

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nezglyal 13,7 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 13,7 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).
Eitt glas (100 ml) inniheldur 1.370 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 80 mg af sorbitóli (E 420).
Hver ml inniheldur 2 mg af natríum.
Hver ml inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E 211).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Hvít, einsleit mixtúra.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nezglyal er ætlað til meðferðar við nýril- og hvítfyllukyrkingi í heila (cALD) hjá körlum með nýril- og hvítfyllukyrking (ALD) á aldrinum 2-12 ára, með meinsemdir sem hlaða ekki upp gadólíníum (Gd) (þ.e. Gd neikvæðar) samkvæmt segulómun á heila (MRI), með taugafræðilegt virknistig (NFS) 0 eða 1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð taugahrönnunarsjúkdóma skal hefja meðferð með Nezglyal og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Nezglyal er gefið einu sinni á dag. Ráðlagðir skammtar fara eftir hæð og líkamsþyngd eins og sýnt er hér að neðan í töflu 1 (börn 2 til 5 ára) og töflu 2 (börn 6 til 12 ára).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar í ml fyrir börn á aldrinum 2 til 5 ára

	Líkamsþyngd (kg)						
Hæð (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

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar í ml fyrir börn á aldrinum 6 til 12 ára

	Líkamsþyngd (kg)						
Hæð (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

Skammtabreytingar fyrir börn

Mælt er með því að fylgjast með vexti barna á 6 mánaða fresti til að aðlaga skammtinn, með vöktun á hæð og þyngd.

Skammtabreytingar vegna breytinga á lifrarstarfsemi

Fyrir upphaf meðferðar og meðan á meðferð stendur skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til hækkunar lifrarensíma, með skammtaaðlögun í samræmi við ráðleggingar í töflu 3. Gera skal viðeigandi próf á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum, bæði fyrir upphaf meðferðar og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Tafla 3: Ráðleggingar um stöðvun skammta Nezgylal

Aukaverkun	Alvarleiki	Ráðlagðar skammtabreytingar
Hækkun lifrarensíma (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Alanín amínótransferasi (ALAT) > 3,0-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN) staðfest í 2 mælingum. Seinni mælingin skal fara fram innan 3 til 5 daga eftir að fyrsta hækkaða niðurstaðan kemur fram.	Gera skal hlé á meðferð við fyrstu mælingu á verulegri hækkun þar til gildi eru orðin eðlileg aftur. Eftir að gildi eru orðin eðlileg aftur skal íhuga að hefja meðferð á ný og halda áfram eftirliti með lifrarensímum. Ef hækkun lifrarensíma kemur aftur skal endurtaka meðferðina eins og að framan greinir.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist skal ráðleggja sjúklingum að taka ekki tvöfaldan skammt og taka næsta skammt samkvæmt fyrirráðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skerðing á starfsemi lifrar

Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með skerta lifrarstarfsemi; því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá þessum sjúklingum. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkunarhópar A, B eða C) (sjá kafla 4.4).

Skerðing á starfsemi nýrna

Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi. Útskilnaður um nýru gegnir litlu hlutverki í óbreyttri úthreinsun leriglitazóns og ólíklegt er að klínískt marktæk uppsöfnun leriglitazóns eða virks umbrotsefnis M3 komi fram hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) = 60-89 ml/mín.).

Þó er ekki mælt með notkun hjá sjúklingum með í meðallagi til verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín.).

Börn (< 2 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Nezglyal hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Mixtúran er gefin einu sinni á dag, helst eftir morgunmat á sama tíma á hverjum degi. Hrista skal glasið vel í um það bil 30 sekúndur fyrir hvern skammt.

Gefa skal mixtúruna með meðfylgjandi kvarðaðri munngjafarsprautu til að mæla rétt rúmmál af mixtúru sem samsvarar ávísuðum skammti fyrir sjúklinginn.

Sjá frekari leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnaða sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir thíasólídíndíónum.

Hjartabilun eða saga um hjartabilun (NYHA stig I til IV) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bjúgur/vökvasöfnun og hjartabilun

Tilvik bjúgs voru mjög algeng hjá börnum (sjá kafla 4.8). Börnin fengu yfirleitt bjúg í andlit eða í kringum augu.

Bjúgur getur komið fram innan 4 vikna frá meðferð og meirihluti sjúklinga finnur fyrir honum innan 24 vikna. Þvagræsilyf eru ekki ráðlögð til meðferðar við bjúg þar sem þau geta raskað jafnvægi blóðsalta hjá sjúklingum sem fá hormónauppbótarmeðferð með barksterum vegna nýrnahettuskerðingar sem tengist nýril- og hvítfyllukyrkingi.

Bjúgur nær ekki stöðugu ástandi eða gengur til baka við skammtalækkanir. Ef bjúgur er viðvarandi eða verulegur má íhuga að draga úr meðferð ef bjúgurinn þolist ekki. Upplýsa skal sjúklinga um að búast megi við bjúg í útlimum eða andliti.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun leriglitzóns hjá sjúklingum með hjartabilun eða sögu um hjartasjúkdóma og sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjartabilun (sjá kafla 5.1). Ekki má nota leriglitzón hjá sjúklingum með hjartabilun eða sögu um hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.3).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna vökvæsöfnunar (mælt er með mati á hóstarbláæðaprýstingi og skoðun á lifrarstækkun eftir að meðferð hefst) og hjartabilun (NYHA stig I til IV) eða þyngdaraukningu sem tengist vökvæsöfnun; sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjartabilun (NYHA stig I til IV) t.d. háþrýsting, kransæðasjúkdóm, lokusjúkdóm, fjölskyldusögu (sjá kafla 4.8).

Hætta skal notkun leriglitzóns ef klínískt marktæk versnun á hjartaástandi kemur fram.

Sjúklingar sem gangast undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu (HSCT)

Meðferð með leriglitzóni verður að hætta að minnsta kosti fimm dögum fyrir upphaf HSCT aðgerða, sem skilgreint er sem dagur fyrstu gjafar mergfrumueyðandi undirbúningslyfja. Meðferðarlæknir á að staðfesta tímasetningu stöðvunar meðferðar út frá fyrirhugaðri undirbúningsmeðferð.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Mæla skal lifrarensím hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með hækkuð grunngildi lifrarensíma (aspartat-aminótransferasi (ASAT) eða ALAT > 2-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN)), heildarbilirúbín > 1,5-föld ULN (nema vegna Gilberts-heilkennis) eða önnur merki um lifrarsjúkdóm.

Eftir að meðferð hefst er mælt með reglulegu eftirliti með lifrarensímum; ársfjórðungslega fyrstu 6 mánuðina og síðan á 6 mánaða fresti. Ef ALAT-gildi hækka yfir 3-föld ULN meðan á meðferð stendur, skal endurmeta gildi lifrarensíma innan 3 til 5 daga eftir fyrstu hækkunina á niðurstöðum. Ef ALAT-gildi eru enn > 3-föld ULN, skal hætta meðferð. Hefja má meðferð á ný eftir að gildi eru orðin eðlileg aftur með áframhaldandi eftirliti með lifrarensímum (sjá kafla 4.2).

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning er mjög algeng hjá börnum meðan á meðferð með leriglitzóni stendur (sjá kafla 4.8).

Langtímaöryggi hjá börnum

Takmörkuð reynsla er af notkun leriglitzóns hjá börnum. Langtímaöryggisupplýsingar hjá þessum hópi eru ekki tiltækar. Hugsanleg áhrif leriglitzóns á beinþéttni og vöxt hjá börnum eru óþekkt. Við meðferð barna skal íhuga viðeigandi klínískt eftirlit.

Þvagblöðrukrabbamein

Greint hefur verið frá aukinni hættu á þvagblöðrukrabbameini við notkun pioglitzóns við meðferð sykursýki af tegund II. Engin illkynja æxli í þvagblöðru voru tilkynnt við notkun leriglitzóns, en langtímaöryggisupplýsingar eru takmarkaðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust til læknis ef bersæ blóðmiga eða önnur einkenni eins og þvaglátstregða eða bráð þvaglát koma fram meðan á meðferð stendur.

Hætta á beinbrotum

Þó að beinbrot hafi ekki verið tilkynnt með leriglítazóni í klínískum rannsóknum til þessa, eru beinbrot þekkt áhrif PPAR γ -örva (proliferator-activated receptor gamma) vegna áhrifa á beinefnaskipti. Fylgjast skal með sjúklingum í aukinni hættu á beinbrotum á viðeigandi hátt.

Sykursýki af tegund I og tegund II

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund I eða II. Ekki skal nota leriglítazón hjá sjúklingum sem eru á blóðsykurslækkandi meðferð vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun. Hjá sjúklingum með sykursýki hefur notkun thíasólídínadíóna verið tengd við tilkynningar um nýjan eða versnandi sjónudepilsbjúg vegna sykursýki, oft samhliða minnkaðri sjónskerpu og bjúg í útlimum. Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir möguleikanum á sjónudepilsbjúg ef sjúklingar tilkynna um sjóntruflanir; íhuga skal tilvísun til augnlæknis.

Hjálparefni með þekkta verkun

Sorbitól (E 420)

Lyfið inniheldur 8.000 mg af sorbitóli í hverjum 100 ml sem jafngildir 80 mg/ml.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Natríum

Lyfið inniheldur 2 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,10% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Natríumbensóat (E 211)

Lyfið inniheldur 100 mg af natríumbensóati í hverjum 100 ml sem jafngildir 1 mg/ml.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem hafa áhrif á leriglítazón

Engar klínískar rannsóknir á milliverkunum lyfja hafa verið gerðar með leriglítazóni til þessa.

Leriglítazón umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cytókróms P450 (CYP2C8 og CYP3A4) og það er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

CYP2C8 og CYP3A hemlar

Samhliða notkun leriglítazóns með öflugum og miðlungi öflugum CYP2C8 hemlum (t.d. gemfibrozil) eða öflugum og miðlungi öflugum CYP3A hemlum (t.d. itraconazoli, ketoconazoli, claritromycini, ritonaviri, verapamili) er ekki ráðlögð. Sérstakrar varúðar skal gæta þegar hemlar bæði CYP2C8 og 3A4 eru gefnir samtímis leriglítazóni.

CYP2C8 og CYP3A virkjar

Samhliða notkun leriglítazóns með CYP2C8 og/eða CYP3A virkjum (t.d. karbamazepíni, rifampicíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli) er ekki ráðlögð.

Milliverkanir við flutningsprótein

Ekki er búist við að samhliða gjöf leriglítazóns með P-gp eða BCRP-hemlum hafi áhrif á frásog leriglítazóns, þar sem heildaraðgengi eftir inntöku er hátt. Ekki er búist við að P-gp og BCRP-hemlar valdi marktækri aukningu leriglítazóns í heilanum.

Áhrif leriglítazóns á önnur lyf

Milliverkanir við flutningsprótein

Möguleiki á hömlun á BCRP í þörmum er óþekktur. Samhliða notkun lyfja sem eru hvarfefni þessara flutningspróteina (þar á meðal en ekki takmarkað við lapatiníb, metótrexat, rósuvastatín, tópotekan, súlfasalazín) getur aukið plasmabéttni þeirra og skal taka með varúð.

Milliverkanir við blóðsykurslækkandi lyf

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum sykursýkislyfja við leriglítazón til þessa. Leriglítazón eykur insúlínnaemi og því getur samhliða notkun með blóðsykurslækkandi meðferðum (t.d. metformíni, insúlíni, glýklazíði, glímepíríði eða glíbenklamíði) aukið hættuna á blóðsykurslækkun.

Ekki má nota leriglítazón hjá sjúklingum sem fá blóðsykurslækkandi lyf. Ef samhliða notkun er talin óhjákvæmileg verður að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um blóðsykurslækkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Á ekki við.

Brjóstagjöf

Á ekki við.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif leriglítazóns á frjósemi hjá mönnum. Hjá rottum voru engin áhrif á frjósemi karlkyns rotta; þó komu fram áhrif á frjósemi (færri lifandi fósturvísar) kvenkyns rotta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nezglyal hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukin táraseyting sem og bjúgur/proti í augnloki sem getur valdið sjóntruflunum getur komið fram eftir gjöf leriglítazóns (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggisupplýsingar um leriglítazón byggjast á klínískum rannsóknum og frekari klínískri reynslu hjá börnum með nýril- og hvítfyllukyrking.

Hjá börnum (2 til 12 ára) voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð með leriglítazóni þyngdaraukning (8,7%), augnlokabjúgur (8,7%), hvítfrumnafæð (8,7%) og daufkýrningafæð (8,7%) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Mat var lagt á öryggi leriglítazóns hjá börnum með nýril- og hvítfyllukyrking í opinni II. stigs rannsókn, MT-2-02, með 23 sjúklingum á aldrinum 2 til 12 ára. Meðalmeðferðartími (staðalfrávik) var 76,2 (48,91) vikur og miðgildið var 57,9 (lágmark, hámark 5,4; 192,1) (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir hjá börnum (2 til 12 ára) eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkunarkerfi eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni, byggt á eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp

fyrst.

Tafla 4: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Blóð og eitlar	Blóðleysi Deilitalning hvítkorna afbrigðileg Alþjóðlegt staðlað hlutfall hækkað Hvítfrumnafæð Eitilfrumnafæð Daufkyrningafæð Hækkað prótrombínigildi	Algengar
Efnaskipti og næring	Þyngdaraukning Aukin matarlyst	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
Hjarta	Aukning á N-enda próhormón natríumræsandi peptíði í heila (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide)	Algengar
Húð og undirhúð	Nætursviti	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur*	Mjög algengar

*Bjúgur felur í sér bjúg í útlimum, þrota í andliti og bjúg í augnlokum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi

Greint hefur verið frá blóðleysi (þar með talið blóðleysi og blóðleysi vegna járnskorts) hjá sjúklingum sem fengu leriglitazón í rannsóknarstofufrófum (4,3% hjá börnum (2 til 12 ára)). Hjá sumum sjúklingum voru rannsóknarniðurstöður í samræmi við stækkun á blóðfrumum (t.d. aukið meðalfrumurými eða minnkaða meðalblóðrauðapéttni frumna). Flest tilvik voru tilkynnt innan fyrstu 48 vikna frá upphafi meðferðar. Þessi tilvik voru væg og einkennalaus.

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning hefur verið tilkynnt hjá 8,7% hjá börnum (2 til 12 ára). Flest tilvik voru tilkynnt innan fyrstu 24 vikna frá upphafi meðferðar og voru væg að alvarleika.

Bjúgur og augnlokabjúgur

Bjúgur (þar með talið bjúgur og augnlokabjúgur) hefur verið tilkynntur hjá sjúklingum sem fengu leriglitazón (17,4% sjúklinga voru börn (2 til 12 ára)). Flest tilvik aukaverkana voru tilkynnt innan fyrstu 24 vikna frá upphafi meðferðar og voru öll væg að alvarleika hjá börnum.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun leriglitazóns hjá sjúklingum yngri en tveggja ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun er mælt með að fylgjast með sjúklingnum með hjartalínuriti, mælingum á glúkósa og blóðþrýstingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX23

Verkunarháttur

Leriglitzón er sértækur PPAR γ -örvi (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Leriglitzón minnkar taugabólgu með því að hindra NF- κ B-miðlaða bólguboðleiðni, vernda taugafrumur og stjörnufrumur og draga úr virkjun örtróða í *in vitro* líkönum nýril- og hvítfyllukyrkinga í heila. Það minnkar einnig oxunarálág og eflir starfsemi hvatbera í taugafrumugerðum. Leriglitzón minnkar viðloðun einkjörnunga við æðabelsfrumur í *in vitro* líkönum tengdum blóð-heila þröskuldi. Í *in vivo* líkani af taugabólgu sem tengist nýril- og hvítfyllukyrkingi í heila, olli leriglitzón skammtaháðri minnkun á klínískum einkennum. Sýnt hefur verið fram á verndandi og endurmyndandi áhrif á mýlingu í bæði *in vitro* og *in vivo* líkönum.

Verkun

Mat var lagt á verkun leriglitzóns í tilgreindum hópi í opinni rannsókn á drengjum með nýril- og hvítfyllukyrkingi í heila (MT-2-02; N=23).

Rannsókn MT-2-02

Rannsókn MT-2-02 var opin rannsókn á drengjum á aldrinum 2 til 12 ára með nýril- og hvítfyllukyrkingi í heila til að meta áhrif leriglitzóns (13,7 mg/ml) á sjúkdómsframvindu fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma. Leriglitzón var gefið einu sinni á dag til inntöku, upphafsskammtar voru skilgreindir út frá aldri og þyngd og síðan aðlagðir eftir lyfjahvarfafræðilegum niðurstöðum til að ná markútsetningu (170 mÍkróg·klst./ml). Meðferð var haldið áfram fram að viku 96, nema hætt væri fyrr vegna ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma. Alls voru 23 sjúklingar skráðir í rannsóknina, með eftirfarandi aldursdreifingu: 7 sjúklingar á aldrinum 2 til 5 ára og 16 sjúklingar á aldrinum 6 til 12 ára. Meðalaldur sjúklinganna 23 var 7,7 ár (staðalfrávik 2,93); grunnlínubreytur eru sýndar í töflunum hér að neðan. Sjúklingum var skipt í tvo hópa við upphaf rannsókna: þeir sem voru með Gd-neikvæðar heilameinsemdir (hópur 1 – sem hlaða ekki upp gadólíníum [Gd-neikvæðar]; $n=9$) eða þeir sem voru með Gd-jákvæðar heilameinsemdir (hópur 2 – sem hlaða upp gadólíníum [Gd-jákvæðar]; $n=14$). Við upphaf rannsókna var taugafræðilegt virknistig (NFS) á bilinu 0 til 1 í heildarþýðinu og MFD var 0 fyrir allt þýðið.

Þrír sjúklingar úr hópi 2 hættu þátttöku í rannsókninni fyrir 24. viku og voru því útilokaðir frá matshópnum, þar sem þeir gátu ekki uppfyllt lágmarkskröfur um gögn til að leggja mat á stöðvun sjúkdómsframvindu. Þar af leiðandi samanstóð matshæfi hópurinn af 20 sjúklingum, þar á meðal 9 sjúklingum úr hópi 1 og 11 sjúklingum úr hópi 2.

Á meðan á rannsókninni stóð gengust 14 af sjúklingunum 23 undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma eða genomeðferð (hópur 1, $n = 3$; hópur 2, $n = 11$).

Mat á verkun var framkvæmt fram að viku 96 eða fram að heimsókninni fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, hvort sem kom á undan.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga með klíniska og geislafræðilega stöðvun sjúkdómsframvindu í viku 96 eða við heimsókn fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma byggt á 10% tíðni stöðvunar sjúkdómsframvindu samkvæmt heimildum um sjúkdómsframgang án meðhöndlunar. Sjúkdómsframvinda sem taldist stöðvuð klínískt og geislafræðilega („stöðvun sjúkdómsframvindu“) var metin samkvæmt fyrirfram tilgreindum viðmiðum, skilgreind sem öll eftirfarandi:

- Breyting frá grunnlínu á taugafræðilegu virknistigi (NFS) ≤ 5 stig;
- Fjarvera alvarlegrar starfrænnar skerðingar (MFD);
- Engar vísbendingar um framgang meinsemda í segulómun, þar á meðal:
 - Engin umbreyting í meinsemdir sem hlaða upp gadólínium (Gd+) í hópi 1 (Gadólínistyrkleikastig (GIS) = 0);
 - Brotthvarf viðvarandi Gd+ meinsemda í hópi 2, skilgreindar sem breyting á GIS-stigi úr 1, 2 eða 3 í 0, þar sem viðvarandi Gd+ meinsemdir eru skilgreindar sem meinsemdir til staðar á ≥ 2 segulómmyndum í röð sem spanna að minnsta kosti 6 mánuði;
 - Enginn marktækur vöxtur T2/FLAIR-meinsemda samanborið við fyrri segulómun í hvorugum hópnum, metið með miðlægum aflestri.

Aukaendapunktur voru m.a. viðvarandi breyting frá grunnlínu fyrir NFS; breyting frá grunnlínu á Loes-stigi og breyting frá grunnlínu á GIS-stigi.

Í viku 96 eða í heimsókninni fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, af 20 matshæfum þátttakendum, uppfylltu 7 (35%; 95% öryggisbil: 15,4, 100%) einstaklingar skilgreiningu á stöðvun sjúkdómsframvindu og aðalendapunktinum var náð. Upplýsingar um aðalendapunktinn eru teknar saman í töflu 5 fyrir hóp 1.

Tafla 5: MT-2-02 rannsókn. Aðalendapunktur fyrir hóp 1

Aðalendapunktur: (vika 96 eða heimsókn fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma)	n (%) (Matshæfur hópur, n = 9)	95% öryggisbil
Stöðvun sjúkdómsframvindu	6 (66,7%)	29,9% - 100%
Þættir í stöðvun sjúkdómsframvindu:		
1 - NFS-breyting ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Ekkert MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Engin framvinda meinsemda	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3a - Gd neikvætt (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3b - Enginn marktækur vöxtur	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Viðvarandi breyting frá grunnlínu í NFS var notuð til að meta 15 svið taugastarfsemi; 6 af þessum sviðum meta alvarlegustu einkennin, sem eru tekin saman sem MFD. Í hópi 1 var miðgildi NFS 0 við upphafsgildi og hélst 0 í viku 96 og við heimsóknina fyrir HSCT. Enginn sjúklingur hafði meiri en 1 stigs breytingu á NFS meðan á rannsókninni stóð, þar með taldir þeir sem fengu eftirfylgni lengur en 96 vikur. Allir þátttakendur héldust lausir við MFD og enginn þátttakandi lést meðan á meðferð með leriglitzóni stóð, þar með taldir þeir sem fengu eftirfylgni lengur en í 96 vikur.

Breyting frá upphafsgildi á Loes-stigi var notuð til að meta aukningu á álagi meinsemda með tímanum. Í hópi 1 var miðgildi Loes-stigs 2,0 við upphaf rannsóknar. Það var stöðugt hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð fram að viku 96 (miðgildi breytinga frá upphafi rannsóknar 0), en hjá sjúklingum sem gengust undir HSCT var miðgildi breytingarinnar 2 við heimsóknina fyrir HSCT.

Breyting frá upphafsgildi í GIS var notuð til að meta breytingar á Gd-hleðslu. Í hópi 1 voru 6 af 9 sjúklingum (66,7%) enn með GIS=0 í 96. viku. Hjá þeim þremur sjúklingum sem fengu meinsemdir sem hlaða upp Gd var GIS 1 við komu fyrir HSCT.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku um munn hjá mönnum frásogast leriglitazón hratt og sýnir algert aðgengi sem nemur 91,1% eftir stakan skammt um munn af leriglitazóni 163,93 mg í fríu formi (+ gjöf í bláæð af 91 míkróg af geislamerktu efnasambandi í fríu formi). Hámarksþéttni í plasma næst 3 klukkustundum eftir gjöf. Hlutfallsleg aukning á plasmaþéttni sást við skammta frá 27,32 til 245,9 mg af leriglitazóni í fríu formi. Jafnvægi næst eftir 4-5 daga af lyfjagjöf. Endurtekin skömmun leiðir til uppsöfnunarstuðuls upp á 1,7-1,8.

Dreifing

Leriglitazón binst við prótín í blóðvökva manna í hlutfallinu 96,4% og hlutfallið milli blóðs og blóðvökva er 0,6. Dreifingarrúmmálið er 35,3 l. Leriglitazón greindist í mænuvökva hjá sjálfboðaliðum 4 klukkustundum á 8. degi, við 188 ng/ml eftir síðasta skammt sem nam 135 mg og 332 ng/ml eftir síðasta skammt sem nam 270 mg af leriglitazónhýdróklóríði. Það samsvarar um það bil 2% af heildarplasmaþéttni leriglitazóns. M3 fer aðeins yfir blóð-heilaþröskuldinn að mjög takmörkuðu leyti.

Umbrot

Leriglitazón umbrotnar aðallega í lifur fyrir tilstilli CYP2C8 og CYP3A4.

M3 er aðalumbrotsefni leriglitazóns og það myndast við vetnissviptingu alkóhólhlutans. Í mennskum sjálfboðaliðum er leriglitazón 60 til 65% af heildarlyfjatengdu efni (2-24 klst.) í blóðvökva og aðalumbrotsefnið M3 er 30 til 35%. Leriglitazón og M3 eru hvarfefni P-glýkópróteins og BCRP.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af [¹⁴C]-merktum 163,93 mg skammti af leriglitazóni skilst geislavirkni aðallega út í þvagi (77%) og í takmarkaðri mæli með hægðum (24%). Í þvagi var leriglitazóni aðallega skilað sem oxuðum umbrotsefnum og glúkúróníð-tengdum efnasamböndum, með aðeins snefilmagni af óbreyttu leriglitazóni og virka umbrotsefninu M3. Í hægðum var leriglitazóni aðallega skilað sem súlfat-tengdu umbrotsefni.

Eftir stakan skammt af 180 mg af leriglitazónhýdróklóríði til inntöku + 100 míkróg af ¹⁴C-leriglitazónhýdróklóríði í bláæð, er áætlað hlutfall gallútskilnaðar í hægðum 21,3% fyrir heildar geislavirkni, með aðeins örlitlu magni af óbreyttu ¹⁴C-leriglitazóni eða ¹⁴C-M3.

Brotthvarfshelmingunartími leriglitazóns og M3 er u.þ.b. 22 klst.

Mæld úthreinsun úr mönnum er 0,976 l/klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skerðing á starfsemi lifrar

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skerðing á nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar eru tiltækar um sjúklinga með væga, í meðallagi og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaeefni.

Eiturefnafræðilegar athuganir á endurteknum skömmtum hjá músum, rottum og hundum sem fengu leriglitzón í allt að 3, 6 og 9 mánuði, talið í sömu röð, voru dæmigerðar fyrir óhóflega PPAR γ -virkjun. Rannsóknirnar sýndu fram á fækkun rauðra blóðkorna, þyngdaraukningu hjartans og aukna fituútfellingu og íferð. Að auki, í rannsókn á langvinnum eituráhrifum hjá rottum, fannst einangrað illkynja sarkmein undir húð hjá einni karlkyns rottu sem fékk stóran skammt. Í rannsóknum á rottum á langvinnum eituráhrifum, við gildi fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif, var sameinuð altæk útsetning fyrir óbundnu leriglitzóni og umbrotsefni þess M3 svipuð og búist var við hjá sjúklingum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif fundust í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, hvorki hjá rottum né músum.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) rottur sem meðhöndlaðar voru með leriglitzóni kom engin meðferðartengd æxlismyndun í ljós. Við hámarksskammta sem prófaðir voru hjá börnum voru útreiknuð öryggismörk 0,63 fyrir karldýr og 1,50 fyrir kvendýr, byggt á samanlagðri útsetningu fyrir óbundnu leriglitzóni og M3.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) mýs sem meðhöndlaðar voru með leriglitzóni kom engin meðferðartengd æxlismyndun í ljós. Við hámarksskammta sem prófaðir voru hjá börnum voru útreiknuð öryggismörk 37,5 fyrir karldýr og 21,5 fyrir kvendýr, byggt á samanlagðri útsetningu fyrir óbundnu leriglitzóni og M3.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Rannsóknir á eituráhrifum á þroska fósturvísa og fósturs voru gerðar á ungafullum rottum og kaninum og leiddu í ljós lækun á líkamsþyngd fósturs við hámarksskammta sem prófaðir voru (3,07 og 4,40-falt yfir marksskammti klínískrar útsetningar hjá börnum, talið í sömu röð, byggt á samanlagðri útsetningu fyrir óbundnu leriglitzóni og M3). Engin vansköpunaráhrif komu fram. Við hámarksskammt sem prófaður var voru aukaverkanir á frjósemi kvendýra og þroska fósturvísa á fyrstu stigum færri lifandi fósturvísar (10,8 fósturvísar samanborið við 14,3 í samanburðarhópnum) vegna fækkunar á meðalfjölda gulbúa og aukins umfangs fósturláta fyrir og eftir hreiðrun. Öryggismörk fyrir þessi áhrif voru áætluð 2,7-föld klínísk markútsetning hjá börnum, byggt á samanlagðri altækri útsetningu fyrir óbundnu leriglitzóni og umbrotsefni þess M3. Engin skaðleg áhrif á frjósemi karldýra né áhrif karldýra á þroska fósturvísa á fyrstu stigum komu fram við neinn skammt sem metinn var.

Eituráhrif hjá ungum

Í rannsókn á ungum rottum þar sem rottum var gefinn skammtur frá 22. til 91. aldursdags (jafngildir 2 ára aldri til fullorðinsára hjá mönnum) voru eituráhrifin sem komu fram svipuð og hjá fullorðnum rottum (mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif 25 mg/kg/dag, 2,19-föld markútsetning hjá börnum, byggt á samanlagðri altækri útsetningu fyrir óbundnu leriglitzóni og umbrotsefni þess M3), fyrir utan væg áhrif á beinþéttni. Engin öryggisbil eru til fyrir þessi áhrif. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sorbitól (E 420)
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Natríumkarmellósi (E 466)
Sakkarínnatríum (E 954)
Natríumbensóat (E 211)
Natríumsítrat (E 331)
Sítrónusýrueinhýdrat (E 330)
Jarðarberjabragð
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Eftir fyrstu opnun

Geymist í allt að 66 daga við lægri hita en 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnt glerglas af vatnsrofsflokki III (hydrolytic), 100 ml, með hvítu barnheldu pólýetýlenloki, pakkað með 12 ml pólýetýlen munngjafarsprautu með kvarða á hverjum 0,5 ml.

Eitt glas í hverri pakkingu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun

12 ml munngjafarsprauta fylgir til að mæla nákvæmlega ávísan skammt. Mælt er með að heilbrigðisstarfsmaður ráðleggi sjúklingnum eða umönnunaraðila hvernig á að nota munngjafarsprautuna til að tryggja að rétt magn sé gefið.

Fyrir hverja lyfjagjöf skal hrista glasið vel í um það bil 30 sekúndur.

Glasinu skal komið fyrir á láréttu, stöðugu yfirborði og lokið tekið af. Munngjafarsprautuna sem fylgir með í pakkingunni skal setja í glasið og nota hana til að draga upp ávísan skammt. Innihald munngjafarsprautunnar skal síðan gefið beint í munn sjúklingsins.

Eftir að sjúklingurinn hefur tekið dagskammtinn skal loka glasinu og þvo munngjafarsprautuna með hreinu vatni og þurrka hana með pappírþurrku. Geyma skal glasið og munngjafarsprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2060/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfsins, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að greina frekar tíðni alvarlegra afleiðinga vöktvasöfnunar, þar á meðal bjúgs, og langtímaöryggi, þar á meðal öryggi beina, af völdum leriglitzóns hjá körlum með nýril- og hvítfyllukyrking í heila (cALD) á aldrinum 2 til 12 ára með meinsemdum sem hlaða ekki upp gadólínium (Gd) (þ.e. Gd neikvæðum) í	Árleg skýrsla (með árlegu endurmati)

segulómun (MRI) heilans, með taugafræðilegt virknistig (NFS) 0 eða 1, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar MT-4-01.	
Til að greina frekar verkun leriglitazóns hjá körlum með nýril- og hvítfullukyrking í heila (cALD) á aldrinum 2 til 12 ára með meinsemdir sem hlaða ekki upp gadólíníum (Gd) (þ.e. Gd neikvæðar) í segulómun (MRI) á heila, með taugafræðilegt virknistig (NFS) 0 eða 1, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður fjölþjóðlegrar, fjölsetra rannsóknar án íhlutunar byggðrar á gögnum úr sjúklingaskrá, til að safna langtíma gögnum um raunverulega verkun leriglitazóns samkvæmt samþykktri aðferð.	Árlega (með árlegu endurmati)
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun leriglitazóns við meðferð hjá körlum með nýril- og hvítfullukyrking í heila (cALD) á aldrinum 2 til 12 ára með meinsemdum sem hlaða ekki upp gadólíníum (Gd) (þ.e. Gd neikvæðum) í segulómun á heila (MRI), með taugafræðilegt virknistig (NFS) 0 eða 1, skal markaðsleyfishafi veita árlegar uppfærslur um allar nýjar upplýsingar varðandi öryggi og verkun leriglitazóns.	Árlega (með árlegu endurmati)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nezglyal 13,7 mg/ml mixtúra, dreifa
leriglitazón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 13,7 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).
Eitt glas (100 ml) inniheldur 1.370 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig sorbitól (E 420), natríum og natríumbensóat (E 211). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
1 x 100 ml glas
1 x 12 ml munngjafarsprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hristið vel í 30 sekúndur fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir fyrstu opnun: Geymist í allt að 66 daga við lægri hita en 25 °C.

Dagsetning fyrstu opnunar: ____/____/____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2060/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nezglyal

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLASI

1. HEITI LYFS

Nezglyal 13,7 mg/ml mixtúra, dreifa
leriglitazón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 13,7 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).
Eitt glas (100 ml) inniheldur 1.370 mg af leriglitazóni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig E 211, E 420 og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa.
100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hristið vel í 30 sekúndur fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir fyrstu opnun: Geymist í allt að 66 daga við lægri hita en 25 °C.
Dagsetning fyrstu opnunar: ____ / ____ / ____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2060/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nezglyal

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nezglyal 13,7 mg/ml mixtúra, dreifa leriglitzón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa barninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni hjá barninu sé að ræða.
- Látið lækni barnsins vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um allar hugsanlegar aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nezglyal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nezglyal
3. Hvernig nota á Nezglyal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nezglyal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nezglyal og við hverju það er notað

Nezglyal inniheldur virka efnið leriglitzón. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast PPAR γ -örvar (peroxisome proliferator-activated receptor gamma).

Nezglyal er meðferð við sjaldgæfum heilasjúkdómi hjá drengjum sem kallast nýril- og hvítfyllukyrkingur í heila (cALD).

Nezglyal er notað hjá drengjum á aldrinum 2 til 12 ára með cALD, sem eru með meinsemdir í heila sem sýna ekki röskun á blóð-heilaþröskuldinum, sem kallast „Gd-neikvæðar“ meinsemdir (þetta eru svæði sem taka ekki upp skuggaefnið gadólíníum og lýsast því ekki upp í segulómun (MRI)) og sem hafa annað hvort engin eða væg klínísk einkenni (sem þýðir taugafræðilegt virknistig (NFS) upp á 0 eða 1).

Nýril- og hvítfyllukyrkingur í heila (cALD) er tegund erfðasjúkdómsins nýril- og hvítfyllukyrkings þar sem fitusýrur, sem kallast mjög langar fitusýrukeðjur, safnast upp í vefjum um allan líkamann, aðallega í heilanum, mænu og nýrnahettum (tveir kirtlar staðsettir fyrir ofan nýrun). Með cALD leiðir uppsöfnun þessara efna í heilanum til bólgu og skemmda á verndarhjúpnunum (taugasliðrinu) sem einangrar taugafrumurnar og hjálpar við boðsendingar þeirra. Þetta leiðir til heilaskemmda.

Fólk með nýril- og hvítfyllukyrking getur fengið nýril- og hvítfyllukyrking í heila (cALD) á barnsaldri. Fólk getur fengið Gd-neikvæðar meinsemdir, annað hvort án eða með vægum klínískum einkennum. Þessar meinsemdir geta þróast lengra í alvarlegri sjúkdóm sem getur verið lífshættulegur.

Virka efnið leriglitzón í Nezglyal verkar með því að tengjast og virkja viðtaka í líkamanum sem kallast PPAR γ -viðtaki. PPAR γ -viðtakar gegna hlutverki við að stjórna virkni hvatbera (orkuframleiðsluhlutann í frumunni), hvernig frumur bregðast við oxunaráhrifum (skemmdum af völdum eitraðra sameinda sem innihalda súrefni og kallast stakefni) og bólgu. Leriglitzón verndar

taugafrumur frá skemmdum sem cALD veldur með því að draga úr bólgu, bæta virkni hvatbera og vernda gegn skemmdum af völdum stakefna.

2. Áður en byrjað er að nota Nezglyal

Ekki má nota Nezglyal

- ef barnið er með ofnæmi fyrir leriglitazóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barnið er með ofnæmi fyrir lyfjategund sem kallast „thíasólídíníón“ eins og pioglitazóni (notað til að lækka blóðsykur hjá fólki með sykursýki af tegund 2).
- ef barnið hefur fengið hjartabilun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins áður en Nezglyal er gefið barninu.

- Aukaverkanir Nezglyal meðferðarinnar hafa oftari verið tilkynntar á fyrstu sex mánuðum meðferðarinnar. Sérstaklega aukaverkanir sem fela í sér þyngdaraukningu og vökvasöfnun sem leiðir til bjúgs sem lýsir sér til dæmis í bólgu á fótleggjum, fótum og ökkjum. Læknir barnsins mun fylgjast með þessu og Nezglyal meðferðin kann að vera stöðvuð ef vart verður við alvarleg einkennum bjúgs eða hjartabilunar.
- Sumir sjúklingar sem verða fyrir vökvasöfnun gætu fengið hjartabilun. Láttu lækni barnsins vita eins fljótt og auðið er ef barnið finnur fyrir einkennum um hjartabilun eins og óvenjulegri mæði, auknum þrota í fótleggjum, fótum eða ökkjum þrátt fyrir ráðstafanir sem lækinn hefur gert, óþægindum eða þrota í kvið, svefnörðugleikum með mæði þegar barnið liggur á bakinu í rúminu, brjóstverk eða hjartsláttarónotum, tíðum þurrum, stingandi hósta.
- Meðferð með Nezglyal verður að hætta að minnsta kosti 5 dögum áður en barnið byrjar á undirbúningslyfjum sem notuð eru við blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, aðgerð þar sem frumur eru hreinsaðar úr beinmerg sjúklings og stofnfrumur eru græddar í staðinn til að mynda nýjan beinmerg.
- Ef barnið er með skerta lifrarstarfsemi mun lækinn meta vandlega hvort þetta lyf henti barninu og gæti viljað fylgjast vel með því.
- Láttu lækni barnsins vita tafarlaust ef þú tekur eftir blóði í þvagi barnsins eða ef það finnur fyrir sársauka eða erfiðleikum við þvaglát meðan á meðferð stendur. Áður en þú byrjar að gefa barninu Nezglyal verður tekið blóðsýni til að athuga lifrarstarfsemi barnsins. Þessi athugun gæti verið endurtekin með reglulegu millibili. Láttu lækni barnsins vita tafarlaust ef barnið finnur fyrir einkennum lifrarsjúkdóms eins og óútskýrðri ógleði, uppköstum eða kviðverkjum, þyngdartapi, dökku þvagi eða gulnun húðarinnar (gula).
- Ef barnið er með beinþynningu eða er í hættu á beinbrotum skaltu ræða við lækinn. Lyf í sama flokki hafa verið tengd aukinni hættu á beinbrotum. Ekki er vitað hvort Nezglyal geti haft áhrif á beinþroska eða beinstyrk hjá börnum. Lækinn mun fylgjast með vexti og beinheilsu barnsins meðan á meðferð stendur.
- Ekki má nota Nezglyal samhliða blóðsykurslækkandi lyfjum, því það getur aukið hættuna á lágum blóðsykri (blóðsykurslækkun). Ef barnið er með sykursýki af tegund 1 eða 2 og tekur einhver lyf við sykursýki, mun lækinn huga vandlega hvort þetta lyf henti barninu og gæti viljað fylgjast vel með því.
- Ef barnið er með sérstaka tegund augnsjúkdóms sem kallast sjónudepilsbjúgur (bólga í aftanverðu auganu) gæti lækinn vísað barninu í augnskoðun og ákveðið hvort halda skuli meðferð áfram.

Börn undir 2 ára aldri

Ekki má gefa þetta lyf börnum yngri en tveggja ára þar sem það hefur ekki verið prófað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nezglyal

Láttu lækni barnsins vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð af barninu.

Eftirfarandi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum af Nezglyal:

- gemfibrozil (notað við háu kólesteróli)
- itrakonazól (notað við sveppasýkingum)
- claritromycin (notað við bakteríusýkingum)
- metformín (notað við sykursýki) eða önnur lyf sem lækka blóðsykur eins og insúlín, glýklazíð, glímepíríð eða glíbenklamíð

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Nezglyal:

- karbamazepín (notað til að meðhöndla ákveðnar tegundir floga hjá fólki með flogaveiki, þrenndartaugarverk eða oflæti í geðhvarfasýki)
- rifampicín (notað við sumum bakteríusýkingum, þ.m.t. berklum)
- fenýtóín (notað við flogaveiki)
- fenóbarbital (notað við flogaveiki)

Fylgjast þarf sérstaklega með eftirfarandi lyfjum þegar þau eru tekin með Nezglyal:

- rósuvastatín (notað við háu kólesteróli)
- metótrexat (notað við meðferð á ákveðnum bólgusjúkdómum og ákveðnum tegundum krabbameins)
- súlfasalazín (notað við iðrabólgusjúkdómi)

Læknir barnsins mun ákveða hvort þessi lyf megi taka saman og gæti fylgst nánar með barninu.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs, hjóleiða og notkunar véla. Ef barnið finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á sjónina á það ekki að hjóla eða nota vélar fyrr en sjónin er komin í eðlilegt horf (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Nezglyal inniheldur sorbitól, natríum og natríumbensóat

Lyfið inniheldur 8.000 mg af sorbitóli í hverjum 100 ml sem jafngildir 80 mg/ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur 200 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 100 ml sem jafngildir 2 mg/ml. Þetta jafngildir 0,10% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur 100 mg af natríumbensóati í hverjum 100 ml sem jafngildir 1 mg/ml.

3. Hvernig nota á Nezglyal

Gefið barninu lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig gefa á barninu lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Læknir sem hefur reynslu af meðferð sjúkdóma sem valda skemmdum á virkni taugafruma skal hefja meðferð með þessu lyfi og hafa eftirlit með henni.

Nezglyal er fáanlegt sem mixtúra sem er til inntöku einu sinni á dag.

Læknir barnsins reiknar út ráðlagðan dagskammt út frá aldri, þyngd og hæð barnsins. Barnið þarf að mæta í reglulegar heimsóknir hjá lækni sínum til að tryggja að það fái enn réttan skammt á meðan það stækkar.

Gefðu barninu Nezglyal á sama tíma á hverjum degi, helst eftir morgunmat.

Læknir barnsins eða lyfjafræðingur sýnir þér hvernig á að mæla réttan skammt. Notaðu skammtasprautuna sem kemur með Nezglyal til að mæla daglegan skammt fyrir þig eða barnið þitt.

Notkunarleiðbeiningar

- Hristið glasið alltaf vel í um 30 sekúndur fyrir hvern skammt.
- Setjið glasið á láréttan, stöðugan flöt og takið lokið af.
- Setjið munngjafarsprautuna sem fylgir í öskjunni ofan í glasið og dragið upp ráðlagðan dagskammt.
- Sprautið innihaldi munngjafarsprautunnar í munninn á barninu og tryggið að það kyngi skammtinum.
- Lokið glasinu þegar búið er að gefa barninu skammtinn. Þvoið munngjafarsprautuna með hreinu vatni og þurrkið hana með pappírspurrku. Setjið glasið og munngjafarsprautuna aftur í upprunalegar umbúðir til varnar gegn ljósi.

Ef barninu er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú gefur barninu óvart of mikið af lyfinu, eða ef einhver annar eða annað barn tekur lyfið, skaltu tafarlaust leita til læknis eða lyfjafræðings og hafa fylgiseðilinn og umbúðirnar meðferðis.

Ef gleymist að gefa barninu Nezglyal

Ef skammtur barnsins gleymist skaltu halda áfram með næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Nezglyal

Nezglyal á að taka daglega til að það virki rétt. Ræddu við lækni barnsins áður en hætt er að nota Nezglyal.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir eru algengari í upphafi meðferðar og gætu þurft eftirlit læknis barnsins.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir hjá börnum sem hafa fengið meðferð með Nezglyal:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þroti vegna vökvæðunar, þar á meðal þroti í neðri hluta fótleggja barnsins, andliti og/eða augnlokum (bjúgur)

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar á blóðprufuniðurstöðum, svo sem:
 - Lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi)
 - Óvenjulegt jafnvægi ólíkra gerða hvítra blóðkorna
 - Blóð er lengur að storkna (aukið INR)
 - Lítið magn hvítra blóðkorna (hvítkornafæð)
 - Lítið magn eítílfrumna, sem eru tegund hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð)
 - Lítið magn daufkyrninga, sem eru tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
 - Aukið magn prótrombíns (prótín sem þarf fyrir storknun blóðs)
 - Aukið magn blóðprufumerkis sem tengist hjarta (N-enda próhormón natríumræsandi peptíð í heila)
- Aukin matarlyst
- Þyngdaraukning

- Höfuðverkur
- Nætursviti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða skurðlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um allar hugsanlegar aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að bæta upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nezglyal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir fyrstu opnun: Notið í allt að 66 daga við lægri hita en 25 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem barnið er hætt að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nezglyal inniheldur

Virka innihaldsefnið er leriglítazón (sem hýdróklóríð).

Hver ml af mixúru, dreifu inniheldur 13,7 mg af leriglítazóni (sem hýdróklóríð).

Eitt glas (100 ml) inniheldur 1.370 mg af leriglítazóni (sem hýdróklóríð).

Önnur innihaldsefni eru sorbitól (E 420), örkristallaður sellulósi (E 460i) og karmellósanatríum (E 466), sakkarínnatríum (E 954), natríumbensóat (E 211), natríumsítrat (E 331), sítrónusýrueinhýdrat (E 330), jarðarberjabragðefni og hreinsað vatn (sjá einnig kafla 2 „Nezglyal inniheldur sorbitól, natríum og natríumbensóat“).

Lýsing á útliti Nezglyal og pakkningastærðir

Nezglyal er einsleit, hvít mixtúra, dreifa.

Gulbrúnt glerglas af vatnsrofsflokki III, 100 ml, með hvítu pólýetýlenloki með barnalæsing, pakkað með 12 ml pólýetýlen munngjafarsprautu með kvarða á hverjum 0,5 ml.

Eitt glas í hverri pakkningu.

Markaðsleyfishafi

Minoryx Therapeutics S.L.

Av. Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Spánn

Tel: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Framleiðandi

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

Frakkland

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).