

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs suspensijas iekšķīgai lietošanai ml satur 13,7 mg leriglitzona (*leriglitzone*) (hidrohlorīda veidā).

Viena pudele (100 ml) satur 1370 mg leriglitzona (hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 80 mg sorbīta (E 420).

Katrs ml satur 2 mg nātrija.

Katrs ml satur 1 mg nātrija benzoāta (E 211).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta, homogēna suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nezglyal ir indicēts cerebrālas adrenolekodistrofijas (cALD) vīriešiem ar adrenolekodistrofiju (ALD) vecumā no 2 līdz 12 gadiem, kuriem bojājumos neuzkrājas gadolīnijs (Gd), (t. i., tie ir Gd negatīvi), ko nosaka smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiskas (MRA) izmeklējumā, un ar neiroloģisko funkciju vērtību (*Neurological Functional Score* — NFS) 0 vai 1, ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Nezglyal terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi neirodeģeneratīvu slimību ārstēšanā.

Devas

Nezglyal jālieto reizi dienā. Ieteicamās devas ir atkarīgas no auguma garuma un ķermeņa masas, kā parādīts tālāk 1. tabulā (bērniem no 2 līdz 5 gadiem) un 2. tabulā (bērniem no 6 līdz 12 gadiem).

1. tabula. Ieteicamās devas ml bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem

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

2. tabula. Ieteicamās devas ml bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem

	Ķermeņa masa (kg)						
Augums (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

Devas pielāgošana bērniem

Ieteicams ik pēc 6 mēnešiem pārbaudīt pediatriko pacientu augšanu, lai pielāgotu devu, uzraugot augumu un svaru.

Devas pielāgošana aknu darbības izmaiņu gadījumā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā pacienti jāuzrauga, vai viņiem nepaaugstinās aknu enzīmu līmenis, pielāgojot devu saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem jāveic atbilstošas aknu funkciju pārbaudes, un tā regulāri jāuzrauga ārstēšanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. Ieteicamā Nezglyal devas lietošanas pārtraukšana

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Ieteicamā devas pielāgošana
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	Alanīnaminotransferāzes (ALAT) rādītājs > 3,0 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (ANR), ko uzrāda 2 pārbažu rezultāti. Otra pārbaude jāveic 3–5 dienu laikā pēc pirmā paaugstinātā rezultāta.	Tiklīdz tiek konstatēts pirmais būtiski paaugstinātais rādītājs, ārstēšana jāpārtrauc līdz tas normalizējas. Pēc rādītāju normalizēšanās apsveriet ārstēšanas atsākšanu un aknu enzīmu līmeņa turpmāku uzraudzību. Ja atkārtoti paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jāatkārto iepriekš aprakstītā rīcība.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientiem jāiesaka nelietot dubultu devu un lietot nākamo devu, kā noteikts.

Īpašas populācijas

Aknu funkcijas traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nav pieejami, tāpēc šo zāļu drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav noteikta. Nav ieteicams lietot pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu funkcijas traucējumiem (A, B vai C grupa pēc Child-Pugh klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru funkcijas traucējumi

Dati par pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem nav pieejami. Nieru ekskrēcijai ir maza nozīme neizmainītā leriglitzona klīrensā, un klīniski nozīmīga leriglitzona vai aktīvā metabolīta M3 uzkrāšanās pacientiem ar viegliem nieru funkcijas traucējumiem ir maz ticama. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) = 60–89 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tomēr lietošana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min) nav ieteicama.

Pediatriskā populācija (bērni < 2 gadu vecumā)

Nezglyal drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Suspensija jāievada vienu reizi dienā, vēlams pēc brokastīm vienā un tajā pašā laikā. Pirms katras devas pudele labi jāsakrata apmēram 30 sekundes.

Suspensija jāievada, izmantojot pievienoto graduēto šļirci perorālai ievadīšanai, lai nomērītu atbilstošu suspensijas tilpumu, kas atbilst pacientam nozīmētajai devai.

Sīkāku informāciju par zāļu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret tiazolidīndioniem.

Sirds mazspēja vai sirds mazspēja anamnēzē (I–IV klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tūska/šķidrums aizture un sirds mazspēja

Tūska gadījumi ļoti bieži tika novēroti bērniem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bērniem parasti novēroja sejas vai periorbitālu tūska.

Tūska var sākties 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas, un lielākajai daļai pacientu tā rodas 24 nedēļu laikā. Tūska ārstēšanai nav ieteicami diurētiskie līdzekļi, jo tie var dekompensēt elektrolītu līdzsvaru

pacientiem, kuri saņem kortikosteroīdu hormonu aizstājterapiju ALD izraisītas virsnieru mazspējas ārstēšanai.

Samazinot devu, tūska nemazinās un neizzūd. Ja rodas pastāvīga vai smaga tūska un pacients to nepanes, var apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu. Pacienti jāinformē par perifēras vai sejas tūskas iespējamību.

Nav datu par leriglitzona lietošanu pacientiem ar sirds mazspēju vai sirds slimību anamnēzē, kā arī pacientiem ar sirds mazspējas riska faktoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Leriglitzona lietošana pacientiem ar sirds mazspēju vai sirds slimību anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas šķidruma aiztures pazīmes un simptomi (pēc ārstēšanas uzsākšanas ieteicams novērtēt venozo spiedienu jūga vēnā un pārbaudīt hepatomegāliju) un sirds mazspēja (I–IV klase pēc NYHA klasifikācijas) vai ķermeņa masas palielināšanās, kas saistīta ar šķidruma aizturi, īpaši pacientiem ar sirds mazspējas riska faktoriem (I–IV klase pēc NYHA klasifikācijas), piemēram, hipertensiju, koronāro sirds slimību, vārstuļu slimību, ģimenes anamnēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Leriglitzona lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga sirds slimības stāvokļa pasliktināšanās.

Pacienti, kuriem veikta HSCT (hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija)

Ārstēšana ar leriglitzonu jāpārtrauc vismaz piecas dienas pirms HSCT procedūru uzsākšanas; to definē kā dienu, kad pirmo reizi tiek ievadītas mieloablatīvās kondicionēšanas zāles. Lietošanas pārtraukšanas laiks jāapstiprina ārstējošajam ārstam, pamatojoties uz plānoto sagatavošanas režīmu.
Aknu funkcijas uzraudzība

Pirms terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni sākotnējā stāvoklī (aspartātaminotransferāze (ASAT) vai ALAT > 2 reizes pārsniedz ANR), kopējais bilirubīns > 1,5 reizes pārsniedz ANR (izņemot Gilberta sindroma gadījumā) vai ar jebkādam citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc ārstēšanas uzsākšanas ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni (reizi ceturksnī pirmo 6 mēnešu laikā un pēc tam ik pēc 6 mēnešiem). Ja terapijas laikā ALAT līmenis paaugstinās līdz 3 reizēm virs normas augšējās robežas, aknu enzīmu līmenis jāpārbauda vēlreiz 3 līdz 5 dienas pēc pirmā paaugstinātā rezultāta. Ja ALAT līmenis saglabājas vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana jāpārtrauc. Ārstēšanu var atsākt pēc rādītāju normalizēšanās, turpinot uzraudzīt aknu enzīmu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masas palielināšanās

Ārstēšanas laikā ar leriglitzonu ļoti bieži tika novērota palielināta ķermeņa masa bērniem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ilgtermiņa drošums pediatrikajā populācijā

Pieredze par leriglitzona lietošanu bērniem ir ierobežota. Ilgtermiņa drošuma dati šajā populācijā nav pieejami. Leriglitzona iespējamā ietekme uz kaulu minerālbūvumu un augšanu pediatrikajiem pacientiem nav zināma. Ārstējot pediatrikos pacientus, jāapsver atbilstoša klīniskā uzraudzība.

Urīnpūšļa vēzis

Ziņots, ka, lietojot pioglitazonu II tipa cukura diabēta ārstēšanai, palielinās urīnpūšļa vēža risks. Lietojot leriglitzonu, netika ziņots par urīnpūšļa ļaundabīgiem audzējiem, tomēr ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti.

Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt ārsta palīdzību, ja ārstēšanas laikā rodas makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, piemēram, dizūrija vai neatliekama urinēšana.

Kaulu lūzumu risks

Lai gan klīniskajos pētījumos, lietojot leriglitzonu, līdz šim nav ziņots par kaulu lūzumiem, tie ir zināma proliferatoru aktivēto gamma receptoru (PPAR γ) agonistu klases blakusparādība, jo tie ietekmē kaulu metabolismu. Pacienti ar paaugstinātu lūzumu risku atbilstoši jāuzrauga.

I un II tipa cukura diabēts

Drošums un efektivitāte pacientiem ar I vai II tipa cukura diabētu nav noteikta. Leriglitzonu nedrīkst lietot pacienti, kuri lieto zāles glikozes līmeņa asinīs pazemināšanai, jo pastāv paaugstināts hipoglikēmijas risks. Saistībā ar tiazolidīndionu lietošanu pacientiem ar cukura diabētu ir ziņots par pirmreizēju vai pastiprinātu diabētisko makulas tūsku, ko bieži pavada redzes asuma samazināšanās un perifēra tūska. Ārstniecības personālam jāņem vērā makulas tūskas iespējamība, ja pacienti ziņo par redzes asuma traucējumiem un jāapsver nosūtīšana uz konsultāciju pie oftalmologa.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts (E 420)

Šīs zāles satur 8000 mg sorbīta katrā 100 ml, kas atbilst 80 mg/ml.

Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (HFI) šīs zāles nedrīkst lietot/saņemt.

Jāņem vērā vienlaicīgi lietotu sorbītu (vai fruktozi) saturošu produktu un ar uzturu uzņemtā sorbīta (vai fruktozes) papildus iedarbība.

Sorbīta saturs iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi lietotu iekšķīgi lietojamu zāļu biopieejamību.

Nātrijs

Šīs zāles satur 2 mg nātrija katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,10% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Nātrija benzoāts (E 211)

Šīs zāles satur 100 mg nātrija benzoāta katrā 100 ml, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība, kas ietekmē leriglitzonu

Līdz šim nav veikti klīniski pētījumi par leriglitzona mijiedarbību ar citām zālēm.

Leriglitzonu galvenokārt metabolizē citohroms P450 (CYP2C8 un CYP3A4), un tas ir P glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts.

CYP2C8 un CYP3A inhibitori

Leriglitzonu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, gemfibrozilu) vai spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, klaritromicīnu, ritonavīru, verapamilu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja vienlaicīgi ar leriglitzonu tiek lietoti gan CYP2C8, gan CYP3A4 inhibitori.

CYP2C8 un CYP3A induktori

Leriglitzonu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar CYP2C8 un/vai CYP3A induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu).

Transportētāju mijiedarbība

Lietoju vienlaicīgi ar P-gp vai BCRP inhibitoriem, nav sagaidāma ietekme uz leriglitzona uzsūkšanos, jo absolūtā perorālā biopieejamība ir augsta. Nav sagaidāms, ka P-gp un BCRP inhibitori būtiski palielinās leriglitzona līmeni smadzenēs.

Leriglitzona ietekme uz citām zālēm

Transportētāju mijiedarbība

BCRP inhibīcijas potenciāls zarnu līmenī nav zināms. Vienlaicīgi lietotas zāles, kas ir šo transportētāju substrāti (tai skaitā (bet ne tikai) lapatinibs, metotreksāts, rosuvastatīns, topotekāns, sulfasalazīns), var palielināt to koncentrāciju plazmā, un tās jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar glikozes līmeni asinīs pazeminošām zālēm

Līdz šim nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar leriglitzonu un pret diabēta zālēm. Leriglitzons palielina jutību pret insulīnu, tāpēc vienlaicīga lietošana ar glikozes līmeni asinīs pazeminošām zālēm (piemēram, metformīnu, insulīnu, gliklazīdu, glimepirīdu vai glibenklamīdu) var palielināt hipoglikēmijas risku.

Leriglitzonu nedrīkst lietot pacienti, kuri lieto glikozes līmeni asinīs pazeminošas zāles. Ja vienlaicīga lietošana tiek uzskatīta par neizbēgamu, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas hipoglikēmijas pazīmes un simptomi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav piemērojams.

Barošana ar krūti

Nav piemērojams.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par leriglitzona ietekmi uz auglību cilvēkiem. Žurkām netika novērota ietekme uz tēviņu auglību, tomēr tika novērota ietekme uz mātišu auglību (mazāks dzīvo embriju skaits) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nezglyal maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc leriglitzona lietošanas var rasties pastiprināta asarošana, kā arī plakstiņu tūska/pietūkums, kas var izraisīt redzes traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Leriglitzona vispārējais drošuma profils ir balstīts uz klīniskajiem pētījumiem un papildu klīnisko pieredzi, kas gūta, ārstējot pediatrikos pacientus ar ALD.

Bērniem (no 2 līdz 12 gadiem) visbiežāk ziņotās blakusparādības leriglitzona terapijas laikā bija ķermeņa masa pieaugums (8.7%), plakstiņu tūska (8.7%), leukopēnija (8.7%) un neitropēnija (8.7%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Leriglitzona drošums pediatrikajiem pacientiem ar ALD tika novērtēts atklātā II fāzes pētījumā MT-2-02, kurā piedalījās 23 pacienti vecumā no 2 līdz 12 gadiem. Vidējais ārstēšanas ilgums (standarta

novirze) bija 76,2 (48,91) nedēļas, un mediāna bija 57,9 (min.; maks. 5,4; 192,1) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības bērniem (no 2 līdz 12 gadiem) pediatriiskajā populācijā ir uzskaitītas 4. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasei un biežumam. Katrā orgānu sistēmu klasē blakusparādības ir uzskaitītas pēc biežuma saskaņā ar šādu biežuma klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Patoloģiska leukocitārā formula Starptautiskās normalizētās attiecības paaugstināšanās Leikopēnija Limfopēnija Neitropēnija Paaugstināts protrombīna līmenis	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Palielināta ķermeņa masa Palielināta apetīte	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Paaugstināts smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N terminālā prohormona līmenis	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Svīšana naktīs	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska*	Ļoti bieži

* Tūska ietver perifērisku tūsku, sejas pietūkumu un plakstiņu tūsku

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Anēmija

Pacienti, kuri tika ārstēti ar leriglitzonu, laboratoriskajos izmeklējumos ir konstatēta anēmija (tai skaitā dzelzs deficīta anēmija). Bērniem (no 2 līdz 12 gadiem) tā tika novērota 4,3% gadījumu. Dažiem pacientiem laboratorisko izmeklējumu rezultāti liecināja par makrocitārām izmaiņām (piemēram, palielinātu vidējo korpuskulāro tilpumu vai samazinātu vidējo hemoglobīna koncentrāciju eritrocītā). Par vairumu blakusparādību tika ziņots pirmajās 48 nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šie notikumi bija viegli un asimptomātiski.

Ķermeņa masas palielināšanās

Par ķermeņa masas palielināšanos ir ziņots 8,7% bērniem (no 2 līdz 12 gadiem). Par vairumu blakusparādību tika ziņots pirmajās 24 nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas, un tās bija vieglas.

Tūska un plakstiņu tūska

Ar leriglitzonu ārstētiem pacientiem (17,4% pacientu bērnu (no 2 līdz 12 gadiem) ziņots par tūsku (tai skaitā tūska un plakstiņu tūska). Par vairumu blakusparādību tika ziņots pirmajās 24 nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas, un tās bija vieglas pediatriiskajā populācijā.

Pediatriiskā populācija

Nav pieejami dati par leriglitzona lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pacientu uzraudzīt, veicot EKG, glikozes līmeņa un asinsspiediena mērījumus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX23

Darbības mehānisms

Leriglitzons ir selektīvs peroksisomu proliferatoru aktivētā gamma receptora (PPAR γ) agonists.

Leriglitzons mazina nervu sistēmas iekaisumu, pateicoties NF- κ B mediētai signalizēšanai par iekaisumu, aizsargāja neironus un astrocītus, kā arī samazināja mikrogliju aktivāciju cALD *in vitro* modeļos. Tas arī samazināja oksidatīvo stresu un veicināja mitohondriju funkciju neironu šūnu tipos. Leriglitzons *in vitro* modeļos, kas saistīti ar hematoencefālisko barjeru, samazināja monocītu adhēziju pie endotēlija šūnām. Ar cALD saistītā nervu sistēmas iekaisuma *in vivo* modelī leriglitzons izraisīja no devas atkarīgu klīnisko simptomu samazināšanos. Aizsargājoša un atjaunojoša iedarbība uz mielinizāciju ir pierādīta gan *in vitro*, gan *in vivo* modeļos.

Klīniskā efektivitāte

Leriglitzona efektivitāte norādītajā populācijā tika novērtēta atklātā pētījumā ar pediatriem vīriešu dzimuma pacientiem ar cALD (MT-2-02; N = 23).

Pētījums MT-2-02

Pētījums MT-2-02 bija atklāts pētījums, kurā piedalījās vīriešu dzimuma pediatrie pacienti vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar cALD, lai novērtētu leriglitzona (13,7 mg/ml) ietekmi uz slimības progresēšanu pirms HSCT. Leriglitzonu lietoja vienu reizi dienā iekšķīgi, sākotnējās devas noteica atbilstoši vecumam un ķermeņa masai un pēc tam tās pielāgoja atbilstoši farmakokinētiskajiem rezultātiem, lai sasniegtu mērķa koncentrācijas līmeni (170 mcg·h/ml). Ārstēšanu turpināja līdz 96. nedēļai, ja vien tā netika pārtraukta agrāk HSCT dēļ. Kopā tika iekļauti 23 pacienti ar šādu vecuma sadalījumu: 7 pacienti vecumā no 2 līdz 5 gadiem un 16 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem: 23 pacientu vidējais vecums bija 7,7 gadi (SN 2,93); sākotnējā stāvokļa mainīgie ir sniegti nākamajās tabulās. Pacienti sākotnējā stāvoklī tika iedalīti vienā no divām grupām: pacienti ar Gd negatīviem smadzeņu bojājumiem (1. grupa — gadolīniju neuzkrājoši bojājumi [Gd negatīvs]; $n = 9$) vai pacienti ar Gd pozitīviem smadzeņu bojājumiem (2. grupa — gadolīniju uzkrājoši bojājumi [Gd pozitīvs]; $n = 14$). Sākotnējā stāvoklī neiroloģisko funkciju vērtība (NFS) kopējā populācijā svārstījās no 0 līdz 1, un MFD bija 0 visai populācijai.

Trīs pacienti no 2. grupas pārtrauca dalību pētījumā pirms 24. nedēļas un tāpēc tika izslēgti no vērtējamās datu kopas, jo viņi nevarēja nodrošināt minimāli nepieciešamos datus, lai varētu novērtēt

slimības progresēšanas apstāšanās. Rezultātā izvērtējamajā kopā bija 20 pacienti, tai skaitā 9 pacienti 1. grupā un 11 pacienti 2. grupā.

Pētījuma laikā 14 pacientiem (no 23) tika veikta HSCT vai gēnu terapija (GT) (1. grupa, $n = 3$; 2. grupa, $n = 11$).

Efektivitātes novērtējumi tika veikti līdz 96. nedēļai vai līdz apmeklējumam pirms HSCT atkarībā no tā, kurš notikums bija pirmais.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem klīniski un radioloģiski tika konstatēta slimības progresēšanas apstāšanās 96. nedēļā vai apmeklējumā pirms HSCT, ņemot vērā slimības apstāšanās rādītāju 10% dabiskā gaitā. Klīniski un radioloģiski konstatēta slimības progresēšanas apstāšanās ("apturēta slimības progresēšana") tika novērtēta, izmantojot iepriekš noteiktus kritērijus, kas definēti kā viss turpmāk minētais:

- neiroloģisko funkciju vērtības (NFS) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ≤ 5 punkti;
- būtiskas funkcionālās invaliditātes neesamība (*major functional disability* — MFD);
- MR attēldiagnostikas izmeklējumā nav konstatētas bojājumu progresēšanas pazīmes, piemēram:
 - 1. grupā netika novērota pārveidošanās par gadolīniju uzkrājošiem (Gd+) bojājumiem (gadolīnija intensitātes rādītājs (GIS) = 0);
 - pastāvīgu Gd+ bojājumu izzušana 2. grupā, kas definēta kā GIS skalas rādītāja izmaiņas no 1, 2 vai 3 uz 0, kur pastāvīgi Gd+ bojājumi tiek definēti kā bojājumi, kas ir novērojami ≥ 2 secīgos MR attēldiagnostikas izmeklējumos vismaz 6 mēnešu laikā;
 - neatkarīgu ekspertu vērtējumā nevienā grupā netika konstatēta būtiska T2/FLAIR bojājumu palielināšanās, salīdzinot ar iepriekšējo MR attēldiagnostikas izmeklējumu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra ilgstošas NFS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli; Loes skalas izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un GIS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

96. nedēļā vai apmeklējumā pirms HSCT 7 no 20 vērtējamajām pētāmajām personām (35%; 95% TI: 15,4; 100%) atbilda slimības progresēšanas apturēšanas definīcijai, un tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. Informācija par primāro mērķa kritēriju 96. nedēļā un apmeklējumā pirms HSCT 1. grupā ir apkopota 5. tabulā.

5. tabula. Pētījums MT-2-02. Galvenais mērķa kritērijs 1. grupā

Galvenais mērķa kritērijs (96. nedēļā vai apmeklējums pirms HSCT)	n (%) (Novērtējamā kopā, n = 9)	95% TI
Apturēta slimības progresēšana	6 (66,7%)	29,9–100%
Apturētas slimības progresēšanas komponenti:		
1. NFS izmaiņas ≤ 5	9 (100%)	66,4–100%
2. MFD neesamība	9 (100%)	66,4–100%
3. Bojājuma progresēšanas neesamība	6 (66,7%)	29,9–92,5%
3.a. Gd negatīvs (GIS = 0)	6 (66,7%)	29,9–92,5%
3.b. Ievērojamas augšanas neesamība	7 (77,8%)	40,0–97,2%

Lai novērtētu 15 neiroloģisko funkciju jomas, tika izmantotas ilgstošas NFS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli; 6 no šīm jomām novērtē visnopietnākos simptomus, kas apkopoti kā MFD.

1. grupā NFS vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī bija 0 un saglabājās 0 līmenī 96. nedēļā, kā arī apmeklējumā pirms HSCT. Nevienam no pacientiem pētījuma laikā nemainījās NFS rādītājs par vairāk nekā 1 punktu, tai skaitā tiem, kuru uzraudzība ilga vairāk nekā 96 nedēļas.

Visām pētāmajām personām nebija MFD, un ārstēšanas laikā ar leriglitzonu nenomira neviena pētāmā persona, ieskaitot tās pētāmās personas, kuras tika uzraudzītas ilgāk par 96 nedēļām.

Lai novērtētu bojājumu slodzes palielināšanos laika gaitā, tika izmantotas Loes skalas izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 1. grupā mediānā Loes skalas vērtība sākotnējā stāvoklī bija 2,0. Pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu līdz 96. nedēļai, tā saglabājās stabila (mediānās vērtības izmaiņām attiecībā pret sākotnējo stāvokli — 0), savukārt pacientiem, kuriem tika veikta HSCT, mediānās vērtības izmaiņas apmeklējumā pirms HSCT bija 2.

Lai novērtētu Gd uzkrāšanās izmaiņas, tika izmantotas GIS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 1. grupā 6 no 9 pacientiem (66,7%), kuriem 96. nedēļā GIS bija 0. Trim pacientiem, kuriem Gd negatīvi bojājumi progresēja par Gd pozitīviem, GIS bija 1 apmeklējumā pirms HSCT.

Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas cilvēkiem leriglitzons ātri uzsūcas, un tā absolūtā biopieejamība ir 91,1% pēc vienreizējas perorālas leriglitzona 163,93 mg brīvā formā lietošanas (+ intravenozi ievadot 91 mcg brīvā formā radioaktīvi iezīmētu savienojumu). Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 stundas pēc ievadīšanas. Proporcionāla plazmas koncentrācijas palielināšanās tika novērota, lietojot leriglitzona 27,32–245,9 mg brīvās formas devu. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc zāļu lietošanas 4–5 dienas. Atkārtota lietošana izraisa 1,7–1,8 reizes lielāku zāļu uzkrāšanos.

Izkliede

Leriglitzons saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām 96,4% apmērā, un asins un plazmas attiecība ir 0,6. Izkliedes tilpums ir 35,3 l. Pētījuma 8. dienā 4 stundas pēc pēdējās leriglitzona hidrohlora devas lietošanas (attiecīgi 135 mg un 270 mg) brīvprātīgo cerebrospīnālajā šķidrumā (CSŠ) tika konstatēts leriglitzons attiecīgi 188 ng/ml un 332 ng/ml koncentrācijā. Tas atbilst aptuveni 2% no leriglitzona kopējās koncentrācijas plazmā. M3 šķērso hematoencefālisko barjeru tikai ļoti ierobežotā apjomā.

Biotransformācija

Leriglitzons tiek metabolizēts aknās galvenokārt ar CYP2C8 un CYP3A4 starpniecību.

M3 ir leriglitzona galvenais metabolīts, un tas veidojas dehidrogenējoties spirta grupai. Brīvprātīgajiem (2–24 stundu intervālā) leriglitzons plazmā veido 60–65% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla daudzuma, bet galvenais metabolīts M3 veido 30–35%. Leriglitzons un M3 ir P-glikoproteīna un BCRP substrāti.

Eliminācija

Pēc vienreizējas [¹⁴C] iezīmētas 163,93 mg leriglitzona devas radioaktivitāte galvenokārt izdalās ar urīnu (77%) un mazākā mērā ar izkārnījumiem (24%). Urīnā leriglitzons izdalījās galvenokārt oksidētu metabolītu un glikuronīda konjugātu veidā, un tikai niecīgā daudzumā tika konstatēts

nemainīts leriglitzons un aktīvais metabolīts M3. Ar izkārņījumiem leriglitzons izdalījās galvenokārt kā sulfatētais metabolīts.

Pēc vienreizējas perorālas 180 mg leriglitzona hidrohlorīda devas lietošanas un 100 mcg ¹⁴C-leriglitzona hidrohlorīda intravenozas ievadīšanas aprēķinātā ekskrecija ar žulti izkārņījumos ir 21,3% no kopējās radioaktivitātes, un tikai neliels daudzums izdalās neizmainītā ¹⁴C-leriglitzona vai ¹⁴C-M3 veidā. Leriglitzona un M3 eliminācijas pusperiods ir apmēram 22 stundas.

Noteiktais klīrenss cilvēkiem ir 0,976 l/h.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Dati nav pieejami.

Aknu funkcijas traucējumi

Dati nav pieejami.

Nieru funkcijas traucējumi

Dati par pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru funkcijas traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes novērojumi pelēm, žurkām un suņiem, kuriem leriglitzons tika ievadīts attiecīgi līdz 3, 6 un 9 mēnešus, bija tipiski pārmērīgai PPAR γ aktivācijai. Proti, pētījumos tika konstatēta eritrocītu skaita samazināšanās, sirds muskuļa masas palielināšanās, kā arī palielināta tauku nogulsnešanās un infiltrācija. Turklāt hroniskas toksicitātes pētījumā ar žurkām vienam tēviņam, kam tika ievadīta liela deva, tika konstatēta izolēta zemādas ļaundabīga sarkoma. Hroniskās toksicitātes pētījumā ar žurkām, sasniedzot leriglitzona iedarbības līmeni, pie kura nav novērojama nelabvēlīgā ietekme (NOAEL), nesaistītā leriglitzona un tā metabolīta M3 kombinētā sistēmiskā iedarbība žurkām bija līdzīga tai, kas paredzama pacientiem.

Kancerogenitāte

Divus gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos abām pētītajām sugām — žurkām un pelēm — netika konstatēts kancerogēns potenciāls.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar Sprāga-Doulija (CrI:CD[SD]) žurkām, kuras ārstēja ar leriglitzonu, netika novērotas ar ārstēšanu saistītas neoplastiskas atradnes. Lietojot maksimālās pārbaudītās devas mazuļiem, aprēķinātās drošuma robežas tēviņiem un mātītēm bija attiecīgi 0,63 un 1,50 saskaņā ar kombinēto nesaistītā leriglitzona un M3 iedarbību.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar CD-1 (ICR) — (CrI:CD1[ICR]) pelēm, kas tika ārstētas ar leriglitzonu, netika novērotas ar ārstēšanu saistītas neoplastiskas izmaiņas. Lietojot maksimālās pārbaudītās devas mazuļiem, aprēķinātās drošuma robežas tēviņiem un mātītēm bija attiecīgi 37,5 un 21,5 saskaņā ar kombinēto nesaistītā leriglitzona un M3 iedarbību.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumi tika veikti ar grūsnām žurkām un trušiem, un tajos tika atklāta augļa ķermeņa masas samazināšanās, lietojot maksimālās pārbaudītās devas (kas attiecīgi 3,07 un 4,40 reizes pārsniedz mērķa klīnisko iedarbību bērniem, ņemot vērā nesaistītā leriglitzona un M3 kombinēto iedarbību). Netika konstatēta teratogēna iedarbība. Pie maksimālās pārbaudītās devas nevēlamā ietekme uz mātīšu auglību un agrīno embrionālo attīstību izpaudās kā mazāks dzīvo embriju

skaitis (10,8 embriji salīdzinājumā ar 14,3 kontroles grupās), ko izraisīja vidējā dzelteno ķermenīšu skaita samazināšanās un embriju zuduma pirms un pēc implantācijas skaita palielināšanās. Ņemot vērā nesaistītā leriglītazona un tā metabolīta M3 kombinēto iedarbību uz organismu, aprēķinātās drošuma robežas šai ietekmei 2,7 reizes pārsniedza mērķa iedarbību bērniem klīniskajā praksē. Nevienas novērtētās devas gadījumā netika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību un mediēto ietekmi uz agrīno embrionālo attīstību tēviņiem.

Juvenīlā toksicitāte

Pētījumā ar žurku mazuliem, kurā tās saņēma devas no 22. līdz 91. dzīvības dienai (kas atbilst vecumam no 2 gadiem līdz pieaugušā vecumam cilvēkam), novērotā toksiskā ietekme bija līdzīga kā pieaugušām žurkām (NOAEL 25 mg/kg dienā, kas 2,19 reizes pārsniedz mērķa iedarbību bērniem saskaņā ar nesaistītā leriglītazona un tā metabolīta M3 kombinēto iedarbību uz organismu), ja neskaita nelielu ietekmi uz kaulu minerālo blīvumu. Šai ietekmei nav drošuma robežas. Klīnisko nozīmi nevar izslēgt.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E 420)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Karmelozes nātrija sāls (E 466)
Saharīna nātrija sāls (E 954)
Nātrija benzoāts (E 211)
Nātrija citrāts (E 331)
Citronskābes monohidrāts (E 330)
Zemeņu aromatizētājs
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Pēc pirmās atvēršanas reizes: līdz 66 dienām temperatūrā līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

III hidrolītiskās klases dzintarkrāsas stikla 100 ml pudele ar baltu bērniem neatveramu polietilēna vāciņu. Komplektā iekļauta 12 ml polietilēna perorālā dozēšanas šļirce ar 0,5 ml iedaļām.

Iepakojumā viena pudele.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Apstrāde

Lai varētu precīzi nomērīt parakstīto devu, iepakojumā ir iekļauta 12 ml perorālā dozēšanas šļirce. Veselības aprūpes speciālistam ir ieteicams izskaidrot pacientam vai aprūpētājam, kā lietot perorālo šļirci, lai nodrošinātu pareiza tilpuma ievadīšanu.

Pirms katras lietošanas reizes pudele rūpīgi jāsakrata aptuveni 30 sekundes.

Pudele jānovieto uz horizontālas, stabilas virsmas, un jānoņem vāciņš. Iepakojumā esošā perorālā dozēšanas šļirce jāievieto pudelē un jāizmanto, lai izvilktu parakstīto devu. Pēc tam perorālās dozēšanas šļirces saturs jāievada tieši pacienta mutē.

Kad pacients ir saņēmis dienas devu, pudele jāaizver, un perorālā dozēšanas šļirce jāizskalo ar tīru ūdeni un jānosusina ar papīra dvieli. Pēc tam pudele un perorālā dozēšanas šļirce jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2060/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (<i>post-authorisation safety study</i> — PASS): lai sīkāk raksturotu šķidruma aiztures, tai skaitā tūskas, izraisītu nopietnu seku biežumu un leriglitzona ilgtermiņa drošumu (tai skaitā ietekmi uz kaulu veselību) vīriešu dzimuma pacientiem vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar adrenolekodistrofiju (ALD), kuriem smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (MR) konstatēti neuzkrājoši gadolīnija (Gd) bojājumi (t. i., Gd	Ikgadējie ziņojumi (kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtēšanu)

negatīvi), un kuru neiroloģiskās funkcijas rādītājs (NFS) ir 0 vai 1, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījums MT-4-01 un jāiesniedz tā rezultāti.	
Lai sīkāk raksturotu lerigitazona efektivitāti vīriešu dzimuma pacientiem vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar adrenolekodistrofiju (ALD), kuriem smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (MR) konstatēti neuzkrājoši gadolīnija (Gd) bojājumi (t. i., Gd negatīvi), un kuru neiroloģiskās funkcijas rādītājs (NFS) ir 0 vai 1, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic daudznacionāls, daudzcentru, neintervences pētījums, kas balstās uz datiem no pacientu reģistra, lai iegūtu datus par lerigitazona ilgtermiņa efektivitāti reālās klīniskās prakses apstākļos, atbilstoši saskaņotajam protokolam un jāiesniedz tā rezultāti.	Reizi gadā (kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtēšanu)
Lai nodrošinātu atbilstošu lerigitazona drošuma un efektivitātes uzraudzību vīriešu dzimuma pacientiem vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar adrenolekodistrofiju (ALD), kuriem smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (MR) konstatēti neuzkrājoši gadolīnija (Gd) bojājumi (t. i., Gd negatīvi), un kuru neiroloģiskās funkcijas rādītājs (NFS) ir 0 vai 1, reģistrācijas apliecības īpašniekam katru gadu jāsniedz jebkāda jauna informācija par lerigitazona drošumu un efektivitāti.	Reizi gadā (kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtēšanu)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
leriglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 13,7 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).
Viena pudele (100 ml) satur 1370 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī sorbītu (E 420), nātriju un nātrija benzoātu (E 211). Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai
1 x 100 ml pudele
1 x 12 ml perorālā dozēšanas šļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet apmēram 30 sekundes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas reizes: līdz 66 dienām temperatūrā līdz 25 °C.

Pirmās atvēršanas datums: ____ / ____ / ____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2060/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nezglyal

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
leriglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 13,7 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).
Viena pudele (100 ml) satur 1370 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī E 211, E 420 un nātriju. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai.
100 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet apmēram 30 sekundes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas reizes: līdz 66 dienām temperatūrā līdz 25 °C.
Pirmās atvēršanas datums: ____/____/____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2060/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nezglyal

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai leriglitzone

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu došanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet **Jūsu bērna** ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai **Jūsu bērnam**. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes, kas līdzīgas Jūsu bērnam novērotajām.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nezglyal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nezglyal lietošanas
3. Kā lietot Nezglyal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nezglyal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nezglyal un kādam nolūkam to lieto

Nezglyal satur aktīvo vielu leriglitzonu. Tas pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā peroksisomu proliferatoru aktivētā gamma receptora (PPAR γ) agonisti.

Nezglyal ir līdzeklis retas smadzeņu slimības, ko sauc par cerebrālo adrenoleikodistrofiju (cALD) ārstēšanai zēniem.

Nezglyal lieto zēniem vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar cALD, kuriem ir smadzeņu bojājumi, saistībā ar kuriem nav konstatēti hematoencefāliskās barjeras traucējumi, ko sauc par Gd negatīviem bojājumiem (tās ir zonas, kas neuzņem kontrastvielu gadolīniju un tāpēc neizgaismojas magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (MRA)) un kuriem nav vai ir viegli klīniskie simptomi (tas nozīmē, ka neiroloģisko funkciju rādītājs (NFS) ir 0 vai 1).

Cerebrālā adrenoleikodistrofija (cALD) ir iedzimtas slimības, ko sauc par adrenoleikodistrofiju, veids, kuras gadījumā taukskābes, kas pazīstamas kā "ļoti garas ķēdes taukskābes", uzkrājas ķermeņa audos, galvenokārt smadzenēs, muguras smadzenēs un virsnieru dziedzeros (divos dziedzeros, kas atrodas virs nierēm). cALD gadījumā šo vielu uzkrāšanās smadzenēs izraisa iekaisumu un aizsargapvalka (mielīna), kas izolē un palīdz nervu šūnām signalizēt, bojāšanos. Tas noved pie smadzeņu bojājumiem.

Cilvēkiem ar ALD bērnībā var attīstīties cALD. Cilvēkiem var veidoties neuzkrājoši Gd bojājumi bez klīniskajiem simptomiem vai ar viegliem simptomiem. Šie perēkļi var progresēt, izraisot smagāku slimības gaitu, kas var būt dzīvībai bīstama.

Nezglyal aktīvā viela leriglitzons darbojas, piesaistoties un aktivizējot mērķi (receptoru) organismā, kas pazīstams kā PPAR γ receptors. PPAR γ receptoriem ir nozīme mitohondriju (enerģiju ražojošu struktūru šūnās) funkcijas regulēšanā, šūnu reakcijas uz oksidatīvo stresu (bojājumiem, ko izraisa toksiskas skābekli saturošas molekulas, kas pazīstamas kā brīvie radikāļi) un iekaisumu regulēšanā.

Leriglitzazons aizsargā nervu šūnas no bojājumiem, ko izraisa cALD, samazinot iekaisumu, uzlabojot mitohondriju funkciju un aizsargājot pret brīvo radikāļu radītiem bojājumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Nezglyal lietošanas

Nelietojiet Nezglyal šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret leriglitzazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret zālēm, ko sauc par tiazolidīndioniem, piemēram, pioglitazonu (lieto cukura līmeņa asinīs pazemināšanai cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu);
- ja Jūsu bērnam ir vai kādreiz ir bijusi sirds mazspēja.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nezglyal lietošanas bērnam konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

- Blakusparādības, kas saistītas ar Nezglyal terapiju, biežāk ziņotas pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Jo īpaši blakusparādības ir svara pieaugums un ūdens aizture, kas izraisa tūsku ar tādām pazīmēm kā kāju, pēdu vai potīšu pietūkums. Jūsu bērna ārsts to uzraudzīs, un Jūsu bērna ārstēšana ar Nezglyal var tikt pārtraukta, ja rodas smagi tūskas vai sirds mazspējas simptomi.
- Dažiem pacientiem, kuriem rodas šķidruma aizture, var attīstīties sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūsu bērnam rodas sirds mazspējas pazīmes, piemēram, neparasts elpas trūkums, pastiprināts kāju, pēdu vai potīšu pietūkums neatkarīgi no ārsta veiktajiem pasākumiem, diskomforta sajūta vēderā vai vēdera apjoma palielināšanās, miega traucējumi ar elpas trūkumu guļot gultā horizontālā stāvoklī, sāpes krūškurvī vai sirdsklauves, biežs sauss, griezīgs klepus.
- Terapija ar Nezglyal jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijā (procedūra, kurā pacienta kaulu smadzenes tiek attīrītas no šūnām un aizstātas ar cilmes šūnām, veidojot jaunas kaulu smadzenes) izmantoto sagatavojošo zāļu lietošanas uzsākšanas Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam ir aknu funkcijas traucējumi, ārsts rūpīgi izvērtēs, vai šīs zāles viņam ir piemērotas, un, iespējams, vēlēsies Jūsu bērnu rūpīgi uzraudzīt.
- Nekavējoties informējiet Jūsu bērna ārstu, ja ārstēšanas laikā pamanāt asinis Jūsu bērna urīnā vai rodas sāpīga vai apgrūtināta urinēšana. Pirms Nezglyal došanas Jūsu bērnam viņam paņems asins paraugu, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šī pārbaude var tikt atkārtota regulāri. Nekavējoties informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūsu bērnam rodas aknu slimības simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, ķermeņa svara zudums, tumšs urīns vai ādas dzeltēšana (dzelte).
- Ja Jūsu bērnam ir osteoporoze vai pastāv kaulu lūzumu risks, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu. Tās pašas klases zāles ir saistītas ar paaugstinātu kaulu lūzumu risku. Nav zināms, vai Nezglyal var ietekmēt kaulu attīstību vai kaulu stiprumu bērniem. Terapijas laikā ārsts uzraudzīs Jūsu bērna augšanu un kaulu veselību.
- Nezglyal nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas pazemina glikozes līmeni asinīs, jo tas var paaugstināt zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas) risku. Ja Jūsu bērnam ir 1. vai 2. tipa cukura diabēts un viņš lieto kādas pretdiabēta zāles, Jūsu bērna ārsts rūpīgi apsvērs, vai šīs zāles Jūsu bērnam ir piemērotas, un, iespējams, vēlēsies Jūsu bērnu rūpīgi uzraudzīt.
- Ja Jūsu bērnam ir īpaša veida acu slimība, ko sauc par makulas tūsku (acs aizmugurējās daļas pietūkums), ārsts var Jūsu bērnu nosūtīt uz acu pārbaudi un izlemt, vai terapija ir jāturpina.

Bērni

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo tās nav pārbaudītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Nezglyal

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Šīs zāles var palielināt Nezglyal blakusparādību risku:

- gemfibrozils (lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- itrakonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- metformīns (lieto cukura diabēta ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina cukura līmeni asinīs, piemēram, insulīns, gliklazīds, glimepirīds vai glibenklamīds.

Šīs zāles var samazināt Nezglyal efektivitāti:

- karbamazepīns (lieto noteikta veida krampju ārstēšanai cilvēkiem ar epilepsiju, sāpēm trijzaru nerva neiralģijas gadījumā vai mānijas ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā);
- rifampicīns (lieto noteiktu bakteriālu infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai);
- fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- fenobarbitāls (lieto epilepsijas ārstēšanai).

Šīm zālēm, lietojot kopā ar Nezglyal, var būt nepieciešama īpaša uzraudzība:

- rosuvastatīns (lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- metotreksāts (lieto noteiktu iekaisuma slimību un dažu vēža veidu ārstēšanai);
- sulfasalazīns (lieto iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai).

Jūsu bērna ārsts izlems, vai šīs zāles var lietot vienlaicīgi, un, iespējams, uzraudzīs Jūsu bērnu rūpīgāk.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un apkalpot mehānismus. Ja Jūsu bērnam rodas blakusparādības, kas ietekmē redzi, Jūsu bērns nedrīkst braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus, līdz viņa redze ir pilnībā atjaunojusies (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Nezglyal satur sorbītu, nātriju un nātrija benzoātu

Šīs zāles satur 8000 mg sorbīta katrā 100 ml, kas atbilst 80 mg/ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jūsu bērna ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, vai Jūsu bērnam ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība — iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, — pirms Jūsu bērna saņem šīs zāles, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

Šīs zāles satur 200 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 100 ml, kas ir līdzvērtīgi 2 mg/ml. Tas ir līdzvērtīgi 0,10% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 100 mg nātrija benzoāta katrā 100 ml, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

3. Kā lietot Nezglyal

Vienmēr dodiet šīs zāles Jūsu bērnam tieši tā, kā Jūsu bērna ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji Jūsu bērna ārstam.

Ārstēšana ar šīm zālēm jāsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze tādu slimību ārstēšanā, kas izraisa nervu šūnu darbības pārtraukšanu.

Nezglyal ir pieejams kā suspensija, ko lieto iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ieteicamo dienas devu bērniem aprēķinās Jūsu bērna ārsts, ņemot vērā Jūsu bērna vecumu, ķermeņa svaru un augumu. Jūsu bērnam būs jāapmeklē Jūsu bērna ārsts, lai pārliecinātos, ka augot viņš joprojām saņem pareizo devu.

Dodiet Jūsu bērnam Nezglyal katru dienu vienā un tajā pašā laikā, vēlams, pēc brokastīm.

Jūsu bērna ārsts vai farmaceits parādīs, kā ievilkt pareizo devu. Lai nomērītu savu vai sava bērna dienas devu, izmantojiet Nezglyal komplektā iekļauto dozēšanas šļirci.

Lietošanas pamācība

- Pirms katras devas paņemšanas vienmēr labi sakratiet pudeli apmēram 30 sekundes.
- Novietojiet pudeli uz horizontālas, stabilas virsmas un noņemiet vāciņu.
- Ievietojiet iepakojumā iekļauto dozēšanas šļirci pudelē un ievelciet ieteicamo dienas devu.
- Ievadiet dozēšanas šļirces iekšķīgai lietošanai saturu Jūsu bērnam mutē un pārliedzinieties, ka Jūsu bērns norij devu.
- Kad dienas deva ir iedota Jūsu bērnam, aizveriet pudeli. Nomazgājiet dozēšanas šļirci iekšķīgai lietošanai ar tīru ūdeni un nosusiniet ar papīra dvieli. Ievietojiet pudeli un dozēšanas šļirci iekšķīgai lietošanai atpakaļ oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja Jūsu bērnam esat iedevis Nezglyal vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat iedevis Jūsu bērnam pārāk daudz zāļu vai kāda cita persona vai cits bērns ir lietojis šīs zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu un paņemiet līdzi šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis iedot Nezglyal Jūsu bērnam

Ja Jūsu bērns ir izlaidis devu, vienkārši turpiniet lietot nākamo devu kā parasti. Nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Nezglyal

Lai Nezglyal darbotos pareizi, tās jālieto katru dienu. Pirms pārtraucat lietot šīs zāles, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības biežāk rodas ārstēšanas sākumā, un var būt nepieciešama ārsta uzraudzība.

Ar Nezglyal ārstētiem bērniem ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Pietūkums šķidruma aiztures dēļ, tai skaitā Jūsu bērna apakšstilbu, sejas un/vai plakstiņu pietūkums (tūska).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Izmaiņas asins analīžu rezultātos, piemēram:
 - zems eritrocītu skaits (anēmija);
 - dažādu veidu leukocītu līdzsvara traucējumi;
 - Asinīm ir nepieciešams ilgāks laiks, lai sarecētu (paaugstināta starptautiskā normalizētā attiecība (INR));
 - zems balto asins šūnu līmenis (leikopēnija);
 - zems limfocītu līmenis, balto asinsķermenīšu veids (limfopēnija);
 - zems neitrofīlu līmenis, balto asinsķermenīšu veids (neitropēnija);
 - paaugstināts protrombīna līmenis (olbaltumviela, kas nepieciešama asins recēšanai);
 - paaugstināts ar sirdsdarbību saistīta asins analīžu marķiera (smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N terminālā prohormona) līmenis.
- Palielināta apetīte.
- Ķermeņa svara pieaugums.
- Galvassāpes.
- Svīšana naktīs.

Ziņošana par blakusparādībām.

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nezglyal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas reizes: līdz 66 dienām temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras Jūsu bērns vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nezglyal satur

Aktīvā viela ir leriglitazons (hidrohlorīda veidā).

Katrs suspensijas iekšķīgai lietošanai ml satur 13,7 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).

Viena pudele (100 ml) satur 1370 mg leriglitazona (hidrohlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), mikrokristāliskā celuloze (E 460i) un karmelozes nātrijs sāls (E 466), saharīna nātrijs sāls (E 954), nātrijs benzoāts (E 211), nātrijs citrāts (E 331), citronskābes monohidrāts (E 330), zemeņu aromatizētājs un attīrīts ūdens (skatīt arī 2. punktu “Nezglyal satur sorbītu, nātriju un nātrijs benzoātu”).

Nezglyal ārējais izskats un iepakojums

Nezglyal ir viendabīga, balta suspensija iekšķīgai lietošanai.

III hidrolītiskās klases dzintarkrāsas stikla 100 ml pudele ar baltu, bērniem neatveramu polietilēna vāciņu. Komplektā iekļauta 12 ml polietilēna perorālā dozēšanas šļirce ar 0,5 ml iedaļām.

Iepakojumā viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Spānija

Tālr.: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Ražotājs

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tālr.: +34 93 475 96 00

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tel: +420 739 232 258

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB

Tlf.: +46 (0)8 30 91 41

(Sverige)

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE

Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Tel: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm Francija

Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB

Sími: +46 (0)8 30 91 41

(Svíþjóð)

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm Francija

Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tel.: +36 (30) 542 2071

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tel.: +31 70 208 5211

Norge

Neuraxpharm Sweden AB

Tlf: +46 (0)8 30 91 41

(Sverige)

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH

Tel: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.

Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia as

Tel: +421 255 425 562

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ UN UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.