

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nezglyal 13,7 mg/mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contiene 13,7 mg di leriglitazone (come cloridrato).
Un flacone (100 mL) contiene 1 370 mg di leriglitazone (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL contiene 80 mg di sorbitolo (E 420).
Ogni mL contiene 2 mg di sodio.
Ogni mL contiene 1 mg di benzoato di sodio (E 211).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nezglyal è indicato per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (cALD) in pazienti maschi di età compresa tra 2 e 12 anni con adrenoleucodistrofia (ALD) con lesioni non captanti gadolinio (Gd) (Gd-negative) alla risonanza magnetica (RM) cerebrale, con un punteggio funzionale neurologico (Neurological Functional Score, NFS) pari a 0 o 1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nezglyal deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nella gestione delle malattie neurodegenerative.

Posologia

Nezglyal viene somministrato una volta al giorno. Le dosi raccomandate si basano sull'altezza e sul peso corporeo, come indicato nella Tabella 1 (bambini dai 2 ai 5 anni) e nella Tabella 2 (bambini dai 6 ai 12 anni).

Tabella 1: Dosi raccomandate in mL per bambini dai 2 ai 5 anni di età

	Peso corporeo (kg)						
Altezza (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

Tabella 2: Dosi raccomandate in mL per bambini dai 6 ai 12 anni di età

	Peso corporeo (kg)						
Altezza (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

Modifiche del dosaggio pediatrico

Nei pazienti pediatrici si raccomanda di effettuare il controllo della crescita ogni 6 mesi per adeguare il dosaggio, monitorando altezza e peso.

Modifiche del dosaggio in caso di alterazioni della funzionalità epatica

Prima dell'inizio e durante il trattamento, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali aumenti degli enzimi epatici, con modifiche del dosaggio secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 3. Nei pazienti devono essere eseguiti test di funzionalità epatica appropriati sia prima dell'inizio del trattamento che a intervalli regolari durante il trattamento stesso (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3: Interruzione del dosaggio di Nezgylal raccomandata

Reazione avversa	Severità	Modifiche del dosaggio raccomandate
Aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Alanina aminotransferasi (ALT) >3,0 volte il limite superiore della norma (Upper Limit of Normal, ULN) confermato in 2 misurazioni. La seconda misurazione deve essere effettuata entro 3-5 giorni dal primo risultato con valore elevato.	Il trattamento deve essere sospeso al primo riscontro di un aumento significativo fino alla normalizzazione. Dopo la normalizzazione, valutare la ripresa del trattamento e il monitoraggio continuo degli enzimi epatici. In caso di ulteriori episodi di incremento degli enzimi epatici, ripetere la procedura indicata sopra.

Dose saltata

Se si salta una dose, si consiglia ai pazienti di non assumere una dose doppia e di prendere la dose successiva come prescritto.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati relativi a soggetti con compromissione epatica; pertanto, la sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite in tali pazienti. L'uso in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (classificazione di Child-Pugh gruppi A, B o C) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non sono disponibili dati relativi a soggetti con compromissione renale. L'escrezione renale svolge un ruolo minore nella clearance di leriglitazone immodificato ed è improbabile che si verifichi un accumulo clinicamente rilevante di leriglitazone o metabolita attivo M3 in pazienti con compromissione renale lieve. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) = 60-89 mL/min). Tuttavia, l'uso in pazienti con compromissione renale da moderata a severa (GFR <60 mL/min) non è raccomandato.

Popolazione pediatrica (bambini di età <2 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Nezgylal nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La sospensione viene somministrata una volta al giorno, preferibilmente dopo la colazione, alla stessa ora.

Agitare bene il flacone per circa 30 secondi prima di assumere ogni dose.

La sospensione deve essere somministrata utilizzando la siringa graduata per somministrazione orale fornita, al fine di misurare il volume appropriato di sospensione corrispondente alla dose prescritta per il paziente.

Per ulteriori istruzioni sulla manipolazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ai tiazolidinedioni.

Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV) (vedere il paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Edema/ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca

Sono stati osservati episodi di edema molto frequentemente nei bambini (vedere paragrafo 4.8). Nei bambini si sono manifestati tipicamente episodi di edema facciale o periorbitale.

L'edema può insorgere entro 4 settimane dall'inizio del trattamento e nella maggior parte dei pazienti si manifesta entro 24 settimane. I diuretici non sono raccomandati per la gestione dell'edema in quanto possono scompensare l'equilibrio elettrolitico nei pazienti che ricevono una terapia sostitutiva con corticosteroidi per insufficienza surrenalica associata ad ALD.

L'edema non si stabilizza né si risolve con la riduzione del dosaggio. In caso di edema persistente o severo, si può valutare la sospensione del trattamento se l'edema non è tollerato. I pazienti devono essere informati della possibilità di sviluppare edema periferico o facciale.

Non sono disponibili dati sull'uso di leriglitazone in pazienti con insufficienza cardiaca o storia di patologie cardiache e in pazienti con fattori di rischio per insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1). L'uso di leriglitazone in pazienti con insufficienza cardiaca o con storia di patologie cardiache è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di ritenzione di liquidi (si raccomanda la valutazione della pressione venosa giugulare e l'esame per l'epatomegalia dopo l'inizio del trattamento) e di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV) o di peso aumentato correlato alla ritenzione di liquidi; in particolare i pazienti con fattori di rischio per insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV), ad esempio ipertensione, malattia coronarica, valvulopatia, anamnesi familiare (vedere paragrafo 4.8).

Leriglitazone deve essere interrotto se si manifesta un deterioramento clinicamente significativo dello stato cardiaco.

Pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)

Il trattamento con leriglitazone deve essere interrotto almeno cinque giorni prima dell'inizio delle procedure di HSCT, inteso come il giorno della prima somministrazione dei medicinali di condizionamento mieloablativo. La tempistica dell'interruzione del trattamento deve essere confermata dal medico curante in base al regime di condizionamento previsto.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Prima di iniziare la terapia, è necessario controllare gli enzimi epatici in tutti i pazienti. Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livelli basali elevati degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi (AST) o ALT >2 volte il valore ULN), bilirubina totale >1,5 volte il valore ULN (a meno che non sia dovuta alla sindrome di Gilbert) o con qualsiasi altra evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio del trattamento, si raccomanda di monitorare periodicamente gli enzimi epatici: trimestralmente durante i primi 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi. Se durante la terapia i livelli di ALT aumentano fino a 3 volte oltre il limite superiore della norma, è necessario rivalutare i livelli degli enzimi epatici entro 3-5 giorni dopo il primo episodio di incremento. Se i livelli di ALT rimangono >3 volte il limite superiore della norma, il trattamento deve essere sospeso. Il trattamento può essere ripreso dopo la normalizzazione, con monitoraggio continuo degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.2).

Peso aumentato

L'aumento di peso si verifica molto frequentemente nei pazienti pediatrici durante il trattamento con leriglitazone (vedere paragrafo 4.8).

Sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica

L'esperienza con leriglitazone in pazienti pediatrici è limitata. Non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in questa popolazione. L'impatto potenziale di leriglitazone sulla densità minerale ossea e sulla crescita nei pazienti pediatrici è sconosciuto. Nel trattamento dei pazienti pediatrici, è opportuno considerare un adeguato monitoraggio clinico.

Cancro della vescica

È stato segnalato un aumento del rischio di cancro della vescica con l'uso di pioglitazone nel trattamento del diabete di tipo II. Non sono stati segnalati casi di neoplasie della vescica per leriglitazone, tuttavia i dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati.

È necessario consigliare ai pazienti di consultare tempestivamente il proprio medico qualora si manifestino ematuria macroscopica o altri sintomi quali disuria o urgenza urinaria durante il trattamento.

Rischio di fratture ossee

Sebbene finora non siano state segnalate fratture ossee con leriglitazone negli studi clinici, le fratture sono un effetto di classe noto degli agonisti del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) a causa dei loro effetti sul metabolismo osseo. I pazienti ad aumentato rischio di frattura devono essere monitorati in modo appropriato.

Diabete mellito di tipo I e di tipo II

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I o II non sono state stabilite. Leriglitazone non deve essere utilizzato in pazienti sottoposti a trattamenti ipoglicemizzanti, a causa dell'aumentato rischio di ipoglicemia. Nei pazienti diabetici, i tiazolidinedioni sono stati associati a segnalazioni di edema maculare diabetico di nuova insorgenza o peggioramento di quello preesistente, spesso accompagnato da riduzione dell'acuità visiva ed edema periferico. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione alla possibilità di edema maculare qualora i pazienti riferiscano disturbi dell'acuità visiva; in tal caso, si dovrebbe valutare un adeguato consulto oftalmologico.

Eccipienti con effetti noti

Sorbitolo (E 420)

Questo medicinale contiene 8 000 mg di sorbitolo in 100 mL, equivalenti a 80 mg/mL.

I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (Hereditary Fructose Intolerance, HFI) non devono assumere/ricevere questo medicinale.

Occorre tenere conto dell'effetto additivo dei prodotti contenenti sorbitolo (o fruttosio) somministrati in concomitanza e dell'assunzione alimentare di sorbitolo (o fruttosio).

Il contenuto di sorbitolo nei medicinali per uso orale può influenzare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale somministrati in concomitanza.

Sodio

Questo medicinale contiene 2 mg di sodio per mL, pari allo 0,10% della dose massima giornaliera raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di 2 g di sodio per un adulto.

Benzoato di sodio (E 211)

Questo medicinale contiene 100 mg di benzoato di sodio in 100 mL, equivalenti a 1 mg/mL.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni che influenzano leriglitazone

Ad oggi non sono stati completati studi clinici sulle interazioni farmacologiche con leriglitazone.

Leriglitazone viene metabolizzato prevalentemente dal citocromo P450 (CYP2C8 e CYP3A4) ed è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro della mammella (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Inibitori del CYP2C8 e del CYP3A

L'uso concomitante di leriglitazone con inibitori del CYP2C8 forti e moderati (ad es. gemfibrozil) o inibitori del CYP3A forti e moderati (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, claritromicina, ritonavir, verapamil) non è raccomandato. Prestare particolare attenzione quando si somministrano inibitori sia del CYP2C8 che del 3A4 in concomitanza con leriglitazone.

Induttori del CYP2C8 e del CYP3A

L'uso concomitante di leriglitazone con gli induttori del CYP2C8 e/o del CYP3A (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenitoina, fenobarbital) non è raccomandato.

Interazioni con trasportatori

Non si prevedono effetti sull'assorbimento di leriglitazone quando somministrato in concomitanza con inibitori della P-gp o della BCRP, poiché la biodisponibilità orale assoluta è elevata. Non si prevede che gli inibitori di P-gp e BCRP aumentino in modo significativo i livelli di leriglitazone nel cervello.

Effetti di leriglitazone su altri medicinali

Interazioni con trasportatori

Il potenziale di inibizione della BCRP a livello intestinale non è noto. I medicinali concomitanti che sono substrati di questi trasportatori (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, topotecan, sulfasalazina) possono raggiungere concentrazioni plasmatiche maggiori e devono essere assunti con cautela.

Interazioni con i medicinali ipoglicemizzanti

Ad oggi non sono stati completati per leriglitazone studi di interazione farmacologica con farmaci antidiabetici. Leriglitazone aumenta la sensibilità all'insulina e pertanto l'uso concomitante con trattamenti ipoglicemizzanti (ad es. metformina, insulina, gliclazide, glimepiride o glibenclamide) può aumentare il rischio di ipoglicemia.

Leriglitazone non deve essere utilizzato in pazienti che assumono farmaci ipoglicemizzanti. Qualora l'uso concomitante sia considerato inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di ipoglicemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non pertinente.

Allattamento

Non pertinente.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sugli effetti di leriglitazone sulla fertilità. Nei ratti non si è osservato alcun effetto sulla fertilità maschile; tuttavia, è stato rilevato un effetto sulla fertilità femminile (numero ridotto di embrioni vivi; vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nezglyal altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di leriglitazone possono verificarsi un aumento della lacrimazione ed edema/tumefazione delle palpebre che possono causare disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di leriglitazone si basa su studi clinici e sull'ulteriore esperienza clinica nei pazienti pediatrici affetti da ALD.

Nei bambini (dai 2 ai 12 anni di età), le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento con leriglitazone sono state peso aumentato (8,7%), edema delle palpebre (8,7%), leucopenia (8,7%) e neutropenia (8,7%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di leriglitazone nei pazienti pediatrici affetti da ALD è stata valutata nello studio di fase II in aperto MT-2-02, condotto su 23 pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni. La durata media (SD) del trattamento è stata di 76,2 (48,91) settimane e la mediana è stata di 57,9 (Min, Max 5,4; 192,1) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse nei bambini (dai 2 ai 12 anni di età) sono elencate nella Tabella 4. Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Formula leucocitaria anormale Rapporto internazionale normalizzato aumentato Leucopenia Linfopenia Neutropenia Livello di protrombina aumentato	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso aumentato Appetito aumentato	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie cardiache	Incremento dei livelli di NT-proBNP (frammento N-terminale del pro peptide natriuretico cerebrale)	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazioni notturne	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema*	Molto comune

*L'edema include edema periferico, gonfiore facciale ed edema delle palpebre

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Anemia

Nei pazienti trattati con leriglitazone sono stati segnalati casi di anemia (inclusa anemia e anemia da carenza di ferro) rilevati tramite esami di laboratorio (4,3% nei bambini (dai 2 ai 12 anni di età)). In alcuni pazienti, i risultati di laboratorio erano compatibili con alterazioni macrocitiche (ad esempio aumento del volume corpuscolare medio o diminuzione della concentrazione emoglobinica cellulare

media). La maggior parte degli eventi è stata segnalata entro le prime 48 settimane dall'inizio del trattamento. Questi eventi sono stati lievi e asintomatici.

Peso aumentato

Peso aumentato è stato segnalato nell'8,7% dei bambini (dai 2 ai 12 anni di età). La maggior parte degli eventi si è verificata entro le prime 24 settimane dall'inizio del trattamento ed è stata di severità lieve.

Edema ed edema delle palpebre

Nei pazienti trattati con leriglitazone sono stati segnalati casi di edema (inclusi edema ed edema delle palpebre) (17,4% dei pazienti in età pediatrica (dai 2 ai 12 anni di età)). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro le prime 24 settimane dall'inizio del trattamento ed erano tutte di severità lieve nei pazienti pediatrici.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sull'uso di leriglitazone in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente con valutazioni ECG, della glicemia e della pressione arteriosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, Codice ATC: A16AX23

Meccanismo d'azione

Leriglitazone è un agonista selettivo del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR γ).

Leriglitazone ha ridotto la neuroinfiammazione mediante inibizione della segnalazione infiammatoria mediata da NF- κ B, protetto i neuroni e gli astrociti e diminuito l'attivazione della microglia in modelli *in vitro* di cALD. Ha inoltre ridotto lo stress ossidativo e promosso la funzione mitocondriale in tipi di cellule nervose. Leriglitazone ha ridotto l'aderenza dei monociti alle cellule endoteliali in modelli *in vitro* relativi alla barriera emato-encefalica. In un modello *in vivo* di neuroinfiammazione rilevante per la cALD, leriglitazone ha determinato una riduzione dose-dipendente dei sintomi clinici. Sono stati dimostrati effetti protettivi e riparativi sulla mielinizzazione sia in modelli *in vitro* che *in vivo*.

Efficacia clinica

L'efficacia di leriglitazone nella popolazione indicata è stata valutata in uno studio in aperto su pazienti pediatrici maschi affetti da cALD (MT-2-02; N=23).

Studio MT-2-02

Lo studio MT-2-02 era uno studio in aperto condotto su pazienti pediatrici maschi di età compresa tra 2 e 12 anni affetti da cALD per valutare gli effetti di leriglitazone (13,7 mg/mL) sulla progressione della malattia prima dell'HSCT. Leriglitazone è stato somministrato una volta al giorno per via orale; le dosi iniziali sono state definite in base all'età e al peso e successivamente aggiustate in base ai risultati farmacocinetici per raggiungere l'esposizione target (170 mcg·h/mL). Il trattamento è stato continuato fino alla settimana 96, a meno che non fosse interrotto prima per HSCT. Sono stati arruolati in totale 23 pazienti, con la seguente distribuzione per età: 7 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e 16 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni. L'età media dei 23 pazienti era di 7,7 anni (DS 2,93); le variabili al basale sono presentate nelle tabelle seguenti. I pazienti sono stati assegnati a una delle due popolazioni al basale: quelli con lesioni cerebrali Gd-negative (popolazione 1 - non captanti il gadolinio [Gd-negative]; $n=9$) o quelli con lesioni cerebrali Gd-positive (popolazione 2 - captanti il gadolinio [Gd-positive]; $n=14$). Al basale, il punteggio della funzione neurologica (NFS) variava da 0 a 1 nella popolazione complessiva, mentre il valore MFD era pari a 0 per tutta la popolazione.

Tre pazienti della popolazione 2 hanno interrotto lo studio prima della settimana 24 e sono stati pertanto esclusi dal gruppo valutabile, in quanto non potevano fornire i dati minimi richiesti per valutare l'arresto della malattia. Di conseguenza, il gruppo valutabile comprendeva 20 pazienti, di cui 9 appartenenti alla popolazione 1 e 11 alla popolazione 2.

Durante lo studio, su 23 pazienti, 14 sono stati sottoposti ad HSCT o a terapia genica (gene therapy, GT) (popolazione 1, $n=3$; popolazione 2, $n=11$).

Le valutazioni di efficacia sono state effettuate fino alla settimana 96 o fino alla visita precedente l'HSCT, a seconda di quale dei due eventi si sia verificato per primo.

L'endpoint primario di efficacia era la proporzione di pazienti con arresto clinico e radiologico della malattia alla settimana 96 o alla visita precedente l'HSCT, sulla base del tasso di arresto della malattia del 10% osservato nella storia naturale della malattia. L'arresto clinico e radiologico della malattia ("malattia arrestata") è stato valutato utilizzando criteri prespecificati, intesi come la presenza di tutti i seguenti elementi:

- Variazione rispetto al basale del punteggio di funzionalità neurologica (NFS) ≤ 5 punti
- Assenza di disabilità funzionale maggiore (Major Functional Disability, MFD)
- Nessuna evidenza di progressione della lesione alla RM, in particolare:
 - nessuna conversione in lesioni captanti gadolinio (Gd+) nella popolazione 1 (punteggio di intensità del gadolinio (gadolinium intensity score, GIS) = 0);
 - scomparsa delle lesioni Gd+ persistenti nella popolazione 2, intesa come una variazione del punteggio GIS da 1, 2 o 3 a 0, dove le lesioni Gd+ persistenti sono definite come lesioni presenti in ≥ 2 RM consecutive eseguite nell'arco di un minimo di 6 mesi;
 - nessuna crescita significativa delle lesioni T2/FLAIR rispetto alla precedente RMI in entrambe le popolazioni, come valutato dalla lettura centrale

Gli endpoint secondari includevano la variazione sostenuta rispetto al basale per l'NFS; la variazione rispetto al basale del punteggio Loes e la variazione rispetto al basale del GIS.

Alla settimana 96 o alla visita precedente l'HSCT, su 20 soggetti valutabili, 7 (35%; IC al 95%: 15,4; 100%) soddisfacevano la definizione di malattia arrestata ed era stato raggiunto l'endpoint primario. I dettagli relativi all'endpoint primario sono riassunti nella tabella 5 per la coorte della popolazione 1.

Tabella 5: Studio MT-2-02. Risultati endpoint primario per la coorte della popolazione 1

Endpoint primario (settimana 96 o visita precedente l'HSCT)	n (%) (Gruppo valutabile, $n=9$)	IC al 95%
Malattia arrestata	6 (66,7%)	29,9% - 100%

Componenti per malattia arrestata:		
1 - Variazione NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Senza MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Mancanza di progressione della lesione	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3a - Gd-negativa (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3b - Assenza di crescita significativa	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Il cambiamento sostenuto rispetto al basale dell’NFS è stato utilizzato per valutare 15 domini della funzione neurologica; 6 di questi domini valutano i sintomi più gravi, riassunti come MFD. Nella popolazione 1 i valori mediani di NFS erano 0 al basale e sono rimasti a 0 alla settimana 96 e alla visita precedente l’HSCT. Nessuno dei pazienti ha mostrato una variazione del punteggio NFS di più di 1 punto durante lo studio, compresi quelli con un periodo di follow-up superiore a 96 settimane.

Tutti i soggetti sono rimasti liberi da MFD e nessuno è deceduto durante il trattamento con leriglitazone, compresi quelli con un periodo di follow-up superiore a 96 settimane.

La variazione del punteggio Loes rispetto al basale è stata utilizzata per valutare l’aumento del carico lesionale nel tempo. Nella popolazione 1, il punteggio mediano Loes era di 2.0 al basale. Tale valore è rimasto stabile nei pazienti che hanno proseguito con il trattamento fino alla settimana 96 (variazione mediana dallo 0 al basale), mentre per i pazienti sottoposti a HSCT, la variazione mediana era di 2 alla visita prima dell’HSCT.

La variazione rispetto al basale nel GIS è stata utilizzata per valutare le variazioni nella captazione di Gd. Nella popolazione 1, 6 pazienti su 9 (66,7%) hanno mantenuto un valore GIS=0 alla settimana 96. Nei tre pazienti che hanno mostrato progressione verso lesioni Gd-positive, il GIS era 1 alla visita precedente l’HSCT.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale nell’uomo, leriglitazone viene rapidamente assorbito, mostrando una biodisponibilità assoluta del 91,1% dopo una singola dose somministrata per via orale di leriglitazone di 163,93 mg in forma libera (+ somministrazione endovenosa di 91 mcg di composto radiomarcato in forma libera). I picchi di concentrazioni plasmatiche vengono raggiunti a 3 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi di leriglitazone in forma libera da 27,32 e 245,9 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-5 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti si traducono in un fattore di accumulo pari a 1,7-1,8.

Distribuzione

Leriglitazone si lega alle proteine plasmatiche umane in una percentuale del 96,4% e il rapporto sangue/plasma è di 0,6. Il volume di distribuzione è di 35,3 L. Leriglitazone è stato rilevato nel liquido cerebrospinale (CSF) di volontari umani dopo 4 ore dell’ottavo giorno, a concentrazioni di 188 ng/mL e 332 ng/mL dopo l’ultima dose di 135 e 270 mg di leriglitazone cloridrato, rispettivamente.

Corrisponde approssimativamente al 2% della concentrazione plasmatica totale di leriglitzazione. M3 attraversa la barriera emato-encefalica solo in misura molto limitata.

Biotrasformazione

Leriglitzazione viene metabolizzato dal fegato prevalentemente tramite gli enzimi CYP2C8 e CYP3A4.

M3 è il principale metabolita di leriglitzazione e si forma per deidrogenazione della funzione alcolica. Nei volontari umani, leriglitzazione rappresenta dal 60 al 65% del materiale totale correlato al farmaco (2-24 ore) nel plasma e il principale metabolita M3 rappresenta dal 30 al 35%. Leriglitzazione e M3 sono substrati della P-glicoproteina e della BCRP.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose da 163,93 mg di leriglitzazione marcato con [^{14}C], la radioattività viene escreta principalmente nelle urine (77%) e in misura più limitata nelle feci (24%). Nelle urine, leriglitzazione è stato escreto prevalentemente sotto forma di metaboliti ossidati e coniugati glucuronidici, con solo tracce di leriglitzazione immodificato e del metabolita attivo M3. Nelle feci, leriglitzazione è stato escreto principalmente come metabolita solfato.

Dopo una singola somministrazione orale di 180 mg di leriglitzazione cloridrato + somministrazione endovenosa di 100 mcg di ^{14}C -leriglitzazione cloridrato, l'escrezione biliare stimata nelle feci è del 21,3% per la radioattività totale, e solo piccole quantità come ^{14}C -leriglitzazione immodificato o ^{14}C -M3. L'emivita di eliminazione di leriglitzazione e M3 è di circa 22 ore. La clearance misurata negli esseri umani è di 0,976 L/h.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Non sono disponibili dati per pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e genotossicità.

Le osservazioni tossicologiche a dosi ripetute su topi, ratti e cani trattati con leriglitzazione per un periodo rispettivamente fino a 3, 6 e 9 mesi, sono risultate tipiche di un'eccessiva attivazione del PPAR γ . Nello specifico, gli studi hanno mostrato una diminuzione dei globuli rossi (RBC), un aumento del peso del cuore e un incremento della deposizione e dell'infiltrazione di grasso. Inoltre, nello studio sulla tossicità cronica condotto sui ratti, in un esemplare maschio trattato con dose elevata è stato riscontrato un sarcoma maligno sottocutaneo isolato. Al NOAEL nello studio di tossicità cronica nei ratti, l'esposizione sistemica combinata a leriglitzazione non legato e al suo metabolita M3 è risultata simile a quella prevista nei pazienti.

Cancerogenicità

Non è stato riscontrato alcun potenziale cancerogeno negli studi di cancerogenicità della durata di 2 anni condotti in entrambe le specie testate, nel ratto e nel topo.

In uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto su ratti Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) trattati con leriglitazone, non sono state osservate alterazioni neoplastiche correlate al trattamento. Alle dosi massime testate nei bambini, i margini di sicurezza calcolati erano pari a 0,63 e 1,50 rispettivamente per i maschi e le femmine, in base all'esposizione combinata a leriglitazone non legato e M3.

In uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto su topi CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) trattati con leriglitazone, non sono state osservate alterazioni neoplastiche correlate al trattamento. Alle dosi massime testate nei bambini, i margini di sicurezza calcolati erano pari a 37,5 e 21,5 rispettivamente per i maschi e le femmine, in base all'esposizione combinata a leriglitazone non legato e M3.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Studi sulla tossicità dello sviluppo embrio-fetale sono stati condotti su ratti e conigli gravidi e hanno rivelato una diminuzione del peso corporeo fetale alle dosi massime testate (rispettivamente 3,07 e 4,40 volte superiori all'esposizione clinica target nei bambini, sulla base dell'esposizione combinata a leriglitazone non legato e M3). Non sono stati riscontrati effetti teratogeni. Al dosaggio massimo testato, gli effetti avversi sulla fertilità femminile e sullo sviluppo embrionale precoce sono stati un numero ridotto di embrioni vivi (10,8 embrioni rispetto ai 14,3 nei controlli) a causa di una riduzione del numero medio di corpi lutei e un aumento dell'entità delle perdite pre- e post-impianto. I margini di sicurezza per questi effetti sono stati stimati pari a 2,7 volte l'esposizione clinica target nei bambini, sulla base dell'esposizione sistemica combinata a leriglitazone non legato e al suo metabolita M3. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile né effetti mediati dal maschio sullo sviluppo embrionale precoce a nessuna delle dosi valutate.

Tossicità giovanile

In uno studio su ratti giovani, in cui i ratti sono stati trattati dal giorno 22 al giorno 91 di età (corrispondenti al periodo dai 2 anni fino all'età adulta negli esseri umani), gli effetti tossicologici osservati sono risultati simili a quelli riscontrati nei ratti adulti (NOAEL 25 mg/kg/giorno, 2,19 volte l'esposizione target per i bambini, sulla base dell'esposizione sistemica combinata a leriglitazone non legato e al suo metabolita M3), a parte lievi effetti sulla densità minerale ossea. Non esiste alcun margine di sicurezza per questo effetto. Non si può escludere una rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E 420)
Cellulosa microcristallina (E 460)
Carmellosa sodica (E 466)
Saccarina sodica (E 954)
Benzoato di sodio (E 211)
Citrato di sodio (E 331)
Acido citrico monoidrato (E 330)
Aroma di fragola
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo la prima apertura

Fino a 66 giorni a temperature inferiori a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato idrolitico di classe III da 100 mL con capsula di chiusura in polietilene bianco a prova di bambino, confezionato con siringa dosatrice per somministrazione orale in polietilene da 12 mL graduata ogni 0,5 mL.

Confezione da un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Per una misurazione accurata della dose prescritta, viene fornita una siringa dosatrice per somministrazione orale da 12 mL. Si raccomanda all'operatore sanitario di spiegare al paziente o a chi lo assiste come utilizzare la siringa orale per garantire la somministrazione del volume corretto.

Prima della somministrazione, agitare bene il flacone per circa 30 secondi.

Appoggiare il flacone su una superficie orizzontale e stabile e rimuovere la capsula di chiusura. Inserire nel flacone la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita nella confezione e utilizzarla per prelevare la dose prescritta. Somministrare il contenuto della siringa dosatrice per somministrazione orale direttamente nella bocca del paziente.

Dopo che il paziente ha assunto la dose giornaliera, il flacone deve essere chiuso e la siringa dosatrice per somministrazione orale deve essere lavata con acqua pulita e asciugata con un panno di carta. Il flacone e la siringa dosatrice per somministrazione orale devono quindi essere conservati nella confezione originale per proteggerli dalla luce.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2060/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere l'allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto, ai sensi dell'articolo 14-*bis*, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo (PASS): per caratterizzare ulteriormente l'incidenza delle conseguenze gravi della ritenzione di liquidi, incluso edema, e la sicurezza a lungo termine, inclusa la sicurezza per le ossa, di leriglitazone in pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 2 e 12 anni, affetti da adrenoleucodistrofia (ALD) con lesioni non captanti gadolinio (lesioni Gd-negative) alla risonanza magnetica (RM) cerebrale, con un punteggio funzionale neurologico (NFS) pari a 0 o 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre lo studio MT-4-01 e inviare i relativi risultati.	Relazioni annuali (con rivalutazione annuale)
Per caratterizzare ulteriormente l'efficacia di leriglitazone in pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 2 e 12 anni, affetti da adrenoleucodistrofia (ALD) con lesioni non captanti gadolinio (lesioni Gd-negative) alla risonanza magnetica (RM) cerebrale, con un punteggio funzionale neurologico (NFS) pari a 0 o 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre uno studio multinazionale, multicentrico, non interventistico basato sui dati di un registro pazienti per raccogliere dati di efficacia real world a lungo termine su leriglitazone secondo un protocollo concordato e inviare i relativi risultati.	Annualmente (con rivalutazione annuale)
Per garantire un monitoraggio adeguato della sicurezza e dell'efficacia di leriglitazone nel trattamento di pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 2 e 12 anni, affetti da adrenoleucodistrofia (ALD) con lesioni non captanti gadolinio (lesioni Gd-negative) alla risonanza magnetica (RM) cerebrale, con un punteggio funzionale neurologico (NFS) pari a 0 o 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di leriglitazone.	Annualmente (con rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nezglyal 13,7 mg/mL sospensione orale
leriglitazone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni mL contiene 13,7 mg di leriglitazone (come cloridrato).
Un flacone (100 mL) contiene 1 370 mg di leriglitazone (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre sorbitolo (E 420), sodio e benzoato di sodio (E 211). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale
1 flacone da 100 mL
1 siringa dosatrice per somministrazione orale da 12 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Agitare bene per 30 secondi prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura: fino a 66 giorni a temperature inferiori a 25 °C.

Data della prima apertura: ____/____/____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2060/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Nezglyal

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nezglyal 13,7 mg/mL sospensione orale
leriglitazone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 13,7 mg di leriglitazone (come cloridrato).
Un flacone (100 mL) contiene 1 370 mg di leriglitazone (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre E 211, E 420 e sodio. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale.
100 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Agitare bene per 30 secondi prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura: fino a 66 giorni a temperature inferiori a 25 °C.
Data della prima apertura: ____ / ____ / ____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2060/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nezglyal 13,7 mg/mL sospensione orale leriglitazone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di dare questo medicinale a suo figlio perché contiene importanti informazioni per lei e per suo figlio.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico di suo figlio.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per suo figlio. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli di suo figlio, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di suo figlio. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nezglyal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Nezglyal
3. Come prendere Nezglyal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nezglyal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nezglyal e a cosa serve

Nezglyal contiene il principio attivo leriglitazone. Fa parte di un gruppo di farmaci noti come agonisti del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ).

Nezglyal è un trattamento per una rara malattia cerebrale che colpisce i ragazzi, chiamata adrenoleucodistrofia cerebrale (cALD).

Nezglyal viene utilizzato nei ragazzi di età compresa tra 2 e 12 anni affetti da cALD che presentano lesioni cerebrali che non mostrano alterazioni della barriera emato-encefalica, definite lesioni "Gd-negative" (aree che non assorbono il mezzo di contrasto chiamato gadolinio e che quindi non si illuminano alla risonanza magnetica (RM)) e che presentano sintomi clinici assenti o lievi (ovvero con un punteggio funzionale neurologico (Neurological Functional Score, NFS) pari a 0 o 1).

L'adrenoleucodistrofia cerebrale (cALD) è una forma di una patologia ereditaria chiamata adrenoleucodistrofia, nella quale le sostanze grasse note come "acidi grassi a catena molto lunga" si accumulano nei tessuti del corpo, principalmente nel cervello, nel midollo spinale e nelle ghiandole surrenali (due ghiandole situate sopra i reni). Nella cALD, l'accumulo di queste sostanze nel cervello provoca infiammazione e distruzione della guaina protettiva (mielina) che isola e agevola la trasmissione dei segnali da parte delle cellule nervose. Ciò conduce a lesioni cerebrali.

Le persone affette da ALD possono sviluppare la cALD nell'infanzia. Le persone possono sviluppare lesioni Gd-negative in maniera asintomatica o con lievi sintomi clinici. Queste lesioni possono progredire e trasformarsi in una malattia più grave che può essere potenzialmente letale.

Il principio attivo di Nezglyal, leriglitazone, agisce legandosi a un bersaglio (recettore) presente nell'organismo, noto come recettore PPAR γ , e attivandolo. I recettori PPAR γ svolgono un ruolo nella regolazione della funzione dei mitocondri (delle strutture all'interno delle cellule che producono energia), nella risposta delle cellule allo stress ossidativo (danno causato da molecole tossiche contenenti ossigeno note come radicali liberi) e nell'infiammazione. Leriglitazone protegge le cellule nervose dai danni causati dalla cALD riducendo l'infiammazione, migliorando la funzione dei mitocondri e proteggendo dai danni provocati dai radicali liberi.

2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Nezglyal

Non usi Nezglyal

- Se suo figlio è allergico a leriglitazone o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se suo figlio è allergico a un tipo di farmaco noto come "tiazolidinedione", come il pioglitazone (usato per abbassare i livelli di zucchero nel sangue nelle persone con diabete di tipo 2).
- Se suo figlio soffre o ha sofferto di insufficienza cardiaca.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico di suo figlio prima di dare Nezglyal a suo figlio.

- Gli effetti indesiderati associati al trattamento con Nezglyal sono stati segnalati con maggiore frequenza durante i primi sei mesi di trattamento. In particolare, si tratta di effetti indesiderati quali aumento di peso e ritenzione idrica con conseguente formazione di edema, i cui segni sono gonfiore alle gambe, ai piedi o alle caviglie. Il medico terrà sotto controllo la situazione di suo figlio e il trattamento con Nezglyal potrà essere interrotto qualora si manifestassero sintomi gravi di edema o insufficienza cardiaca.
- Alcuni pazienti che soffrono di ritenzione di liquidi possono sviluppare insufficienza cardiaca. Informi il medico di suo figlio il prima possibile se suo figlio manifesta segni di insufficienza cardiaca, come respiro affannoso insolito, aumento del gonfiore delle gambe, dei piedi o delle caviglie nonostante le misure adottate dal medico, fastidio o gonfiore addominale, difficoltà a dormire con respiro corto quando è sdraiato a letto, dolore toracico o palpitazioni, tosse secca e stizzosa frequente.
- Il trattamento con Nezglyal deve essere interrotto almeno 5 giorni prima che suo figlio inizi la terapia di condizionamento utilizzata nel trapianto di cellule staminali emopoietiche, una procedura in cui il midollo osseo del paziente viene ripulito dalle cellule e sostituito con cellule staminali per formare nuovo midollo osseo.
- Se suo figlio soffre di funzionalità epatica compromessa, il medico valuterà attentamente se questo medicinale è adatto al suo caso e potrebbe ritenere opportuno monitorare suo figlio attentamente.
- Informi immediatamente il medico di suo figlio se nota la presenza di sangue nelle urine di suo figlio o se avverte dolore o difficoltà a urinare durante il trattamento. Prima di dare Nezglyal a suo figlio, gli verrà prelevato un campione di sangue per controllare la funzionalità epatica. Questo controllo può essere ripetuto a intervalli regolari. Informi immediatamente il medico di suo figlio se si manifestano sintomi di malattia epatica come nausea inspiegabile, vomito o dolore addominale, perdita di peso, urine scure o ingiallimento della pelle (itterizia).
- Informi il medico se suo figlio soffre di osteoporosi o è a rischio di fratture ossee. I farmaci appartenenti alla stessa classe sono stati associati a un aumento del rischio di fratture ossee. Non è noto se Nezglyal possa influenzare lo sviluppo o la resistenza ossea nei bambini. Durante il trattamento, il medico monitorerà la crescita e la salute ossea del bambino.
- Nezglyal non deve essere usato insieme a farmaci ipoglicemizzanti, poiché potrebbe aumentare il rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Se suo figlio soffre di diabete di tipo 1 o 2 e sta assumendo farmaci antidiabetici, il medico valuterà attentamente se tale farmaco è adatto al suo caso e potrebbe ritenere opportuno monitorare suo figlio attentamente.

- Se suo figlio soffre di una particolare patologia oculare chiamata edema maculare (tumefazione della parte posteriore dell'occhio), il medico potrebbe prescrivere a suo figlio una visita oculistica per valutare se sia opportuno continuare il trattamento.

Bambini di età inferiore a 2 anni

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 2 anni, poiché non è stato testato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Nezglyal

Informi il medico di suo figlio se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali potrebbero aumentare il rischio di effetti indesiderati di Nezglyal:

- gemfibrozil (utilizzato per trattare il colesterolo alto)
- itraconazolo (utilizzato per trattare le infezioni micotiche)
- claritromicina (utilizzata per trattare le infezioni batteriche)
- metformina (utilizzata per trattare il diabete) o altri farmaci che abbassano la glicemia, come insulina, gliclazide, glimepiride o glibenclamide

I seguenti medicinali potrebbero ridurre l'efficacia di Nezglyal:

- carbamazepina (utilizzata per trattare alcuni tipi di crisi epilettiche nelle persone affette da epilessia, dolore dovuto a nevralgia del trigemino o mania del disturbo bipolare)
- rifampicina (utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche, tra cui la tubercolosi)
- fenitoina (utilizzata per trattare l'epilessia)
- fenobarbital (utilizzato per trattare l'epilessia)

I seguenti medicinali potrebbero richiedere un monitoraggio speciale se assunti in concomitanza a Nezglyal:

- rosuvastatina (utilizzata per trattare il colesterolo elevato)
- metotrexato (utilizzato per trattare alcune malattie infiammatorie e alcuni tipi di cancro)
- sulfasalazina (utilizzata per trattare le malattie infiammatorie intestinali)

Sarà il medico di suo figlio a decidere se questi farmaci possono essere assunti insieme e potrebbe monitorare suo figlio più attentamente.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e utilizzare macchinari. Se suo figlio manifesta effetti indesiderati che interessano la vista, non deve andare in bicicletta o utilizzare macchinari finché la vista non sarà tornata alla normalità (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Nezglyal contiene sorbitolo, sodio e benzoato di sodio

Questo medicinale contiene 8 000 mg di sorbitolo in 100 mL, equivalenti a 80 mg/mL. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che suo figlio ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri o se gli è stata diagnosticata un'intolleranza ereditaria al fruttosio (hereditary fructose intolerance, HFI), una rara malattia genetica in cui una persona non è in grado di scomporre il fruttosio, parli con il medico prima che suo figlio assuma o riceva questo medicinale.

Questo medicinale contiene 200 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) ogni 100 mL, equivalenti a 2 mg/mL. Ciò equivale allo 0,10% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 100 mg di benzoato di sodio in 100 mL, equivalenti a 1 mg/mL.

3. Come prendere Nezglyal

Dia questo medicinale a suo figlio seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico di suo figlio. Se ha dubbi consulti il medico.

Il trattamento con questo farmaco deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella cura delle malattie che provocano l'interruzione del corretto funzionamento delle cellule nervose.

Nezglyal è disponibile come sospensione assunta per via orale una volta al giorno.

La dose giornaliera consigliata verrà calcolata dal medico di suo figlio in base all'età, al peso e all'altezza. Suo figlio dovrà sottoporsi a visite di controllo periodiche con il suo medico per accertarsi che continui a ricevere il dosaggio corretto durante la crescita.

Dia Nezglyal a suo figlio alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente dopo colazione.

Il medico di suo figlio o il farmacista le mostreranno come misurare la dose corretta. Utilizzi la siringa dosatrice fornita insieme a Nezglyal per misurare la dose giornaliera per sé o per suo figlio.

Istruzioni per l'uso

- Agiti sempre bene il flacone per circa 30 secondi prima di ogni dose.
- Appoggi il flacone su una superficie orizzontale e stabile e rimuova la capsula di chiusura.
- Inserisca nel flacone la siringa dosatrice fornita nella confezione e prelevi la dose giornaliera raccomandata.
- Svuoti il contenuto della siringa dosatrice per somministrazione orale nella bocca di suo figlio e si assicuri che deglutisca la dose.
- Dopo aver dato la dose a suo figlio, richiuda il flacone. Lavi la siringa dosatrice per somministrazione orale con acqua pulita e la asciughi con un panno di carta. Riponga il flacone e la siringa dosatrice per somministrazione orale nella confezione originale per proteggerli dalla luce.

Se dà a suo figlio più Nezglyal di quanto deve

Se dà accidentalmente una dose eccessiva di farmaco a suo figlio, o se un'altra persona o un altro bambino prende questo farmaco, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista e porti con sé questo foglio illustrativo.

Se dimentica di dare Nezglyal a suo figlio

Se suo figlio salta una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non dia una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se suo figlio interrompe il trattamento con Nezglyal

Nezglyal deve essere assunto tutti i giorni per funzionare correttamente. Parli con il medico di suo figlio prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico di suo figlio.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati sono più comuni all'inizio del trattamento e potrebbero richiedere un monitoraggio da parte del medico di suo figlio.

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati nei bambini trattati con Nezglyal:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Gonfiore dovuto a ritenzione di liquidi, incluso gonfiore delle gambe, del viso e/o delle palpebre (edema)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Variazioni negli esami del sangue, come:
 - Conta dei globuli rossi ridotta (anemia)
 - Squilibrio anomalo di diversi tipi di globuli bianchi
 - Il sangue impiega più tempo a coagulare (aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR))
 - Conta dei globuli bianchi ridotta (leucopenia)
 - Conta dei linfociti (un tipo di globuli bianchi) ridotta (linfopenia)
 - Conta dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi) ridotta (neutropenia)
 - Incremento dei livelli di protrombina (una proteina necessaria per la coagulazione del sangue)
 - Incremento dei livelli di un marcatore ematico correlato al cuore (frammento N-terminale del pro peptide natriuretico cerebrale)
- Appetito aumentato
- Peso aumentato
- Mal di testa
- Sudorazioni notturne

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al suo medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nezglyal

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura: lo utilizzi entro 66 giorni conservandolo a una temperatura inferiore a 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che suo figlio non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nezglyal

Il principio attivo è leriglitazone (come cloridrato).

Ogni mL di sospensione orale contiene 13,7 mg di leriglitazone (come cloridrato).

Un flacone (100 mL) contiene 1 370 mg di leriglitazone (come cloridrato).

Gli altri ingredienti sono sorbitolo (E 420), cellulosa microcristallina (E 460i) e carmellosa sodica (E 466), saccarina sodica (E 954), benzoato di sodio (E 211), citrato di sodio (E 331), acido citrico monoidrato (E 330), aroma di fragola e acqua purificata (vedere anche il paragrafo 2 'Nezglyal contiene sorbitolo, sodio e benzoato di sodio').

Descrizione dell'aspetto di Nezglyal e contenuto della confezione

Nezglyal è una sospensione orale omogenea di colore bianco.
Flacone in vetro ambrato idrolitico di classe III da 100 mL con capsula di chiusura in polietilene bianco a prova di bambino, confezionato con siringa dosatrice per somministrazione orale in polietilene da 12 mL graduata ogni 0,5 mL.

Confezione da un flacone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).