormonpótló kezelést kapnak ALD-vel összefüggő mellékvese-elégtelenség miatt.

Az ödéma nem stabilizálódik vagy szűnik meg a dózis csökkentésével. Tartós vagy súlyos ödéma esetén a kezelés leállítása mérlegelhető, ha az ödéma nem tolerálható. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy perifériás vagy arcödéma jelentkezésére számíthatnak.

Nincsenek adatok a leriglitzon alkalmazásáról szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, ill. az anamnézisben szereplő szívbetegség, valamint a szívelégtelenség kockázati tényezői esetén (lásd 5.1 pont). A leriglitzon alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, vagy az anamnézisben szereplő szívbetegség esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A betegeknél figyelni kell a folyadékretenció jeleire és tüneteire (a kezelés megkezdése után ajánlott a juguláris vénás nyomás mérése és a hepatomegalia vizsgálata), valamint a szívelégtelenségre (NYHA I-IV. stádium) vagy a folyadékretenciával összefüggő testsúlygyarapodásra utaló jelekre és tünetekre; különösen azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak az NYHA I-IV. stádiumú szívelégtelenség kockázati tényezői, pl. magas vérnyomás, koszorúér-betegség, billentyűbetegség, családi anamnézis (lásd 4.8 pont).

A leriglitzon adását abba kell hagyni, ha klinikailag jelentős szívállapotromlás következik be.

HSCT-ben (hematopoetikus őssejt-transzplantációban) részesülő betegek

A leriglitzonnal végzett kezelést legalább öt nappal a HSCT-eljárások megkezdése előtt abba kell hagyni, amelyet a mieloablatív kondicionáló gyógyszer első beadási napjaként határoznak meg. A leállítás időzítését a kezelőorvosnak kell megerősítenie a tervezett kondicionáló kezelési rend alapján.

A májfunkció monitorozása

A terápia megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell a májenzimeket. A kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknél a kiindulási májenzimértékek emelkedettek (glutamát-oxalacetát-transzamináz [GOT] vagy GPT > 2-szerese a normál érték felső határának), az összbilirubin > 1,5-szerese a normál érték felső határának (kivéve Gilbert-szindróma esetén), vagy májbetegség bármilyen más jele áll fenn.

A kezelés megkezdése után javasolt a májenzimek szintjének rendszeres ellenőrzése; az első 6 hónapban negyedévente, majd ezt követően 6 havonta. Ha a terápia során az GPT-szint a normálérték felső határának háromszorosára emelkedik, a májenzimszinteket az első emelkedett eredményt követő 3–5 napon belül újra ellenőrizni kell. Ha a GPT-szint továbbra is > 3-szorosa a normálérték felső határának, a kezelést fel kell függeszteni. A kezelés a májenzimszintek folyamatos monitorozása mellett a normalizálódás után újraindítható (lásd 4.2 pont).

Testsúlynövekedés

A leriglitzonnal végzett kezelés során gyermekeknél nagyon gyakran előfordul testsúlynövekedés (lásd 4.8 pont).

Hosszú távú biztonságosság gyermekeknél

A leriglitzonnal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre gyermekeknél. Ebben a populációban hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre. A leriglitzon gyermekek csontjainak ásványianyag-sűrűségére és növekedésére gyakorolt esetleges hatása nem ismert. Gyermekek kezelésekor megfontolandó a megfelelő klinikai monitorozás.

Húgyhólyagrák

A 2-es típusú cukorbetegség kezelése során alkalmazott pioglitazon esetén húgyhólyagrák fokozott kockázatáról számoltak be. A leriglitzonnal kapcsolatban nem jelentettek húgyhólyagrákot, azonban a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a kezelés során makroszkópos haematuria vagy egyéb tünetek, például dysuria vagy sürgető vizeleti inger jelentkeznek.

Csonttörések kockázata

Bár a leriglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a mai napig nem jelentettek csonttöréseket, a törések a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ) agonisták elismert osztályhatása a csontanyagcserére gyakorolt hatásuk miatt. A fokozott csonttörési kockázatnak kitett betegeket megfelelően monitorozni kell.

1-es és 2-es típusú cukorbetegség

A biztonságosságot és a hatásosságot 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél nem igazolták. A leriglitazont nem szabad vércukorszint-csökkentő kezelésben részesülő betegeknél alkalmazni a hipoglikémia fokozott kockázata miatt. Cukorbetegknél a tiazolidindionok alkalmazásával kapcsolatban újonnan kialakuló vagy súlyosbodó diabéteszes makulaödémáról számoltak be, amelyet gyakran a látásélesség csökkenése és perifériás ödéma kísér. Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a makulaödéma lehetőségére, ha a betegek a látásélesség zavaráról számolnak be; ilyen esetben mérlegelni kell a megfelelő szemészeti szakorvosi vizsgálatra történő beutalást.

Ismert hatású segédanyagok

Szorbit (E 420)

Ez a gyógyszer 8000 mg szorbitot tartalmaz 100 ml-enként, ami megfelel 80 mg/ml-nek.

Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Nátrium

Ez a gyógyszer 2 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,10%-ának felnőtteknél.

Nátrium-benzoát (E 211)

Ez a gyógyszer 100 mg nátrium-benzoátot tartalmaz 100 ml-enként, ami megfelel 1 mg/ml-nek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A leriglitazont befolyásoló kölcsönhatások

A leriglitazonnal a mai napig nem végeztek klinikai gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat.

A leriglitazont elsősorban a citokróm P450 (CYP2C8 és CYP3A4) metabolizálja, és a P-glikoprotein (P-gp), valamint az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztátja.

CYP2C8- és CYP3A4-gátlók

A leriglitazon egyidejű alkalmazása erős és közepesen erős CYP2C8- vagy CYP3A4-gátlókkal (pl. gemfibrozil, vagy itraconazol, ketokonazol, klaritromicin, ritonavir, verapamil) nem ajánlott. Különös óvatossággal kell eljárni, ha a CYP2C8 és a CYP3A4 gátlói egyidejűleg kerülnek alkalmazásra leriglitazonnal.

CYP2C8- és CYP3A4-induktorok

A leriglitazon egyidejű alkalmazása CYP2C8- és/vagy CYP3A4-induktorokkal (pl. karbamazepin, rifampicin, fenitoin, fenobarbitál) nem ajánlott.

Transzporter-interakciók

A leriglitzon felszívódására nem várható hatás P-gp- vagy BCRP-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás esetén, mivel az abszolút orális biohasznosulás magas. A P-gp- és BCRP-gátlók várhatóan nem növelik jelentősen a leriglitzon agyi koncentrációját.

A leriglitzon hatása egyéb gyógyszerkészítményekre

Transzporter-interakciók

A BCRP bélrendszer szintjén történő gátlásának lehetősége nem ismert. Az ezen transzporterek szubsztrátaiként egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (beleértve többek között a lapatinibet, metotrexátot, rozuvasztatint, topotekánt, szulfaszalazint) plazmakoncentrációja megnövekedhet, ezért alkalmazásukkor óvatosság szükséges.

Interakciók vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel

A leriglitzonnal a mai napig nem végeztek gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat antidiabetikus gyógyszerekkel. A leriglitzon fokozza az inzulinérzékenységet, ezért a vércukorszint-csökkentő kezelésekkel (pl. metforminnal vagy inzulinnal, gliklaziddal, glimepiriddel vagy glibenklamiddal) való egyidejű alkalmazása növelheti a hipoglikémia kockázatát.

A leriglitzont nem szabad vércukorszint-csökkentő gyógyszereket szedő betegeknél alkalmazni. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a betegeket szorosan ellenőrizni kell a hipoglikémia jelei és tünetei szempontjából.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem értelmezhető.

Szoptatás

Nem értelmezhető.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a leriglitzon termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányoknál nem volt hatással a hímek termékenységére; azonban nőtények termékenységére gyakorolt hatást (csökkent számú élő embrió) megfigyeltek (lásd 5.3 pont)

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nezglyal kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A leriglitzon alkalmazását követően fokozott könnyezés, valamint a szemhéj ödémája/duzzanata jelentkezhet, ami látászavarokat okozhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leriglitzon általános biztonságossági profilja klinikai vizsgálatokon és ALD-ben szenvedő gyermekekkel kapcsolatos további klinikai tapasztalatokon alapul.

Gyermekeknél (2–12 éves kor között) a leriglitzon-kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a testsúlygyarapodás (8,7%), a szemhéjödéma (8,7%), a leukopénia (8,7%) és a neutropenia (8,7%) voltak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A leriglitazon biztonságosságát ALD-ben szenvedő gyermekeknél egy nyílt, II. fázisú MT-2-02 vizsgálatban értékelték, amelybe 23, 2 és 12 év közötti beteget vontak be. A kezelés átlagos (SD) időtartama 76,2 (48,91) hét, a medián pedig 57,9 (min., max. 5,4, 192,1) hét volt (lásd 5.1 pont).

A gyermekeknél (2–12 éves kor között) jelentkező mellékhatásokat a 4. táblázat sorolja fel. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint osztályozták. Az egyes szervrendszerekben belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a következő gyakorisági konvenció alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

4. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Vérszegénység Kóros differenciált fehérvérsejtszám Megnövekedett nemzetközi normalizált arány (INR) Leukopénia Limfopénia Neutropénia Emelkedett protrombinszint	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegnövekedés Fokozott étvágy	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormon (NT-proBNP) emelkedett szintje	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Éjszakai verejtékezés	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Ödéma*	Nagyon gyakori

*Az ödéma magában foglalja a perifériás ödémát, az arcduzzanatot és a szemhéjödémát.

Egyes mellékhatások leírása

Vérszegénység

Leriglitazonnal kezelt betegeknél laboratóriumi vizsgálatok során vérszegénységet (beleértve a vérszegénységet és a vashiányos vérszegénységet) jelentettek (a [2–12 éves] gyermekek 4,3%-ánál). Néhány betegnél a laboratóriumi eredmények makrocitás változásokkal voltak összhangban (pl. megnövekedett átlagos sejttérfogat vagy csökkent átlagos sejt-hemoglobinkoncentráció). A legtöbb eseményt a kezelés megkezdését követő első 48 hétben jelentették. Ezek az események enyhék és tünetmentesek voltak.

Testtömegnövekedés

Testtömegnövekedést a leriglitazonnal kezelt gyermekek (2–12 évesek) 8,7%-ánál jelentettek. A legtöbb eseményt a kezelés megkezdését követő első 24 hétben jelentették, és enyhe súlyosságúak voltak.

Ödéma és szemhéjödéma

Leriglitazonnal kezelt betegeknél (a [2–12 éves] gyermekek 17,4%-ánál) ödémát (beleértve az ödémát és szemhéjödémát) jelentettek. A gyermekeknél a mellékhatások többségét a kezelés megkezdését követő első 24 héten belül jelentették, és mindegyik enyhe súlyosságú volt.

Gyermekek

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a leriglitzon 2 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásáról.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén ajánlott a beteg állapotának EKG-val, vércukorszint- és vérnyomásméréssel történő megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC-kód: A16AX23

Hatásmechanizmus

A leriglitzon szelektív peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ) agonista.

A leriglitzon csökkentette a neuroinflammációt az NF- κ B-mediált gyulladásos jelátvitel gátlásán keresztül, védte a neuronokat és az asztrocitákat, valamint mérsékelte a mikroglia aktivációját a cALD *in vitro* modelljeiben. Emellett csökkentette az oxidatív stresszt és elősegítette a mitokondriális funkciókat az idegsejttípusokban. A leriglitzon csökkentette a monociták endothelsejtekhez való adhézióját a vér-agy gáthoz kapcsolódó *in vitro* modellekben. Egy, a cALD-hez kapcsolódó neuroinflammációs *in vivo* modellben a leriglitzon dózisfüggő csökkenést okozott a klinikai tünetekben. A mielinizációra gyakorolt védő és helyreállító hatásokat mind *in vitro*, mind *in vivo* modellekben kimutatták.

Klinikai hatásosság

A leriglitzon hatékonyságát a javallott populációban egy klinikai vizsgálatban értékelték: egy nyílt elrendezésű vizsgálatban cALD-ben szenvedő fiú gyermekbetegekkel (MT-2-02; N = 23).

MT-2-02 vizsgálat

Az MT-2-02 vizsgálat egy nyílt vizsgálat volt, amelyben 2–12 éves, cALD-ben szenvedő fiú gyermekek vettek részt, hogy felmérjék a leriglitzon (13,7 mg/ml) hatását a betegség progressziójára a HSCT előtt. A leriglitzont naponta egyszer, szájon át alkalmazták, a kezdeti dózisokat az életkor és a testsúly alapján határozták meg, majd a farmakokinetikai eredmények alapján módosították a célzott expozíció (170 μ g·h/ml) eléréséhez. A kezelést a 96. hétig folytatták, kivéve, ha korábban HSCT miatt abbahagyták. Összesen 23 beteget vontak be a vizsgálatba, a következő életkori megoszlással: 7 beteg 2–5 éves kor között és 16 beteg 6–12 éves kor között. A 23 beteg átlagéletkora 7,7 év volt (SD 2,93). A kiindulási változókat az alábbi táblázatok mutatják be. A betegeket a vizsgálat kezdetén két populáció egyikébe sorolták: a Gd-negatív agyi léziókkal rendelkezők (1. populáció – Gadolíniumot nem halmozó hatású [Gd-negatív]; $n=9$) vagy a Gd-pozitív agyi léziókkal rendelkezők (2. populáció – Gadolíniumot halmozó hatású [Gd-pozitív]; $n=14$). A kiindulási állapotban a neurológiai funkcionális pontszám (NFS) 0 és 1 között mozgott a teljes populációban, a súlyos funkcionális fogyatéknosság (MFD) pedig 0 volt a teljes populációban.

A 2. populációból három beteg a 24. hét előtt abbahagyta a vizsgálatot, ezért kizárták őket az értékelhető csoportból, mivel nem tudták biztosítani a leállított betegség felméréséhez szükséges minimális adatokat. Ennek eredményeként az értékelhető csoport 20 betegből állt, köztük 9 beteg az 1. populációból és 11 beteg a 2. populációból.

A vizsgálat során a 23 beteg közül 14-en HSCT-t vagy génterápiát (GT) végeztek (1. populáció, $n=3$; 2. populáció, $n=11$).

A hatékonysági értékeléseket a 96. hétig vagy a HSCT előtti vizitig végezték, attól függően, hogy melyik történt előbb.

Az elsődleges hatásossági végpont a 96. héten vagy a HSCT előtti vizsgálaton klinikailag és radiológiaiilag leállított betegségben szenvedő betegek aránya volt, a természetes lefolyású 10%-os betegségstagnálási arány alapján. A klinikailag és radiológiaiilag leállított betegséget („leállított betegség”) előre meghatározott kritériumok alapján értékelték, amelyeket a következők mindegyikeként definiáltak:

- A neurológiai funkcionális pontszám (NFS) változása a kiindulási értékhez képest ≤ 5 pont;
- Súlyos funkcionális fogyatékoság (MFD) hiánya;
- MRI-n nem látható a lézió progressziója, beleértve:
 - Az 1. populációban nem alakult ki gadolíniumot halmozó (Gd+) lézió (Gadolínium intenzitási pontszám (GIS) pontszám = 0);
 - A perzisztáló Gd+ léziók eltűnése a 2. populációban, amelyet a GIS-pontszám 1-ről, 2-ről vagy 3-ról 0-ra történő változásaként definiálnak, ahol a perzisztáló Gd+ léziókat olyan léziókként definiálják, amelyek 2 egymást követő, egymástól legalább 6 hónap különbséggel végzett MRI-vizsgálaton jelen vannak;
 - Központilag értékelve, egyik populációban sem észleltek szignifikáns T2/FLAIR lézióknövekedését az előző MRI-hez képest.

A másodlagos végpontok közé tartozott az NFS tartós változása a kiindulási állapothoz képest; a Loes-pontszám változása a kiindulási állapothoz képest; és a GIS változása a kiindulási állapothoz képest.

A 96. héten, vagyis a HSCT előtti vizsgálaton a 20 értékelhető alany közül 7 (35%; 95%-os CI: 15,4, 100%) felelt meg a leállított betegség definíciójának, és az elsődleges végpont teljesült. Az elsődleges végpont részleteit az 1. populáció kohorszára vonatkozóan az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: MT-2-02 vizsgálat. Elsődleges végpont eredményei az 1. populáció kohorszában

Elsődleges végpont (96. hét vagy a HSCT előtti vizit)	n (%) (Értékelhető halmaz, n=9)	95%-os konfidenciaintervallum
Leállított betegség	6 (66,7%)	29,9% – 100%
A leállított betegség kritériumai:		
1 - NFS változás ≤ 5	9 (100%)	66,4% – 100%
2 – MFD-től mentes	9 (100%)	66,4% – 100%
3 – Lézióprogresszió hiánya	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3a - Gd negatív (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3b – Szignifikáns növekedés hiánya	7 (77,8%)	40,0% – 97,2%

Az NFS alapértékhez viszonyított tartós változását a neurológiai funkció 15 doménjének értékelésére használták; ezen domének közül 6 a legsúlyosabb tüneteket értékeli/pontozza, amelyeket MFD-ként foglalnak össze. Az 1. populációban a medián NFS 0 volt a kiinduláskor, és 0 maradt a 96. héten, illetve a HSCT előtti viziten. A vizsgálat során egyetlen betegnél sem következett be 1 pontnál nagyobb változás az NFS-ben, beleértve azokat is, akiknél a követés 96 héten túl folytatódott.

Minden alany mentes maradt a MFD-től, és egyetlen alany sem halt meg a leriglitzonnal végzett kezelés alatt, beleértve azokat is, akiket 96 héten túl követtek nyomon.

A Loes-pontszám kiindulási értékhez viszonyított változását a lézióterhelés időbeli növekedésének felmérésére használták. Az 1. populációban a medián Loes-pontszám 2,0 volt a kiinduláskor. Azoknál a betegeknél, akik a 96. hétig folytatták a kezelést, stabil maradt (medián változás a kiindulási értékhez képest: 0), míg a HSCT-n áteső betegeknél a medián változás 2 volt a HSCT előtti viziten.

A GIS kiindulási értékhez viszonyított változását a gadolíniumhalmozás (Gd-halmozás) változásainak értékelésére használták. Az 1. populációban 9 betegből 6 (66,7%) a 96. héten is GIS=0 értéken maradt. Annál a három betegnél, akiknél Gd-halmozó léziók alakultak ki, a GIS értéke 1 volt a HSCT előtti viziten.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben a leriglitzon – 163,93 mg-os szabad formájának egyszeri orális alkalmazását (valamint 91 µg szabad formájú, radioaktívan jelölt leriglitzon intravénás beadását) követően – gyorsan felszívódik, és 91,1%-os abszolút biohasznosulást mutat. A maximális plazmakoncentrációt az alkalmazás után 3 órával éri el. A plazmakoncentráció arányos növekedését figyelték meg a leriglitzon szabad formájának 27,32 mg és 245,9 mg közötti dózisainál. Az egyensúlyi állapot 4–5 napos alkalmazás után alakul ki. Az ismételt adagolás 1,7–1,8-as akkumulációs tényezőt eredményez.

Eloszlás

A leriglitzon 96,4%-ban kötődik az emberi plazmafehérjékhez, a vér-plazma arány 0,6. Az eloszlási térfogat 35,3 l. A leriglitzont az emberi önkéntesek cerebrospinális folyadékában (CSF) a 8. napon, 4 órával a 135 mg, illetve 270 mg leriglitzon-hidroklorid utolsó dózisának beadása után 188 ng/ml, illetve 332 ng/ml koncentrációban mutatták ki. Ez megközelítőleg a leriglitzon teljes plazmakoncentrációjának 2%-ának felel meg. Az M3 csak nagyon korlátozott mértékben jut át a vér-agy gáton.

Biotranszformáció

A leriglitzon májban metabolizálódik, főként a CYP2C8 és a CYP3A4 enzimeken keresztül.

Az M3 a leriglitzon fő metabolitja, amely az alkoholsoport dehidrogénezésével keletkezik. Emberi önkénteseknél a leriglitzon a plazmában lévő összes gyógyszerrel összefüggő anyag (2–24 óra) 60–65%-át, az M3 fő metabolit pedig 30–35%-át teszi ki. A leriglitzon és az M3 a P-glikoprotein és a BCRP szubsztrátjai.

Elimináció

Egyszeri [¹⁴C]-izotóppal jelölt 163,93 mg leriglitzon dózis beadását követően a radioaktivitás főként a vizelettel (77%), kisebb mértékben pedig a széklettel (24%) ürült ki. A vizeletben a leriglitzon túlnyomórészt oxidált metabolitok és glükuronid-konjugátumok formájában ürült, míg változatlan

leriglitzon és az M3 aktív metabolit csak nyomokban volt kimutatható. A székletben a leriglitzon főként szulfátkonjugált metabolit formájában ürült.

180 mg leriglitzon-hidroklorid egyszeri orális adagolása + 100 µg ¹⁴C-leriglitzon-hidroklorid intravénás adagolása után a széklettel történő epeürülés a teljes radioaktivitás becsült 21,3%-a, és csak kis mennyiségben van jelen változatlan ¹⁴C-leriglitzon vagy ¹⁴C-M3 formájában. A leriglitzon és az M3 eliminációs felezési ideje körülbelül 22 óra.

Az emberben mért clearance 0,976 l/óra.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre adatok.

Vesekárosodás

Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A biztonságossági farmakológiai és genotoxicitási hagyományos vizsgálatokon alapuló nem-klinikai adatok nem utalnak az emberre jelentett különleges veszélyre.

Az egereken legfeljebb 3 hónapig, patkányokon legfeljebb 6 hónapig és kutyákon legfeljebb 9 hónapig alkalmazott leriglitzonnal végzett ismételt dózisú toxikológiai megfigyelések a PPAR γ túlzott aktivációjára jellemzőek voltak. Nevezetesen, a vizsgálatok a vörösvértestszám (RBC) csökkenését, a szívtömeg növekedését, valamint fokozott zsírlerakódást és infiltrációt mutattak ki. Ezenkívül a patkányokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban egy nagy dózisú kezelésben részesült hím állatnál egy izolált szubkután malignus szarkómát találtak. A patkányokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban a vonatkozó NOAEL (megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint) mellett a szabad leriglitzon és M3 metabolitja kombinált szisztémás expozíciója hasonló volt a betegeknek várható expozícióhoz.

Karcinogenitás

A vizsgált mindkét fajban (patkány és egér) végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatok során nem mutattak ki karcinogén potenciált.

Egy 2 éves, leriglitzonnal kezelt Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) patkányokon végzett, karcinogenitási vizsgálatban nem figyeltek meg kezeléssel összefüggő neoplasztikus elváltozásokat. A gyermekeknél alkalmazott maximális vizsgált dózisoknál a számított biztonsági határok férfiaknál 0,63, nőknél 1,50 voltak, a nem kötött leriglitzon és az M3 kombinált expozíciója alapján.

Egy 2 éves, CD-1 (ICR) (CrI:CD1[ICR]) egereken végzett leriglitzon-karcinogenitási vizsgálatban nem figyeltek meg kezeléssel összefüggő daganatos elváltozásokat. A gyermekeknél alkalmazott maximális vizsgált dózisok mellett a számított biztonsági határok férfiaknál 37,5, nőknél 21,5 voltak, a nem kötött leriglitzon és az M3 kombinált expozíciója alapján.

Reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatok

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett embrionális és magzati fejlődési toxicitási vizsgálatok a magzati testtömeg csökkenését mutatták ki a maximális vizsgált dózisoknál (amelyek a nem kötött leriglitzon és az M3 kombinált expozíciója alapján a gyermekeknél alkalmazott megcélzott klinikai expozíció 3,07-szeresének feleltek meg patkányoknál, illetve 4,40-szeresének nyulaknál). Nem voltak teratogén hatások. A maximálisan vizsgált dózis mellett a női termékenységre és a korai embrionális

fejlődésre gyakorolt káros hatások az élő embriók csökkent számára (10,8 embrió a kontrollcsoport 14,3 embriójához képest) – a sárgatestek csökkent száma miatt –, valamint a beágyazódás előtti és utáni veszteség mértékének növekedésére korlátozódtak. Ezen hatások biztonsági sávjait a gyermekeknél alkalmazott klinikai célexpozíció 2,7-szeresére becsülték, a szabad leriglitazon és metabolitjának, az M3-nak a kombinált szisztémás expozíciója alapján. Egyik vizsgált dózisonál sem figyeltek meg a hím termékenységre gyakorolt káros hatásokat, illetve a hímek által közvetített hatásokat a korai embrionális fejlődésre.

Fiatalkori toxicitás

Egy juvenilis patkányokon végzett vizsgálatban, amelyben a patkányok a 22. életnaptól 91 napos korukig kapták a kezelést (ami emberben a 2 éves kortól a felnőttkorig terjedő időszaknak felel meg), a megfigyelt toxikológiai hatások – a csont ásványianyag-sűrűségére gyakorolt enyhe hatások kivételével – hasonlóak voltak a felnőtt patkányoknál észleltekhöz (NOAEL: 25 mg/kg/nap, ami a gyermekeknél célzott expozíció 2,19-szeresének felel meg a szabad leriglitazon és metabolitja, az M3 kombinált szisztémás expozíciója alapján). Ennél a hatásonál nincs biztonsági ráhagyás. Klinikai jelentősége nem zárható ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szorbit (E 420)
mikrokristályos cellulóz (E 460)
kroszkarmellóz-nátrium (E 466)
nátrium-szacharin (E 954)
nátrium-benzoát (E 211)
nátrium-citrát (E 331)
citromsav-monohidrát (E 330)
eperaroma
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Első felbontás után

Legfeljebb 66 napig, 25 °C alatt tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 ml-es, III. hidrolitikai osztályú, borostyánszínű üvegben, fehér, gyermekbiztos polietilén kupakkal lezárva, egy 12 ml-es, 0,5 ml-es beosztású polietilén szájfecskendő mellékelésével.

1 üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelés

A készítményhez egy 12 ml-es szájfecskendő tartozik, amely a felírt dózis pontos kimérésére szolgál. Javasolt, hogy az egészségügyi szakember tájékoztassa a beteget vagy a gondozót a fecskendő használatáról, a megfelelő térfogat beadásának biztosítása érdekében.

Minden adagolás előtt az üveget körülbelül 30 másodpercig jól fel kell rázni.

Az üveget vízszintes, stabil felületre kell helyezni, és a kupakot el kell távolítani. A csomagban található, szájon át történő adagolásra szolgáló fecskendőt az üvegbe kell helyezni, és az előírt dózis felvételére kell használni. A fecskendő tartalmát ezt követően közvetlenül a beteg szájába kell beadni.

Miután a beteg bevette a napi dózist, az üveget le kell zárni, az adagolófecskendőt tiszta vízzel el kell mosni, és papírtörülővel meg kell szárítani. Az üveget és az adagolófecskendőt ezt követően az eredeti csomagolásban kell tárolni a fénytől való védelem érdekében.

A megsemmisítésre vonatkozó óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2060/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség [internetes honlapján](https://www.ema.europa.eu) (<https://www.ema.europa.eu>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd az I. mellékletet: A készítmény jellemzőinek összefoglalása, 4.2. szakasz).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): a folyadékretenció súlyos következményeinek – beleértve az ödémát is –	Éves jelentések (évenkénti)

előfordulásának, valamint a lerigitazon hosszú távú biztonságosságának – ideértve a csontbiztonságot is – további jellemzése érdekében a 2–12 éves, adrenoleukodisztrófiában (ALD) szenvedő, agyi MR-vizsgálaton gadolíniumot nem halmozó (Gd-negatív) léziókkal és 0 vagy 1 neurológiai funkcionális pontszámmal (NFS) rendelkező fiúbetegek körében, a MAH köteles elvégezni és benyújtani az MT-4-01 vizsgálat eredményeit.	újrértékelés l)
A lerigitazon hatásosságának további jellemzése érdekében a 2–12 éves, adrenoleukodisztrófiában (ALD) szenvedő, agyi MR-vizsgálaton gadolíniumot nem halmozó (Gd-negatív) léziókkal és 0 vagy 1 neurológiai funkcionális pontszámmal (NFS) rendelkező fiúbetegek körében a MAH köteles lefolytatni és benyújtani egy több országra kiterjedő, multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálat eredményeit, amely betegregiszterből származó adatokon alapul, és a lerigitazon hosszú távú, valós életbeli hatásossági adatainak gyűjtésére szolgál, egyeztetett protokoll szerint.	Évente (évenkénti újrértékelés l)
A lerigitazon biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a 2–12 éves, adrenoleukodisztrófiában (ALD) szenvedő, agyi MR-vizsgálaton gadolíniumot nem halmozó (Gd-negatív) léziókkal és 0 vagy 1 neurológiai funkcionális pontszámmal (NFS) rendelkező fiúbetegek kezelésében a MAH köteles évente frissítést szolgáltatni minden új információról, amely a lerigitazon biztonságosságára és hatásosságára vonatkozik.	Évente (évenkénti újrértékelés l)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nezglyal 13,7 mg/ml belsőleges szuszpenzió
leriglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

13,7 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) milliliterenként.
1370 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) üvegenként (100 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitolt (E 420), nátriumot és nátrium-benzoátot (E 211) is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
1 db 100 ml-es üveg
1 db 12 ml-es orális adagolófecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt 30 másodpercig jól rázza fel.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Első felbontás után: Legfeljebb 66 napig, 25 °C alatt tárolva.

Első felbontás dátuma: ____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2060/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nezglyal

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**ÜVEG CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nezglyal 13,7 mg/ml belsőleges szuszpenzió
leriglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

13,7 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) milliliterenként.
1370 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) üvegenként (100 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

E 211-et, E 420-at és nátriumot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió.
100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt 30 másodpercig jól rázza fel.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Első felbontás után: Legfeljebb 66 napig, 25 °C alatt tárolva.
Első felbontás dátuma: ____ / ____ / ____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2060/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nezglyal

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Nezglyal 13,7 mg/ml belsőleges szuszpenzió leriglitazon

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások bejelentésével kapcsolatos tudnivalókat lásd a 4. szakasz végén.

Mielőtt elkezdi gyermekének adni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön és gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermeke számára írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Nezglyal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nezglyal alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Nezglyalt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nezglyalt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nezglyal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nezglyal hatóanyaga a leriglitazon. A peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ) agonistákként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Nezglyal egy ritka agyi betegség, az agyi adrenoleukodisztrófia (cALD) kezelésére szolgál.

A Nezglyal 2 és 12 év közötti, cALD-ben szenvedő fiúknál alkalmazandó, akiknél az agyi elváltozások nem utalnak a vér-agy gát károsodására; ezeket „Gd-negatív” elváltozásoknak nevezik (ezek a területek nem veszik fel a gadolínium nevű kontrasztanyagot, ezért a mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálaton [MRI] nem világosodnak ki), és akiknél nincsenek vagy csak enyhe klinikai tünetek jelentkeznek (vagyis a neurológiai funkcionális pontszámuk [NFS] 0 vagy 1).

Az agyi adrenoleukodisztrófia (cALD) az adrenoleukodisztrófia nevű örökletes betegség egyik formája, amelynek során a „nagyon hosszú láncú zsírsavak” néven ismert zsíros anyagok felhalmozódnak a szervezet különböző szöveteiben, főként az agyban, a gerincvelőben és a mellékvesékben (a vesék felett elhelyezkedő két mirigyben). A cALD esetében ezeknek az anyagoknak az agyban történő felhalmozódása gyulladást és a védőburok (mielin) károsodását okozza, amely szigeteli az idegsejteket és elősegíti azok jelátvitelét. Ez agyi elváltozásokhoz vezet.

Az ALD-ben szenvedőknél gyermekkorban kialakulhat cALD. Gd-negatív léziók is kialakulhatnak, amelyekhez nem társulnak klinikai tünetek, vagy csak enyhe klinikai tünetekkel járnak. Ezek a léziók tovább súlyosbodhatnak, ami életveszélyes lehet.

A Nezglyal hatóanyaga, a leriglitazon úgy fejti ki hatását, hogy a szervezetben egy PPAR γ -receptorként ismert célmolekulához kötődik és azt aktiválja. A PPAR γ -receptorok szerepet játszanak a

mitokondriumok (a sejtekben az energiatermelésért felelős struktúrák) működésének szabályozásában, valamint abban, hogy a sejtek hogyan reagálnak az oxidatív stresszre (a szabad gyökök néven ismert, toxikus oxigéntartalmú molekulák által okozott károsodásra) és a gyulladásra. A leriglitzon a gyulladás csökkentésével, a mitokondriumok működésének javításával és a szabad gyökök által okozott károsodás elleni védelemmel védi az idegsejteket a cALD által okozott károsodástól.

2. Tudnivalók a Nezglyal alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Nezglyalt

- ha gyermeke allergiás a leriglitzonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermeke allergiás a „tiazolidindionok” nevű gyógyszercsoportra, például a pioglitazonra (amelyet a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők vércukorszintjének csökkentésére alkalmaznak).
- ha gyermekének szívelégtelensége van vagy volt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nezglyal gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

- A Nezglyal-kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokról gyakrabban számoltak be a kezelés első hat hónapja alatt. Különösen a testsúlygyarapodásról és a vízviisszatartásról, amely ödémához vezet, olyan tünetekkel, mint a lábak, a lábfejek vagy a bokák duzzanata. Gyermeke orvosa figyelemmel kíséri ezt, és gyermeke Nezglyal-kezelését leállíthatják, ha súlyos ödéma vagy szívelégtelenség tünetei jelentkeznek.
- Egyes vízviisszatartást tapasztaló betegeknél szívelégtelenség alakulhat ki. A lehető leghamarabb tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke szívelégtelenség tüneteit tapasztalja, például szokatlan légszomjat, a lábak, a lábfejek vagy a bokák fokozott duzzanatát az orvos által elrendelt intézkedések ellenére, hasi diszkomfortérzést vagy hasi duzzanatot, fekvő helyzetben jelentkező légszomj miatti alvási nehézséget, mellkasi fájdalmat, szívdobogásérzést vagy gyakori, száraz, szaggató köhögést.
- A Nezglyal-kezelést legalább 5 nappal a gyermek hematopoetikus őssejt-transzplantációja során alkalmazott kondicionáló gyógyszerek megkezdése előtt le kell állítani, eme eljárás során a beteg csontvelőjét megtisztítják a sejtektől, majd őssejtekkel pótolják, hogy új csontvelő alakulhasson ki.
- Ha a gyermeke májkárosodásban szenved, gyermek kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy ez a gyógyszer alkalmas-e a gyermek számára, és esetleg szoros megfigyelés alatt tartja a gyermeket.
- Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha vért észlel a gyermeke vizeletében, vagy fájdalmas vagy nehéz vizelést tapasztal a kezelés alatt. Mielőtt gyermeke elkezdi alkalmazni a Nezglyalt, vérvizsgálatot fognak végezni a májfunkció ellenőrzésére. Ez az ellenőrzés rendszeres időközönként megismételhető. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke májbetegség tüneteit tapasztalja, például megmagyarázhatatlan hányingert, hányást vagy hasi fájdalmat, fogyást, sötét vizeletet vagy a bőr sárgulását (sárgaság).
- Ha a gyermekének csonttritkulása van, vagy fennáll a csonttörés kockázata, beszéljen a gyermek orvosával. Az azonos csoportba tartozó gyógyszereket a csonttörések fokozott kockázatával hozták összefüggésbe. Nem ismert, hogy a Nezglyal befolyásolhatja-e a csontfejlődést vagy a csontok erősségét gyermekeknél. Az orvos a kezelés alatt figyelemmel kíséri gyermeke növekedését és csontjainak egészségét.
- A Nezglyalt tilos vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazni, mivel ez növelheti az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kockázatát. Ha gyermeke 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenved, és bármilyen cukorbetegség elleni gyógyszert szed, a gyermek kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy ez a gyógyszer alkalmas-e az gyermeke számára, és esetleg szoros megfigyelés alatt tartja a gyermeket.
- Ha gyermekének egy olyan szembetegsége van, amely a szem hátsó részének duzzanatával jár (makula ödéma), orvosa szemvizsgálatra utalhatja a gyermeket, és eldöntheti, hogy folytatni kell-e a kezelést.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

Ezt a gyógyszert nem szabad 2 év alatti gyermekeknek adni, mivel ebben a korcsoportban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Nezglyal

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát a gyermek jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A következő gyógyszerek növelhetik a Nezglyal mellékhatásainak kockázatát:

- gemfibrozil (magas koleszterinszint kezelésére használják)
- itakonazol (gombás fertőzések kezelésére használják)
- klaritromicin (bakteriális fertőzések kezelésére használják)
- metformin (cukorbetegség kezelésére használják) vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, mint például az inzulin, a gliklazid, a glimepirid vagy a glibenklamid.

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Nezglyal hatásosságát:

- karbamazepin (bizonyos típusú görcsrohamok kezelésére használják epilepsziában, trigeminális neuralgiában szenvedő betegeknél, illetve bipoláris zavarban szenvedőknél mánia kezelésére használják)
- rifampicin (bizonyos bakteriális fertőzések, többek között a tuberkulózis kezelésére használják)
- fenitoin (epilepszia kezelésére használják)
- fenobarbitál (epilepszia kezelésére használják)

A következő gyógyszerek szedése a Nezglyal-lal együtt különleges ellenőrzést igényelhet:

- rozuvasztatin (magas koleszterinszint kezelésére használják)
- metotrexát (bizonyos gyulladásos betegségek és egyes daganatos megbetegedések kezelésére használják)
- szulfaszalazin (gyulladásos bélbetegségek kezelésére használják)

Gyermeke kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezek a gyógyszerek szedhetők-e együtt, és esetleg szorosabban fogja ellenőrizni gyermeke állapotát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha gyermeke látását befolyásoló mellékhatásokat tapasztal, ne kerékpározzon és ne kezeljen gépeket, amíg a látása vissza nem tér a normális szintre (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).

A Nezglyal szorbitot, nátriumot és nátrium-benzoátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 8000 mg szorbitot tartalmaz 100 ml-enként, ami megfelel 80 mg/ml-nek. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevinné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer 200 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 100 ml-enként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,10%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 100 mg nátrium-benzoátot tartalmaz 100 ml-enként, ami megfelel 1 mg/ml-nek.

3. Hogyan kell szedni a Nezglyalt?

A gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja gyermekének. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát.

A gyógyszerrel történő kezelést olyan orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie, aki jártas az idegsejtek rendellenes működését okozó betegségek kezelésében.

A Nezglyal szuszpenzió formájában kapható, amelyet naponta egyszer szájon át kell bevenni.

Az ajánlott napi adagot a gyermek orvosa számítja ki a gyermek életkora, testsúlya és magassága alapján. A gyermeknek rendszeres orvosi vizsgálatokra kell járnia, hogy a növekedése során is megkaphassa a megfelelő adagot.

A Nezglyalt minden nap ugyanabban az időben adja be gyermekének, lehetőleg reggeli után.

Gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, hogyan kell kimérni a megfelelő adagot. A Nezglyal-hoz mellékelt adagoló fecskendőt használja az Ön vagy gyermeke napi adagjának kiméréséhez.

Használati utasítások

- Minden adag bevétel előtt alaposan rázza fel az üveget körülbelül 30 másodpercig.
- Helyezze az üveget vízszintes, stabil felületre, és vegye le a kupakot.
- Helyezze a csomagolásban található fecskendőt az üvegbe, és szívja fel az ajánlott napi adagot.
- juttassa a gyermek szájába az adagolófecskendő tartalmát, és ügyeljen rá, hogy lenyelje azt a gyermek.
- Miután beadta a gyermeknek a napi adagot, zárja le az üveget. Mossa el az adagolófecskendőt tiszta vízzel, és szárítsa meg papírtörülővel. Helyezze vissza az üveget és az adagolófecskendőt az eredeti csomagolásába a fénytől való védelem érdekében.

Ha gyermekének az előírtnál több Nezglyalt adott be

Ha véletlenül túl sok gyógyszert adott be a gyermekének, vagy ha valaki más vagy egy másik gyermek vette be ezt a gyógyszert, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez, és vigye magával ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni gyermekének a Nezglyalt

Ha a gyermeke kihagy egy adagot, folytassa a következő adaggal a szokásos módon. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a gyermek idő előtt abbahagyja a Nezglyal szedését

A Nezglyalt minden nap be kell venni a megfelelő hatás eléréséhez. A kezelés abbahagyása előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermek kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás gyakoribb a kezelés kezdetén, és gyermekorvosi ellenőrzést igényelhet.

A következő mellékhatásokat jelentették Nezglyallal kezelt gyermekeknél:

Nagyon gyakori (10-ből legalább 1 beteget érinthet)

- Folyadékretenció okozta duzzanat, beleértve a gyermek alsó lábszárának, arcának és/vagy a szemhéjak duzzanatát (ödéma)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Változások a vérvizsgálatok eredményeiben, például:
 - Vörösvérsejtszám alacsony szintje (vérszegénység)
 - A különböző típusú fehérvérsejtek szokatlan egyensúlya
 - A vér alvadása lassabb (megnövekedett nemzetközi normalizált arány [INR])
 - Alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
 - Alacsony limfocitaszám (a fehérvérsejtek egyik típusa) (limfopénia)
 - Alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik típusa) (neutropénia)
 - A protrombin (a vér alvadásához szükséges egyik fehérje) szintjének emelkedése
 - A szívhez kapcsolódó laboratóriumi marker szintjének emelkedése (agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormon, NT-proBNP)
- Fokozott étvágy
- Testsúlygyarapodás
- Fejfájás
- Éjszakai verejtékezés

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy sebészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nezglyalt tárolni?

Ez a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Első felbontás után: Legfeljebb 66 napig használható fel 25 °C alatt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a gyermeke már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nezglyal?

A hatóanyag a leriglitazon (hidroklorid formájában).

13,7 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) milliliterenként.

1370 mg leriglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában) üvegenként (100 ml).

Egyéb összetevők: szorbitol (E 420), mikrokristályos cellulóz (E 460i), karmellóz-nátrium (E 466), nátrium-szacharin (E 954), nátrium-benzoát (E 211), nátrium-citrát (E 331), citromsav-monohidrát (E 330), eperaroma és tisztított víz (lásd még a 2. pontot: „A Nezglyal szorbitot, nátriumot és nátrium-benzoátot tartalmaz”).

Milyen a Nezglyal külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Nezglyal homogén, fehér belsőleges szuszpenzió.

100 ml-es, III. hidrolitikai osztályú, borostyánszínű üvegben, fehér, gyermekbiztos polietilén kupakkal lezárva, egy 12 ml-es, 0,5 ml-es beosztású polietilén szájfecskendő mellékelésével.

1 üveget tartalmazó kiszereles.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgium

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

Litvánia

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

Bulgária

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

Luxemburg

Neuraxpharm France
Tel.: +32 474 62 24 24

Csehország

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Németország

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Hollandia

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

Észtország

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

Norvégia

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

Görögország

Brain Therapeutics IKE
Tel.: +302109931458

Österreich

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

Spanyolország

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

Lengyelország

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

Franciaország

Portugália

Neuraxpharm France
Tel.: +33 1.53.63.42.90

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

Horvátország

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

Románia

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

Írország

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel.: +353 1 428 7777

Szlovénia

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

Izland

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

Szlovákia

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

Olaszország

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

Suomi/Finnország

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

Ciprus

Brain Therapeutics IKE
Tel.: +302109931458

Svédország

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

Lettország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. A honlapon ritka betegségekkel és kezelésükkel foglalkozó egyéb weboldalakra mutató hivatkozások is találhatók.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL ÉS
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.