

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nezglyal 13,7 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 13,7 mg leriglitzono (hidrochlorido pavidalu). Viename buteliuke (100 ml) yra 1 370 mg leriglitzono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 80 mg sorbitolio (E 420).

Kiekviename ml yra 2 mg natrio.

Kiekviename ml yra 1 mg natrio benzoato (E 211).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta, homogeninė suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nezglyal skirtas smegenų adrenoleukodistrofijai (sALD) gydyti 2–12 metų amžiaus berniukams, sergantiems adrenoleukodistrofija (ALD), kurių galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime nenustatoma gadolinio (Gd) kontrastą kaupiančių pažeidimų (t. y. Gd neigiamos pažeidimų) ir kurių neurologinės funkcijos balas (angl. *Neurological Functional Score*, NFS) yra 0 arba 1.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nezglyal turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis neurodegeneracinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Nezglyal vartojamas vieną kartą per parą. Rekomenduojamos paros dozės priklauso nuo ūgio ir kūno svorio, kaip nurodyta toliau pateiktose 1 lentelėje (2–5 metų vaikams) ir 2 lentelėje (6–12 metų vaikams).

1 lentelė. Rekomenduojamos dozės (ml) 2–5 metų vaikams

	Kūno svoris (kg)						
Ūgis (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

	Kūno svoris (kg)						
Ūgis (cm)	9–10	11–13	14–16	17–20	21–26	27–32	33–41
93–99	2,5	2,5	3	3	3	3,5	4
100–106	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4
107–113	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4
114–121	3	3	3	3,5	4	4	4,5
122–131	3	3	3,5	3,5	4	4,5	4,5

2 lentelė. Rekomenduojamos dozės (ml) 6–12 metų vaikams

	Kūno svoris (kg)						
Ūgis (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

Vaikų dozės koregavimas

Rekomenduojama kas 6 mėnesius tikrinti vaikų augimą, kad būtų galima koreguoti dozę, stebint ūgį ir svorį.

Dozės koregavimas dėl kepenų funkcijos pokyčių

Prieš pradedant gydymą ir gydymo metu pacientus reikia stebėti dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo, koreguojant dozę pagal 3 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Prieš pradedant gydymą pacientams reikia atlikti atitinkamus kepenų funkcijos tyrimus ir reguliariai stebėti jų būklę gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

3 lentelė. Rekomenduojami Nezglyal dozės pakeitimai

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Rekomenduojami dozės pakeitimai
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	Alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas > 3,0 karto didesnis už viršutinę normos ribą (VNR), patvirtintas dviem matavimais. Antrasis matavimas turėtų būti atliktas per 3–5 dienas nuo pirmojo padidėjusio rezultato.	Gydymą reikia nutraukti vos pastebėjus reikšmingą padidėjimą, kol rodikliai normalizuosis. Normalizavusis rodikliais, apsvaistykite gydymo atnaujinimą ir tolesnį kepenų fermentų aktyvumo stebėjimą. Jeigu kepenų fermentų aktyvumas padidėja pakartotinai, būklę reikia valdyti taip pat, kaip nurodyta pirmiau.

Praleista dozė

Praleidus dozę, pacientams reikėtų nurodyti nevartoti dvigubos dozės ir kitą dozę vartoti taip, kaip paskirta.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie asmenis, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra, todėl šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* klasifikacijos grupės A, B arba C) (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie asmenis, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra. Inkstų ekskrecija daro nedidelę įtaką leriglitazono klirensui, todėl kliniškai reikšmingas leriglitazono ar veiksmingo M3 metabolito kaupimasis pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme mažai tikėtinas. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) = 60–89 ml/min.), dozės koreguoti nereikia.

Vis dėlto vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min.).

Vaikų populiacija (vaikai iki 2 metų amžiaus)

Nežgalyt saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Suspensiją geriausia vartoti po pusryčių, tuo pačiu paros metu, vieną kartą per parą. Prieš kiekvieną dozę buteliuką reikia maždaug 30 sekundžių gerai pakratyti.

Suspensiją reikia vartoti naudojant pridėtą graduotą geriamąjį švirkštą, kad būtų galima išmatuoti reikiamą suspensijos tūrį, atitinkantį pacientui skirtą dozę.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas tiazolidinedionams.

Širdies nepakankamumas arba anksčiau buvęs širdies nepakankamumas (NYHA I–IV stadijos) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Edema / skysčių kaupimasis ir širdies nepakankamumas

Edemos reiškiniai buvo labai dažnai pastebėti vaikams (žr. 4.8 skyrių). Vaikams pasireiškė tipiški veido arba periorbitalinės edemos reiškiniai.

Edema gali prasidėti per 4 savaites nuo gydymo pradžios, o daugumai pacientų ji pasireiškia per 24 savaites. Diuretikų nerekomenduojama vartoti edemai gydyti, nes jie gali sutrikdyti elektrolitų pusiausvyrą pacientams, vartojantiems kortikosteroidų pakaitinę terapiją dėl su ALD susijusio antinksčių nepakankamumo.

Edema nestabilizuojama ir neišnyksta mažinant dozę. Jei edema išlieka arba yra sunki, galima apsvarstyti gydymo nutraukimą, jei edema netoleruojama. Pacientus reikia informuoti apie periferinės arba veido edemos atsiradimo galimybę.

Duomenų apie leriglitzono vartojimą pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu arba anksčiau sirgusiems širdies ligomis, ir pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizikos veiksnių, nėra (žr. 5.1 skyrių). Leriglitzoną vartoti pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu arba sirgusiems širdies ligomis, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda skysčių kaupimosi požymių ir simptomų (pradėjus gydymą, rekomenduojama įvertinti jungo venos spaudimą ir ištirti, ar nėra hepatomegalijos) ir širdies nepakankamumo (NYHA I–IV stadijos) arba su skysčių kaupimusi susijusio svorio padidėjimo; ypač reikia stebėti tuos pacientus, kuriems yra širdies nepakankamumo (NYHA I–IV stadijos) rizikos veiksnių, pvz., hipertenzija, vainikinių arterijų liga, vožtuvų liga arba tokių atvejų yra šeimoje (žr. 4.8 skyrių).

Leriglitzono vartojimą reikia nutraukti, jei pasireiškia kliniškai reikšmingas širdies būklės pablogėjimas.

Pacientai, kuriems atliekama KKLТ (kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija)

Gydymą leriglitzonu reikia nutraukti likus bent penkioms dienoms iki KKLТ procedūrų pradžios, t. y. dienos, kai pirmą kartą paskiriamas mieloabliacinis parengiamasis vaistinis preparatas. Gydymo nutraukimo laiką turi patvirtinti gydytojas, remdamasis planuojamu parengiamojo gydymo režimu.

Kepenų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą, visiems pacientams reikia ištirti kepenų fermentų aktyvumą. Gydymo negalima pradėti pacientams, kurių pradinis kepenų fermentų aktyvumas yra padidėjęs (aspartato aminotransferazės (AST) arba ALT aktyvumas > 2 kartus viršija VNR), bendrojo bilirubino kiekis > 1,5 karto viršija VNR (išskyrus atvejus, kai tai susiję su Žilbero sindromu) arba yra kitų kepenų ligos požymių.

Pradėjus gydymą, rekomenduojama periodiškai tirti kepenų fermentų aktyvumą; pirmuosius 6 mėnesius – kas ketvirtį, o vėliau – kas 6 mėnesius. Jei gydymo metu ALT aktyvumas padidėja iki 3 kartų didesnio už viršutinę normos ribą, kepenų fermentų aktyvumą reikia iš naujo ištirti per 3–5 dienas nuo pirmojo padidėjusio rezultato. Jei ALT aktyvumas išlieka daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima atnaujinti po to, kai rodikliai normalizuojasi, toliau stebint kepenų fermentų aktyvumą (žr. 4.2 skyrių).

Svorio padidėjimas

Vaikams, gydomiems leriglitzonu, labai dažnai pasireiškia svorio padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Ilgalaikis saugumas vaikų populiacijoje

Patirtis skiriant leriglitzoną vaikams yra ribota. Ilgalaikio saugumo duomenų šioje populiacijoje nėra. Leriglitzono galimas poveikis vaikų kaulų mineralų tankiui ir augimui nežinomas. Gydant vaikus, reikia apsvarstyti tinkamą klinikinį stebėjimą.

Šlapimo pūslės vėžys

Gydant 2 tipo diabetą pioglitazonu, buvo pranešta apie padidėjusią šlapimo pūslės vėžio riziką. Nebuvo pranešta apie leriglitzono sukeltus piktybinius šlapimo pūslės navikus, tačiau ilgalaikio saugumo duomenų yra nedaug.

Pacientus reikia informuoti, kad nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jei gydymo metu atsiranda makrohematurija ar kitų simptomų, tokių kaip dizurija ar staigus noras šlapintis.

Kaulų lūžių rizika

Nors iki šiol klinikinių tyrimų metu kaulų lūžių, susijusių su leriglitzonu, atvejų nebuvo pranešta, lūžiai yra pripažintas proliferatorių aktyvinamų gama receptorių (PPAR γ) agonistų klasės poveikis dėl poveikio kaulų metabolizmui. Pacientus, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika, reikia tinkamai stebėti.

1 ir 2 tipo cukrinis diabetas

Saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu, neiširti. Leriglitzono negalima vartoti pacientams, kuriems taikomas gydymas gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais dėl padidėjusios hipoglikemijos rizikos. Pacientams, sergantiems diabetu, tiazolidinedionai buvo siejami su naujai atsiradusia arba pasunkėjusia diabetine geltonosios dėmės edema, dažnai lydima sumažėjusio regėjimo aštrumo ir periferinės edemos. Sveikatos priežiūros specialistai turėtų atkreipti dėmesį į geltonosios dėmės edemos galimybę, jei pacientai praneša apie regėjimo aštrumo sutrikimus; reikėtų apsvarstyti siuntimo oftalmologo konsultacijai galimybę.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis (E 420)

Šio vaistinio preparato 100 ml yra 8 000 mg sorbitolio, tai atitinka 80 mg/ml.

Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Natris

Šio vaistinio preparato kiekviename ml yra 2 mg natrio, tai atitinka 0,10 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Natrio benzoatas (E 211)

Šio vaistinio preparato 100 ml yra 100 mg natrio benzoato, tai atitinka 1 mg/ml.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, turinti įtakos leriglitzonui

Iki šiol su leriglitzonu nebuvo atlikta jokių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų.

Leriglitzoną daugiausia metabolizuoja citochromo P450 izofermentai (CYP2C8 ir CYP3A4), jis yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substratas.

CYP2C8 ir CYP3A inhibitoriai

Nerekomenduojama kartu vartoti leriglitzono su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., itraconazolu, ketokonazolu, klaritromicinu, ritonaviru, verapamiliu). Reikia laikytis ypatingo atsargumo, kai kartu su leriglitzonu vienu metu skiriami tiek CYP2C8, tiek CYP3A4 inhibitoriai.

CYP2C8 ir CYP3A induktoriai

Nerekomenduojama kartu vartoti leriglitzono su CYP2C8 ir (arba) CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, rifampicinu, fenitoinu, fenobarbitaliu).

Sąveika su transportiniais baltymais

Nemanoma, kad kartu vartojant leriglitzoną su P-gp arba BCRP inhibitoriais, tai turėtų įtakos jo absorbcijai, nes absoliutus biologinis prieinamumas po peroralinio vartojimo yra didelis. Nemanoma, kad P-gp ir BCRP inhibitoriai gerokai padidintų leriglitzono koncentraciją smegenyse.

Leriglitzono poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveika su transportiniais baltymais

BCRP slopinimo potencialas žarnyno lygmenyje nežinomas. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra šių transporterių substratai (įskaitant, bet neapsiribojant, lapatinibą, metotreksatą, rozuvastatiną, topotekaną, sulfasalaziną), gali padidėti jų koncentracija plazmoje, todėl juos reikia vartoti atsargiai.

Sąveika su gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais

Iki šiol nebuvo atlikta jokių leriglitzono ir antidiabetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų. Leriglitzonas didina jautrumą insulinui, todėl kartu vartojant su gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., metforminu, insulinu, gliklazidu, glimepiridu ar glibenklamidu) gali padidėti hipoglikemijos rizika.

Leriglitzono negalima vartoti pacientams, kuriems skiriami gliukozės kiekį mažinantys vaistiniai preparatai.

Jei manoma, kad kartu vartoti šiuos vaistinius preparatus neišvengiama, pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia hipoglikemijos požymiai ir simptomai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys nebūtinai.

Žindymas

Duomenys nebūtinai.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie leriglitzono poveikį žmonių vaisingumui. Poveikio žiurkių patinų vaisingumui nenustatyta, tačiau pastebėtas poveikis patelių vaisingumui (sumažėjęs gyvų embrionų skaičius) (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nezglyal gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po leriglitzono vartojimo gali padidėti ašarojimas, atsirasti akių vokų edema ar patinimas, dėl kurių gali sutrikti regėjimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrosios leriglitzono saugumo savybės pagrįstos klinikiniais tyrimais ir papildoma klinicine patirtimi, įgyta gydant ALD sergančius vaikus.

Vaikams (nuo 2 iki 12 metų) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos gydymo leriglitzonu metu buvo padidėjęs svoris (8,7 %), akių vokų edema (8,7 %), leukopenija (8,7 %) ir neutropenija (8,7 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Leriglitzono saugumas vaikams, sergantiems ALD, buvo įvertintas atvirame II fazės tyrime MT-2-02, kuriame dalyvavo 23 pacientai nuo 2 iki 12 metų amžiaus. Vidutinė (SN) gydymo trukmė buvo 76,2 (48,91) savaitės, o mediana – 57,9 (min., maks. 5,4, 192,1) savaitės (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaikams (nuo 2 iki 12 metų), išvardytos 4 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį.

Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal dažnį, remiantis tokiu dažnio apibūdinimu: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija Pakitusi baltųjų kraujo ląstelių formulė Padidėjęs Tarptautinis normalizuotas santykis Leukopenija Limfopenija Neutropenija Padidėjęs protrombino kiekis	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs svoris Padidėjęs apetitas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
Širdies sutrikimai	Padidėjęs N-terminalinio smegenų natriurezinio peptido prohormono kiekis	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Naktinis prakaitavimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema*	Labai dažnas

* Edema apima periferinę edemą, veido patinimą ir akių vokų edemą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Anemija

Laboratorinių tyrimų duomenimis, leriglitzonu gydytiems pacientams nustatyta anemija (įskaitant anemiją ir geležies stokos anemiją) (pasireiškė 4,3 % vaikų (2–12 metų amžiaus)). Kai kuriems pacientams laboratorinių tyrimų rezultatai atitiko makrocitinius pokyčius (pvz., padidėjęs vidutinis eritrocito tūris arba sumažėjusi vidutinio hemoglobino kiekio eritrocite koncentracija). Apie daugumą reiškinių buvo pranešta per pirmąsias 48 savaites nuo gydymo pradžios. Šie reiškiniai paprastai buvo lengvi ir besimptomiai.

Svorio padidėjimas

Svorio padidėjimas nustatytas 8,7 % vaikų (2–12 metų amžiaus). Dauguma reiškinių buvo pastebėti per pirmąsias 24 savaites nuo gydymo pradžios ir buvo lengvi.

Edema ir akių vokų edema

Leriglitzonu gydytiems pacientams (17,4 % vaikų (2–12 metų amžiaus)) buvo pastebėta edema (įskaitant edemą ir vokų edemą). Apie daugumą šių nepageidaujamų reakcijų buvo pranešta per pirmąsias 24 savaites nuo gydymo pradžios ir visos jos vaikams buvo lengvos.

Vaikų populiacija

Duomenų apie leriglitzono vartojimą jaunesniems nei 2 metų pacientams nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą atliekant EKG, gliukozės ir kraujospūdžio matavimus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir medžiagų apykaitą veikiantys preparatai, įvairūs virškinimo traktą ir medžiagų apykaitą veikiantys preparatai, ATC kodas – A16AX23

Veikimo mechanizmas

Leriglitazonas yra selektyvus peroksisomų proliferatorių aktyvinamo gama receptoriaus (PPAR γ) agonistas.

Leriglitazonas sumažina neurouždegimą (slopindamas NF- κ B sąlygojamą uždegimo signalų perdavimo mechanizmą), apsaugo neuronus ir astroцитus bei sumažina mikroglijos aktyvaciją *in vitro* sALD modeliuose. Tai taip pat sumažina oksidacinį stresą ir skatino mitochondrijų funkciją nervinių ląstelių tipuose. Leriglitazonas *in vitro* modeliuose, susijusiuose su hematoencefaliniu barjeru, sumažina monocitų adheziją prie endotelio ląstelių. Su sALD susijusio neurouždegimo *in vivo* modelyje leriglitazonas sukėlė nuo dozės priklausomą klinikinių simptomų sumažėjimą. Apsauginis ir atkuriamasis poveikis mielinizacijai buvo įrodytas tiek *in vitro*, tiek *in vivo* modeliuose.

Klinikinis veiksmingumas

Leriglitazono veiksmingumas nurodytoje populiacijoje buvo įvertintas atvirajame tyrime su vaikais (berniukais), sergančiais sALD (MT-2-02; N = 23).

Tyrimas MT-2-02

MT-2-02 tyrimas buvo atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 2–12 metų berniukai, sergantys sALD, siekiant įvertinti leriglitazono (13,7 mg/ml) poveikį ligos progresavimui prieš KKLT. Leriglitazonas buvo vartojamas per burną vieną kartą per parą, kai pradinės dozės buvo nustatytos pagal amžių ir svorį, o vėliau koreguotos pagal farmakokinetikos rezultatus, kad būtų pasiekta tikslinė ekspozicija (170 mkg·h/ml). Gydymas buvo tęsiamas iki 96 savaitės, nebent jis buvo nutrauktas anksčiau dėl KKLT. Iš viso tyrime dalyvavo 23 pacientai, kurių amžiaus pasiskirstymas buvo toks: 7 pacientai buvo 2–5 metų amžiaus ir 16 pacientų buvo 6–12 metų amžiaus, o visų 23 pacientų vidutinis amžius buvo 7,7 metų (SN 2,93 metų). Pradinės pacientų charakteristikos pateikiamos toliau lentelėse. Tyrimo pradžioje pacientai buvo priskirti vienai iš dviejų populiacijų: tie, kuriems buvo Gd neigiamos galvos smegenų pažaidos (1 populiacija – gadolinio nekaupiančios [Gd neigiamos] pažaidos; $n = 9$), arba tie, kuriems buvo Gd teigiamos galvos smegenų pažaidos (2 populiacija – gadolinį kaupiančios [Gd teigiamos] pažaidos; $n = 14$). Pradinio vertinimo metu neurologinės funkcijos balas (angl. *Neurological Function Score*, NFS) visoje populiacijoje svyravo nuo 0 iki 1, o Didelės funkcinės negalios (angl. *Major functional disability*, MFD) balas buvo 0 visai populiacijai.

Trys pacientai iš 2 populiacijos nutraukė dalyvavimą tyrime iki 24 savaitės ir nebuvo įtraukti į vertinamųjų grupių sąrašą, nes negalėjo pateikti minimalių reikiamų duomenų ligos stabilizavimuisi

įvertinti. Todėl vertinamąją grupę sudarė 20 pacientų, įskaitant 9 pacientus iš 1 populiacijos ir 11 pacientų iš 2 populiacijos.

Tyrimo metu tarp 23 pacientų 14 buvo atlikta KKLT arba skirta genų terapija (GT) (1 populiacija, n = 3; 2 populiacija, n = 11).

Veiksmingumo vertinimai buvo atliekami iki 96 savaitės arba iki vizito prieš KKLT, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems kliniškai ir radiologiškai stabilizavosi liga 96 savaitę arba vizito prieš KKLT metu, dalis, atsižvelgiant į 10 % ligos progresavimo sustojimo dažnį natūralios eigos metu. Kliniškai ir radiologiškai stabilizuota liga („stabilizuota liga“) buvo įvertinta naudojant iš anksto nustatytus kriterijus, apibrėžtus kaip visi šie:

- Neurologinės funkcijos balo (NFS) pokytis nuo pradinio įvertinimo ≤ 5 balais.
- Didelės funkcinės negalios (MFD) nebuvimas.
- MRT tyrimo metu neaptinkama pažeidimo progresavimo požymių, įskaitant:
 - 1 populiacijoje pažaidų į gadolinį kaupiančius (Gd+) pakitimus konversijos nebuvo (gadolinio intensyvumo balas (angl. *Gadolinium intensity score*, GIS) = 0);
 - nuolatinių Gd+ pažaidų išnykimas 2 populiacijoje, apibrėžiamas kaip GIS balo pokytis nuo 1, 2 arba 3 iki 0, kur nuolatinės Gd+ pažaidos apibrėžiamos kaip pažeidimai, esantys ≥ 2 iš eilės atliktuose MRT tyrimuose, tarp kurių intervalas buvo mažiausiai 6 mėnesiai;
 - centriniu vertinimu, nė vienoje populiacijoje nenustatyta reikšmingo T2/FLAIR sekose pažaidų didėjimo, palyginti su ankstesniu MRT.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo ilgalaikis NFS pokytis nuo pradinio lygio; *Loes* balo pokytis nuo pradinio lygio; GIS pokytis nuo pradinio lygio.

96 savaitę arba vizito prieš KKLT metu iš 20 vertintinų tiriamųjų 7 (35 %; 95 % PI: 15,4, 100 %) atitiko ligos stabilizavimosi apibrėžimą; ir jiems buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis. 1-osios populiacijos kohortos pagrindinės vertinamosios baigties duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. MT-2-02 tyrimas. Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai 1-osios populiacijos kohortoje

Pagrindinė vertinamoji baigtis (96 savaitė arba vizitas prieš KKLT)	n (%) (vertinamoji grupė, n=9)	95 % PI
Stabilizuota liga	6 (66,7 %)	29,9 %–100 %
Stabilizuotos ligos komponentai:		
1 – NFS pokytis ≤ 5 balais	9 (100 %)	66,4 %–100 %
2 – nėra MFD	9 (100 %)	66,4 %–100 %
3 – pažaidų progresavimo nebuvimas	6 (66,7 %)	29,9 %–92,5 %
3a – Gd neigiamas (GIS=0)	6 (66,7 %)	29,9 %–92,5 %
3b – reikšmingo didėjimo nebuvimas	7 (77,8 %)	40,0 %–97,2 %

Ilgalaikis NFS pokytis nuo pradinio lygio buvo naudojamas 15 neurologinės funkcijos sričių vertinimui; 6 iš šių sričių apibūdina sunkiausius simptomus, apibendrinamus kaip MFD. 1-oje populiacijoje NFS mediana tyrimo pradžioje buvo 0 balų ir išliko 0 balų 96-ąją savaitę bei vizito prieš KKLT metu. Nė vieno paciento NFS pokytis tyrimo metu neviršijo 1 balo, įskaitant tuos, kurių stebėjimas truko ilgiau nei 96 savaites. Visi tiriamieji išliko be MFD, ir nė vienas tiriamasis nemirė gydymo leriglitazonu metu, įskaitant tuos, kurių stebėjimas truko ilgiau nei 96 savaites.

Siekiant įvertinti pažaidų skaičiaus galvos smegenyse didėjimą laikui bėgant, buvo vertinamas *Loes* balo pokytis, palyginti su pradiniu lygiu. 1-ojoje populiacijoje pradinio *Loes* balo mediana buvo 2,0. Ji

išliko stabili pacientams, kurie tęsė gydymą iki 96-osios savaitės (pokyčio mediana, palyginti su pradiniu lygiu – 0), o pacientams, kuriems buvo atliekama KKLТ, pokyčio mediana vizito prieš KKLТ metu buvo 2.

Gd kaupiančių pažaidų didėjimo pokyčiai buvo vertinami remiantis GIS pokyčiais, palyginti su pradiniu vertinimu. 1-oje populiacijoje 6 iš 9 pacientų (66,7 %) 96-ąją savaitę GIS rodiklis išliko lygus 0. Trijų pacientų, kurių būklė progresavo iki Gd kaupiančių pažaidų, GIS rodiklis vizito metu prieš KKLТ buvo lygus 1.

Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Žmonėms per burną suvartotas leriglitasonas greitai absorbuojamas, o po vienkartinės geriamosios 163,93 mg laisvos formos leriglitasono dozės vartojimo (+ į veną suleisto 91 mkg laisvos formos radioaktyviai žymėto junginio) absoliutus biologinis prieinamumas yra 91,1 %. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 3 valandoms po vartojimo. Proporcingas leriglitasono koncentracijos plazmoje padidėjimas buvo pastebėtas vartojant nuo 27,32 iki 245,9 mg laisvos leriglitasono formos dozės. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama po 4–5 dienų vartojimo. Kartotinis vartojimas lemia 1,7–1,8 kaupimosi koeficientą.

Pasiskirstymas

96,4 % leriglitasono jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, o jo pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,6. Pasiskirstymo tūris yra 35,3 l. Leriglitasonas buvo aptiktas savanorių asmenų smegenų skystyje praėjus 4 valandoms 8-ąją dieną, esant 188 ng/ml ir 332 ng/ml koncentracijoms po paskutinės atitinkamai 135 mg ir 270 mg leriglitasono hidrochlorido dozės vartojimo. Tai atitinka maždaug 2 % bendrosios leriglitasono koncentracijos plazmoje. M3 metabolitas pro hematoencefalinį barjerą prasiskverbia tik labai ribotai.

Biotransformacija

Leriglitasonas kepenyse metabolizuojamas daugiausia dalyvaujant CYP2C8 ir CYP3A4.

M3 yra pagrindinis leriglitasono metabolitas, susidarantis dehidrinant alkoholio funkcinę grupę. Savanoriams asmenims leriglitasonas sudaro 60–65 % visos su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos (2–24 val.) plazmoje, o pagrindinis metabolitas M3 – 30–35 %. Leriglitasonas ir M3 yra P-glikoproteino ir BCRP substratai.

Eliminacija

Po vienkartinės 163,93 mg [¹⁴C] žymėto leriglitasono dozės vartojimo radioaktyvumas daugiausia išsiskiria su šlapimu (77 %) ir mažesniu mastu su išmatomis (24 %). Su šlapimu leriglitasonas buvo išsiskiriantis daugiausia kaip oksiduoti metabolitai ir glukuronido konjugatai, o nepakitęs leriglitasonas ir aktyvus metabolitas M3 sudarė tik nedidelius kiekius. Su išmatomis leriglitasonas buvo išsiskiriantis daugiausia kaip sulfatintas metabolitas.

Per burną suvartojus vieną 180 mg leriglitasono hidrochlorido dozę ir į veną suleidus 100 mkg ¹⁴C-leriglitasono hidrochlorido, su tulžimi išsiskyrė 21,3 % bendrojo radioaktyvumo (matuojant išmatose),

o nepakitęsio ^{14}C -leriglitzono arba ^{14}C -M3 pavidalu – tik nedideli kiekiai. Leriglitzono ir M3 pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 22 val. Išmatuotas klirensas žmonėms yra 0,976 l/val.

Ypatingos populiacijos

Senyvo amžiaus pacientai

Duomenų nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie pacientus, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksinio poveikio stebėjimai pelėms, žiurkėms ir šunims, kuriems leriglitzonas buvo skiriamas atitinkamai iki 3, 6 ir 9 mėnesių, buvo būdingi pernelyg dideliu PPAR γ aktyvavimui. Būtent tyrimai parodė eritrocitų kiekio sumažėjimą, širdies masės padidėjimą ir riebalų kaupimą bei infiltracijos padidėjimą. Be to, atliekant lėtinio toksiškumo tyrimą su žiurkėmis, vienam patinui, gavusiam didelę dozę, buvo nustatyta izoliuota poodinė piktybinė sarkoma. Lėtinio toksiškumo tyrimuose žiurkėms, esant NOAEL (nenustatomo nepageidaujamo poveikio lygiui), nesusijungusio leriglitzono ir jo metabolito M3 sisteminė ekspozicija buvo panaši į pacientams kliniškai tikėtiną ekspoziciją.

Kancerogeninis poveikis

Atlikus 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimus su abiem tiriamomis rūšimis – žiurkėmis ir pelėmis – kancerogeninio poveikio potencialo nenustatyta.

Atlikus 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su „*Sprague Dawley*“ (CrI:CD[SD]) žiurkėmis, kurioms buvo skiriamas leriglitzonas, su vaistiniu preparatu susijusių neoplastinių pokyčių nepastebėta. Esant didžiausioms tirtoms dozėms vaikams, apskaičiuotos saugumo ribos vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenims buvo atitinkamai 0,63 ir 1,50, remiantis bendrąja neprisijungusio leriglitzono ir M3 ekspozicija.

Atlikus 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su CD-1 (ICR) – (CrI:CD1[ICR]) pelėmis, kurioms buvo skiriamas leriglitzonas, nebuvo pastebėta jokių su vaistiniu preparatu susijusių neoplastinių pokyčių. Esant didžiausioms tirtoms dozėms vaikams, apskaičiuotos saugumo ribos vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenims buvo atitinkamai 37,5 ir 21,5, remiantis bendrąja neprisijungusio leriglitzono ir M3 ekspozicija.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Su vaikingomis žiurkėmis ir triušėmis atlikti toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai parodė, kad esant didžiausioms tirtoms dozėms (atitinkamai 3,07 ir 4,40 karto didesnėms už tikslinę klinikinę ekspoziciją vaikams, remiantis bendrąja neprisijungusio leriglitzono ir M3 ekspozicija), sumažėjo vaisiaus kūno svoris. Teratogeninio poveikio nebuvo. Esant didžiausioms tirtoms dozėms nepageidaujamas poveikis patelių vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi apsiribojo sumažėjusių gyvų embrionų skaičiumi (10,8 embriono, lyginant su 14,3 embriono rodikliu kontrolinėje grupėje) dėl sumažėjusio vidutinio geltonkūnių skaičiaus ir padidėjusio priešimplantacinių ir poimplantacinių netekčių masto. Remiantis bendrąja sistetine neprisijungusio

leriglitzono ir jo metabolito M3 ekspozicija, šių poveikių saugumo ribos buvo apskaičiuotos kaip 2,7 karto didesnės už tikslinę klinikinę ekspoziciją vaikams. Nė viena tirta dozė nepageidaujamo poveikio patinų vaisingumui ir nuo patinų priklausomo poveikio ankstyvajam embriono vystymuisi nesukėlė.

Toksinis poveikis jaunikliams

Tyrime su žiurkių jaunikliais, kurių metu žiurkėms vaistinio preparato buvo skiriama nuo 22 iki 91 gyvenimo dienos (tai atitinka nuo 2 metų amžiaus iki pilnametystės žmonėms), pastebėtas toksikologinis poveikis buvo panašus į nustatytąjį suaugusioms žiurkėms (NOAEL rodmuo 25 mg/kg per parą, 2,19 karto didesnis už tikslinę ekspoziciją vaikams, remiantis bendrąja sisteminė neprisijungusio leriglitzono ir jo metabolito M3 ekspozicija), išskyrus nedidelį poveikį kaulų mineralų tankiui. Šiam poveikiui nėra jokios saugumo ribos. Klinikinės reikšmės negalima atmesti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E 420)
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Karmeliozės natrio druska (E 466)
Sacharino natrio druska (E 954)
Natrio benzoatas (E 211)
Natrio citratas (E 331)
Citrinų rūgštis monohidratas (E 330)
Braškių skonio aromatinė medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Po pirmojo atidarymo

Laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 66 dienas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hidrolizinės III klasės gintaro spalvos stiklinis 100 ml buteliukas su baltu polietileniniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, supakuotas kartu su 12 ml polietileniniu geriamuoju dozavimo švirkštu, graduotu kas 0,5 ml.

Pakuotės dydis – vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistinio preparato ruošimas

Tiksliam paskirtos dozės pamatavimui pridedamas 12 ml geriamasis dozavimo švirkštas. Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas patartų pacientui arba globėjui, kaip naudoti geriamąjį švirkštą, kad būtų užtikrintas tinkamas suvartojamo vaistinio preparato tūris.

Prieš kiekvieną vartojimą buteliuką reikia maždaug 30 sekundžių gerai pakratyti.

Buteliuką reikia pastatyti ant horizontalaus, stabilaus paviršiaus ir nuimti dangtelį. Pakuotėje esantį geriamąjį dozavimo švirkštą reikia įstatyti į buteliuką ir naudoti paskirtai dozei pritraukti. Tada geriamajame dozavimo švirkšte esantį vaistinį preparatą reikia suleisti pacientui tiesiai į burną.

Pacientui suvartojus paros dozę, buteliuką reikia uždaryti, o geriamąjį dozavimo švirkštą praplauti švariu vandeniu ir nusausti popieriniu rankšluosčiu. Buteliuką ir geriamąjį dozavimo švirkštą reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2060/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant išsamiau įvertinti leriglitzono sukiamų sunkių skysčių susikaupimo pasekmių, įskaitant edemą, dažnį ir ilgalaikį saugumą, taip pat saugumo savybes kaulams, berniukams, sergantiems adrenoleukodistrofija (ALD), kurių amžius yra nuo 2 iki 12 metų ir kuriems nenustatyta gadolinio (Gd) kontrastą kaupiančių pažaidų (t. y. Gd neigiamos pažaidos) galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT), kurių neurologinės funkcijos balas (angl. <i>Neurological Functional Score</i> , NFS) yra 0 arba 1, registruotojas turi atlikti tyrimą MT-4-01 ir pateikti jo rezultatus.	Metinės ataskaitos (atliekant kasmetinį persvarstymą)

Siekiant išsamiau įvertinti leriglitzono veiksmingumą 2–12 metų amžiaus berniukams, sergantiems adrenoleukodistrofija (ALD), kuriems nenustatyta gadolinio (Gd) kontrastą kaupiančių pažaidų (t. y. Gd neigiamos pažaidos) galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT), kurių neurologinės funkcijos balas (NFS) yra 0 arba 1, registruotojas turi atlikti ir pateikti daugianacionalinio, daugiacentrio, neintervencinio tyrimo, pagrįsto pacientų registro duomenimis, rezultatus, siekdamas surinkti ilgalaikius leriglitzono veiksmingumo duomenis realiomis klinikinėmis sąlygomis pagal sutartą protokolą.	Metinės ataskaitos (atliekant kasmetinį persvarstymą)
Siekiant užtikrinti tinkamą leriglitzono saugumo ir veiksmingumo stebėseną gydant 2–12 metų amžiaus berniukus, sergančius adrenoleukodistrofija (ALD), kuriems nenustatyta gadolinio (Gd) kontrastą kaupiančių pažaidų (t. y. Gd neigiamos pažaidos) galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT), kurių neurologinės funkcijos balas (NFS) yra 0 arba 1, registruotojas kasmet turi pateikti naujausią informaciją apie leriglitzono saugumą ir veiksmingumą.	Metinės ataskaitos (atliekant kasmetinį persvarstymą)

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nezglyal 13,7 mg/ml geriamoji suspensija
leriglitasonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 13,7 mg leriglitasono (hidrochlorido pavidalu).
Viename buteliuke (100 ml) yra 1 370 mg leriglitasono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra sorbitolio (E 420), natrio ir natrio benzoato (E 211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
1 x 100 ml buteliukas
1 x 12 ml geriamasis dozavimo švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI).

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą 30 sekundžių gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po pirmojo atidarymo: laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 66 dienas.

Pirmojo atidarymo data: ____ / ____ / ____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2060/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nezglyal

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nezglyal 13,7 mg/ml geriamoji suspensija
leriglitasonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 13,7 mg leriglitasono (hidrochlorido pavidalu).
Viename buteliuke (100 ml) yra 1 370 mg leriglitasono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra E 211, E 420 ir natrio. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija.
100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą 30 sekundžių gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po pirmojo atidarymo: laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 66 dienas.
Pirmojo atidarymo data: ____/____/____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2060/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nezglyal

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nezglyal 13,7 mg/ml geriamoji suspensija leriglitasonas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami duoti šį vaistą savo vaikui, nes jame pateikiama Jums ir Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo vaiko gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nezglyal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nezglyal
3. Kaip vartoti Nezglyal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nezglyal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nezglyal ir kam jis vartojamas

Nezglyal sudėtyje yra veikliosios medžiagos leriglitasono. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai peroksisomų proliferatorių aktyvinamų gama receptorių (PPAR γ) agonistais.

Nezglyal yra vaistas nuo retos berniukų smegenų ligos, vadinamos smegenų adrenoleukodistrofija (sALD).

Nezglyal skiriamas sALD sergantiems berniukams, kuriems yra 2–12 metų ir kurie turi galvos smegenų pažeidimus, kuriuose nematyti kraujo ir smegenų barjero pralaidumo požymių, vadinamų „Gd neigiamais“ pažeidimais (tai sritys, kurios nesugeria kontrastinės medžiagos gadolinio ir todėl nematomos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose), ir kurie neturi jokių arba turi tik lengvus klinikinius simptomus (t. y. neurologinės funkcijos balo (angl. NFS) vertė yra 0 arba 1).

Galvos smegenų adrenoleukodistrofija (sALD) yra paveldimos ligos, vadinamos adrenoleukodistrofija, forma. Sergant šia liga, organizmo audiniuose – daugiausia galvos smegenyse, nugaros smegenyse ir antinksčiuose (dviejose virš inkstų esančiose liaukose) – kaupiasi riebalinės medžiagos, vadinamos labai ilgos grandinės riebalų rūgštimis. Sergant sALD, šių medžiagų kaupimasis galvos smegenyse sukelia uždegimą ir ardo apsauginį dangalą (mieliną), kuris gaubia nervines ląsteles ir padeda perduoti jų signalus. Dėl to galvos smegenyse atsiranda pažeidimų.

Žmonėms, sergantiems ALD, sALD gali išsivystyti vaikystėje. Gali atsirasti Gd neigiamų pažeidimų, o pacientams gali visai nepasireikšti arba pasireikšti tik lengvi klinikiniai simptomai. Šie pažeidimai gali progresuoti į sunkesnę ligą, kuri gali būti pavojinga gyvybei.

Veiklioji Nezglyal medžiaga leriglitasonas veikia prisitvirtindama prie organizme esančio taikinio (receptoriaus), vadinamo PPAR γ receptoriu, ir jį suaktyvindama. PPAR γ receptoriai padeda reguliuoti mitochondrijų (ląstelėse esančių energiją gaminančių darinių) veiklą, taip pat tai, kaip ląstelės reaguoja į oksidacinį stresą (žalą, kurią sukelia toksiškos deguonies turinčios molekulės,

vadinamos laisvaisiais radikalais) ir uždegimą. Leriglitasonas saugo nervines ląsteles nuo sALD sukeltos žalos – jis slopina uždegimą, gerina mitochondrijų veiklą ir apsaugo nuo laisvųjų radikalų daromos žalos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nezglyal

Nezglyal vartoti draudžiama

- Jeigu Jūsų vaikas alergiškas leriglitasonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija vaistams, vadinamiems tiazolidinedionais, pvz., pioglitazonui (vartojamam cukraus kiekiui kraujyje mažinti žmonėms, sergantiems 2 tipo diabetu).
- Jeigu Jūsų vaikas serga arba kada nors sirgo širdies nepakankamumu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo vaiko gydytoju prieš duodami vaikui Nezglyal.

- Šalutinis Nezglyal vartojimo poveikis dažniau pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Visų pirma, šalutinis poveikis yra svorio padidėjimas ir skysčių susilaikymas organizme, dėl kurio atsiranda edema su tokiais požymiais kaip kojų, pėdų ar kulkšnių patinimas. Jūsų vaiko gydytojas stebės šį procesą ir gali nutraukti Jūsų vaiko gydymą Nezglyal, jei pasireiškia sunkūs edemos ar širdies nepakankamumo simptomai.
- Kai kuriems pacientams, kuriems susilaiko skysčiai, gali išsivystyti širdies nepakankamumas. Kuo greičiau praneškite savo vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui atsiranda širdies nepakankamumo požymių, tokių kaip neįprastas dusulys, padidėjęs kojų, pėdų ar kulkšnių patinimas, nepaisant gydytojo taikomų priemonių, diskomfortas ar patinimas pilve, miego sutrikimai su dusuliu gulint lovoje, krūtinės skausmas ar palpitacija, dažnas sausas kaustantis kosulys.
- Gydymas Nezglyal turi būti nutrauktas likus ne mažiau kaip 5 dienoms iki tol, kol Jūsų vaikui bus pradėti skirti palaikomieji vaistai, naudojami prieš kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją – procedūrą, per kurią iš paciento kaulų čiulpų pašalinamos ląstelės ir pakeičiamos kamieninėmis ląstelėmis, kad susidarytų nauji kaulų čiulpai.
- Jei Jūsų vaiko kepenų funkcija sutrikusi, jo gydytojas atidžiai apsvarstys, ar šis vaistas jam tinka, ir gali norėti jį atidžiai stebėti.
- Nedelsdami kreipkitės į savo vaiko gydytoją, jei gydymo metu pastebėjote kraujo Jūsų vaiko šlapime arba Jūsų vaikas jaučia skausmingą ar apsunkintą šlapinimąsi. Prieš pradėdant vartoti Nezglyal, Jūsų vaikui bus paimtas kraujo mėginys kepenų funkcijai patikrinti. Šis patikrinimas gali būti kartojamas reguliariais intervalais. Nedelsdami kreipkitės į savo vaiko gydytoją, jei Jūsų vaikui atsiranda kepenų ligos simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, svorio kritimas, tamsus šlapimas arba odos pageltimas (gelta).
- Jei Jūsų vaikas serga osteoporoze arba jam yra kaulų lūžių rizika, pasitarkite su savo vaiko gydytoju. Tos pačios klasės vaistai buvo siejami su padidėjusia kaulų lūžių rizika. Nežinoma, ar Nezglyal gali paveikti kaulų vystymąsi ar kaulų stiprumą vaikams. Gydymo metu gydytojas stebės Jūsų vaiko augimą ir kaulų būklę.
- Nezglyal draudžiama vartoti kartu su bet kuriais kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais, nes tai gali padidinti hipoglikemijos (mažo cukraus kiekio kraujyje) riziką. Jei Jūsų vaikas serga 1 arba 2 tipo diabetu ir vartoja bet kokius vaistus nuo diabeto, gydytojas atidžiai apsvarstys, ar šis vaistas jam tinka, ir gali norėti jį atidžiai stebėti.
- Jei Jūsų vaikas serga tam tikra akių liga, vadinama geltonosios dėmės edema (akies dugno patinimas), gydytojas gali nukreipti jį atlikti akių tyrimą ir nuspręsti, ar gydymą reikia tęsti.

Vaikams iki 2 metų

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes jo poveikis šiai amžiaus grupei nebuvo ištirtas.

Kiti vaistai ir Nezglyal

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo vaiko gydytojui.

Šie vaistai gali padidinti Nezglyal šalutinio poveikio riziką:

- gemfibrozilis (vartojamas padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti);
- itrakonazolas (vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti);
- klaritromicinas (vartojamas bakterinėms infekcijoms gydyti);
- metforminas (vartojamas diabetui gydyti) arba kiti vaistai, mažinantys cukraus kiekį kraujyje, tokie kaip insulinas, gliklazidas, glimepiridas arba glibenklamidas.

Šie vaistai gali sumažinti Nezglyal veiksmingumą:

- karbamazepinas (vartojamas tam tikrų tipų priepuoliams gydyti žmonėms, sergantiems epilepsija, skausmui esant trišakio nervo neuralgijai arba manijai esant bipoliniam sutrikimui gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
- fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti);
- fenobarbitalis (vartojamas epilepsijai gydyti).

Vartojant šiuos vaistus kartu su Nezglyal, gali prireikti ypatingo stebėjimo:

- rozuvastatinas (vartojamas padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti);
- metotreksatas (vartojamas tam tikroms uždegiminėms ligoms ir kai kuriems vėžiniams susirgimams gydyti);
- sulfasalazinas (vartojamas uždegiminėms žarnyno ligoms gydyti).

Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar šiuos vaistus galima vartoti kartu, ir gali atidžiau stebėti Jūsų vaiko būklę.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali turėti nedidelį poveikį gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Jei Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, turintis įtakos jo regėjimui, jis neturėtų važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmų, kol jo regėjimas nesunormalės (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nezglyal sudėtyje yra sorbitolio, natrio ir natrio benzoato

Šio vaisto 100 ml yra 8 000 mg sorbitolio, tai atitinka 80 mg/ml. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, arba jeigu Jūsų vaikui nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš jam vartojant ar skiriant šį vaistą, pasakykite gydytojui.

Šio vaisto 100 ml yra 200 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), tai atitinka 2 mg/ml. Tai atitinka 0,10 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Šio vaisto 100 ml yra 100 mg natrio benzoato, tai atitinka 1 mg/ml.

3. Kaip vartoti Nezglyal

Visada skirkite šį vaistą vaikui tiksliai, kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į jo gydytoją.

Gydymą šiuo vaistu turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis ligų, dėl kurių nervų ląstelės nustoja tinkamai funkcionuoti, gydymo patirties.

Nezglyal yra suspensija, vartojama per burną vieną kartą per parą.

Rekomenduojamą paros dozę vaikams apskaičiuos Jūsų vaiko gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko amžių, svorį ir ūgį. Jūsų vaikui reikės reguliariai lankytis pas jo gydytoją, kad augant toliau gautų tinkamą dozę.

Nezglyal savo vaikui duokite kiekvieną dieną tuo pačiu metu, geriausia po pusryčių.

Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas parodys, kaip teisingai išmatuoti dozę. Naudokite kartu su Nezglyal pateiktą dozavimo švirkštą, kad išmatuotumėte savo ar savo vaiko paros dozę.

Naudojimo instrukcija

- Prieš kiekvienos dozės vartojimą, buteliuką reikia maždaug 30 sekundžių gerai pakratyti.
- Padėkite buteliuką ant horizontalaus, stabilaus paviršiaus ir nuimkite dangtelį.
- Į buteliuką įkiškite pakuotėje esantį dozavimo švirkštą ir ištraukite rekomenduojamą paros dozę.
- Ištuštinkite geriamojo dozavimo švirkšto turinį į Jūsų vaiko burną ir įsitikinkite, kad Jūsų vaikas jį nuryja.
- Jūsų vaikui suvartojus paros dozę, uždarykite buteliuką. Geriamąjį dozavimo švirkštą praplaukite švariu vandeniu ir nusauskite popieriniu rankšluosčiu. Įdėkite buteliuką ir geriamąjį dozavimo švirkštą atgal į gamintojo pakuotę, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Nezglyal dozę?

Jei netyčia savo vaikui davėte per didelę vaisto dozę arba jei Jūsų vaiko vaistų išgėrė kažkas kitas arba kitas vaikas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką ir atsineškite šį pakuotės lapelį su savimi.

Pamiršus Jūsų vaikui skirti Nezglyal

Jei Jūsų vaikas praleido dozės vartojimą, tiesiog tęskite kitos dozės vartojimą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Nezglyal

Kad Nezglyal veiktų tinkamai, jį reikia vartoti kiekvieną dieną. Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju prieš nutraukdami vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo vaiko gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai dažniau pasireiškia gydymo pradžioje ir gali prireikti Jūsų vaiko gydytojo stebėjimo.

Vaikams, gydytiems Nezglyal, buvo pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Patinimas dėl skysčių susilaikymo, įskaitant Jūsų vaiko blauzdų, veido ir (arba) akių vokų patinimą (edema)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo tyrimų pokyčiai, tokie kaip:
 - o Mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija).
 - o Pakitusi skirtingų tipų baltųjų kraujo ląstelių formulė.
 - o Kraujas kreša lėčiau (padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis [TNS]).
 - o Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija).

- o Sumažėjęs limfocitų – tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių – kiekis (limfopenija).
- o Sumažėjęs neutrofilų – tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių – kiekis (neutropenija).
- o Padidėjęs protrombino (baltymo, reikalingo kraujo krešėjimui) kiekis.
- o Padidėjęs su širdimi susijusio kraujo tyrimo žymens (N-terminalinio smegenų natriuretinio prohormono peptido) kiekis.
- Padidėjęs apetitas.
- Kūno svorio padidėjimas.
- Galvos skausmas.
- Naktinis prakaitavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jei Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba chirurgui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį, galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nezglyal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po pirmojo atidarymo: laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti per 66 dienas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nezglyal sudėtis

Veiklioji medžiaga yra leriglitas (hidrochlorido pavidalu).

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 13,7 mg leriglitas (hidrochlorido pavidalu).

Viename buteliuke (100 ml) yra 1 370 mg leriglitas (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E 420), mikrokristalinė celiuliozė (E 460i), karmeliozės natrio druska (E 466), sacharino natrio druska (E 954), natrio benzoatas (E 211), natrio citratas (E 331), citrinų rūgštis monohidratas (E 330), braškių skonio aromatinė medžiaga ir išgrynintas vanduo (taip pat žr. 2 skyrių Nezglyal sudėtyje yra sorbitolio, natrio ir natrio benzoato“).

Nezglyal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nezglyal yra homogeninė, balta geriamoji suspensija.

Hidrolizinės III klasės rudos spalvos stiklinis 100 ml buteliukas su baltu polietileniniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, supakuotas kartu su 12 ml polietileniniu geriamuoju dozavimo švirkštu, graduotu kas 0,5 ml.

Pakuotės dydis – vienas buteliukas.

Registruotojas

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona
Ispanija
Tel.: +34 93 544 14 66
pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Tel.: +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
Tel.: +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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

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
Tel.: +302109931458

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.
Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

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

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS
SĄLYGOMIS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.