

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nezglyal 13.7 mg/mL sospensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' sospensjoni orali fih 13.7 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).
Flixkun wiehed (100 mL) fih 1 370 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL fih 80 mg sorbitol (E 420).
Kull mL fih 2 mg sodju.
Kull mL fih 1 mg sodium benzoate (E 211).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sospensjoni orali

Sospensjoni bajda u omoġenja.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nezglyal huwa indikat għat-trattament ta' Adrenoleukodistrofija Ċerebrali (cALD) fi rġiel b'Adrenoleukodistrofija (ALD) ta' bejn is-2 u t-12-il sena b'leżjonijiet li jispikkaw mingħajr Gadolinju (Gd) (i.e. Gd negattiv) fit-Tehid tal-Immaġnijiet bir-Reżonanza Manjetika (l-MRI) tal-moħħ, b'Punteġġ Funzjonali Newroloġiku (NFS) ta' 0 jew 1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Nezglyal għandu jinbada u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' mard newrodeġenerattiv.

Pożoloġija

Nezglyal għandu jingħata darba kuljum. Id-dożi rakkomandati huma bbażati fuq it-tul u l-piż tal-ġisem kif muri hawn taħt fit-Tabella 1 (tfal minn sentejn sa 5 snin) u Tabella 2 (tfal minn sitt snin sa 12-il sena).

Tabella 1: Doži rakkomandati f'mL għal tfal minn sentejn sa 5 snin

	Piż tal-ġisem (kg)						
Għoli (ċm)	9-10	11-13	14-16	17-20	21-26	27-32	33-41
81-86	2	2.5	2.5	2.5	3	3	3.5
87-92	2	2.5	2.5	3	3	3.5	3.5
93-99	2.5	2.5	3	3	3	3.5	4
100-106	2.5	2.5	3	3	3.5	3.5	4
107-113	2.5	3	3	3.5	3.5	4	4
114-121	3	3	3	3.5	4	4	4.5
122-131	3	3	3.5	3.5	4	4.5	4.5

Tabella 2: Doži rakkomandati f'mL għal tfal minn 6 sa 12-il sena

	Piż tal-ġisem (kg)						
Għoli (ċm)	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

Modifiki fid-doża pedjatrika

Huwa rakkomandat li jsiru kontrolli fuq it-tkabbir tal-pazjenti tfal kull 6 xhur biex tiġi aġġustata d-doża, b'monitoraġġ tat-tul u tal-piż.

Modifiki fid-doża għal bidliet fil-funzjoni epatika

Qabel il-bidu u matul it-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żieda fl-enzimi epatiċi, b'modifiki fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet deskritti fit-Tabella 3. Għandhom isiru testijiet xierqa tal-funzjoni epatika fil-pazjenti kemm qabel il-bidu tat-trattament kif ukoll jiġu mmonitorjati regolarment matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3: Waqfien rakkomandat fid-doża ta' Nezgylal

Reazzjoni avversa	Severità	Modifiki rakkomandati fid-doża
Żieda fl-enzimi epatiċi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Alanina aminotransferazi (ALT) > 3.0 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) ikkonfermat f'2 kejljet. It-tieni kejl għandu jitwettaq fi żmien 3 sa 5 ijiem wara l-ewwel riżultat elevat.	It-trattament għandu jiġi sospiż mal-ewwel kejl ta' żieda kbira sakemm terġa' lura għan-normal. Wara n-normalizzazzjoni, ikkunsidra li terġa' tibda t-trattament u li tkompli l-monitoraġġ tal-enzimi epatiċi. Jekk isehhu rikaduti fiż-żieda tal-enzimi epatiċi, il-ġestjoni għandha tiġi ripetuta kif imsemmi hawn fuq.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jiddux doża doppja u biex jieħdu d-doża li jmiss kif preskritt.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data disponibbli f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied; għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali ma ġewx stabbiliti f'dawk il-pazjenti. L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever (gruppi ta' klassifikazzjoni Child-Pugh A, B jew C) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda data disponibbli f'individwi b'indeboliment tal-kliewi. L-eskrezzjoni tal-kliewi għandha rwol żgħir fit-tneħħija ta' leriglitazone mhux mibdul u l-akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' leriglitazone jew il-metabolit attiv M3 f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif mhijiex probabbli. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) = 60-89 mL/min).

Madankollu, l-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat sa sever (GFR < 60 mL/min) mhux rakkomandat.

Popolazzjoni pedjatrika (tfal < sentejn)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nezglyal fit-tfal ta' inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Is-sospensjoni għandha tingħata darba kuljum, preferibbilment wara l-kolazzjon fl-istess hin tal-gurnata.

Il-flixkun għandu jiġi hawwad sew għal madwar 30 sekonda qabel kull doża.

Is-sospensjoni għandha tingħata bl-użu tas-siringa orali gradwata pprovduta biex jitkejjel il-volum xieraq ta' sospensjoni li jikkorrispondi għad-doża preskritta għall-pazjent.

Għal aktar struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal thiazolidinediones.

Insuffiċjenza kardijaka jew storja ta' insuffiċjenza kardijaka (stadji I sa IV tal-NYHA) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Edema/żamma ta' fluwidi u insuffiċjenza kardijaka

Avvenimenti ta' edema ġew osservati b'mod komuni hafna fit-tfal (ara sezzjoni 4.8). It-tfal kellhom avvenimenti tipikament ta' edema fil-wiċċ jew periorbitali.

L-edema tista' tibda fi żmien 4 ġimgħat ta' trattament, bil-maġġoranza tal-pazjenti jesperjenzaw l-avveniment fi żmien 24 ġimgħa. Id-dijuretiċi mhumiex rakkomandati għall-immaniġġjar tal-edema peress li jistgħu jiddekompensaw il-bilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li jirċievu sostituzzjoni tal-ormon kortikosteroidi għal insuffiċjenza adrenali assoċjata ma' ALD.

L-edema ma tistabilizzax ruhha jew ma tirriżolvix bi tnaqqis fid-doża. F'każ ta' edema persistenti jew severa, jista' jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament jekk l-edema ma tkunx tollerata. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex jistennew edema periferali jew tal-wiċċ.

M'hemm l-ebda data dwar l-użu ta' leriglitazone f'pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka jew storja kardijaka u pazjenti b'fatturi ta' riskju għal insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' leriglitazone f'pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka jew storja kardijaka huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' żamma ta' fluwidi (valutazzjoni tal-pressjoni vena għal għugulari u eżami għal epatomegalija huma rakkomandati wara l-bidu tat-trattament) u insuffiċjenza kardijaka (stadji NYHA I sa IV) jew zieda fil-piż relatata maż-żamma ta' fluwidi; partikolarment dawk il-pazjenti b'fatturi ta' riskju għal insuffiċjenza kardijaka (stadji NYHA I sa IV) eż. pressjoni għolja, mard koronarju, mard tal-valvi, storja tal-familja (ara sezzjoni 4.8). Leriglitazone għandu jitwaqqaf jekk isehh deterjorament klinikament sinifikanti fl-istat kardijaku.

Pazjenti li jkunu qed jagħmlu HSCT (Trapjant taċ-Ċelloli Staminali Ematopojetici)

It-trattament b'leriglitazone għandu jitwaqqaf mill-inqas hamest ijiem qabel ma jinbdew il-proċeduri tal-HSCT, definiti bħala l-jum tal-ewwel għoti ta' prodotti mediċinali ta' kondizzjonament mijeloablattiv. Iż-żmien tat-twaqqif għandu jiġi kkonfermat mit-tabib li jkun qed jikkurah abbażi tar-reġim ta' kondizzjonament ippjanat.

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

L-enzimi epatiċi għandhom jiġu ċekkjati qabel ma tinbeda t-terapija fil-pazjenti kollha. It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'livelli miżjudi ta' enzimi epatiċi fil-linja bażi (Aspartate aminotransferase (AST) jew ALT > darbtejn l-ULN), bilirubina totali > 1.5 darbiet l-ULN (sakemm ma jkunx minhabba s-sindromu ta' Gilbert), jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu tat-trattament, huwa rakkomandat li l-enzimi epatiċi jiġu mmonitorjati perjodikament; kull tliet xhur matul l-ewwel 6 xhur u sussegwentement kull 6 xhur. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu għal 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal waqt it-terapija, il-livelli ta' enzimi epatiċi għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid fi żmien 3 sa 5 ijiem wara l-ewwel riżultat b'żieda. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, it-trattament għandu jiġi sospiż. It-trattament jista' jitkompla wara n-normalizzazzjoni b'monitoraġġ kontinwu tal-enzimi epatiċi (ara sezzjoni 4.2).

Żieda fil-piż

Żieda fil-piż issehħ f'pazjenti pedjatriċi b'mod komuni ħafna waqt it-trattament b'leriglitazone (ara sezzjoni 4.8).

Sigurtà fit-tul fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza limitata b'leriglitazone f'pazjenti pedjatriċi. Dejta dwar is-sigurtà fit-tul f'din il-popolazzjoni mhijiex disponibbli. L-impatt potenzjali ta' leriglitazone fuq id-densità minerali tal-għadam u t-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi mhux magħruf. Meta jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kliniku xieraq.

Kanċer tal-bużżieqa tal-awrina

Ġie rrapportat riskju akbar ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina għal pioglitazone fit-trattament tad-dijabete tat-tip II. Ma ġew irrappurtati l-ebda tumuri malinni tal-bużżieqa tal-awrina għal leriglitazone, madankollu d-dejta dwar is-sigurtà fit-tul hija limitata.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu minnufih l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal disurja jew urġenza urinarja waqt it-trattament.

Riskju ta' ksur fl-għadam

Għalkemm sal-lum ma ġewx irrappurtati ksur fl-għadam b'leriglitazone fi provi kliniċi, il-ksur huwa effett ta' klassi rikonoxxut ta' agonisti tar-riċetturi gamma attivati mill-proliferatur (PPAR γ) minħabba effetti fuq il-metaboliżmu tal-għadam. Pazjenti b'riskju akbar ta' ksur għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

Dijabete mellitus tat-tip I u tat-tip II

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip I jew II ma ġewx stabbiliti s'issa. Leriglitazone m'għandux jintuża f'pazjenti bi trattamenti li jbaxxu l-glukożju fid-demm, minħabba r-riskju akbar ta' ipogliċemija. F'pazjenti diabetiċi, it-thiazolidinediones ġew assoċjati ma' rapporti ta' edema makulari diabetika ġdida jew li tmur għall-aġar, ħafna drabi akkumpanjata minn tnaqqis fl-akutezza tal-vista u edema periferali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom joqogħdu attenti għall-possibbiltà ta' edema makulari jekk il-pazjenti jirrappurtaw disturbi fl-akutezza tal-vista; għandha tiġi kkunsidrata riferiment oftalmologiku xieraq.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol (E 420)

Dan il-prodott mediċinali fih 8 000 mg sorbitol f'kull 100 mL li huwa ekwivalenti għal 80 mg/mL. Pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fruttożju (HFI) m'għandhomx jiehdu/jingħataw dan il-prodott mediċinali.

Għandu jitqies l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fruttożju) mogħtija fl-istess ħin u l-konsum tad-dieta ta' sorbitol (jew fruttożju).

Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibbiltà ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija flimkien.

Sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 2 mg ta' sodju għal kull mL, ekwivalenti għal 0.10% tal-ammont massimu ta' kuljum rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) ta' 2 g ta' sodju għal adult.

Benzoat tas-sodju (E 211)

Dan il-prodott mediċinali fih 100 mg sodium benzoate f'kull 100 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet li jaffettwaw leriglitazone

Sal-lum ma tlestew l-ebda studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'leriglitazone.

Leriglitazone huwa metabolizzat predominantement minn cytochrome P450 (CYP2C8 u CYP3A4) u huwa sottostrat ta' P-glikoproteina (P-gp) u Proteina tar-Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP).

Inibituri ta' CYP2C8 u CYP3A

L-użu konkometanti ta' leriglitazone ma' inibituri qawwija u moderati ta' CYP2C8 (eż. gemfibrozil) jew inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A (eż. itraconazole, ketoconazole, clarithromycin, ritonavir, verapamil) mhuwiex rakkomandat. Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta inibituri kemm ta' CYP2C8 kif ukoll ta' 3A4 jingħataw fl-istess ħin ma' leriglitazone.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A

L-użu konkometanti ta' leriglitazone ma' indutturi ta' CYP2C8 u/jew CYP3A (eż. carbamazepine, rifampicin, phenytoin, phenobarbital) mhuwiex rakkomandat.

Interazzjonijiet tat-trasportatur

L-ebda effett mhu mistenni fuq l-assorbiment ta' leriglitzazone meta jinghata flimkien ma' inibituri ta' P-gp jew BCRP, peress li l-bijodisponibilità orali assoluta hija għolja. L-inibituri ta' P-gp u BCRP mhumiex mistennija li jżidu b'mod sinifikanti l-livelli ta' leriglitzazone fil-moħħ.

Effett ta' leriglitzazone fuq prodotti mediċinali ohra

Interazzjonijiet tat-trasportaturi

Il-potenzjal għall-inibizzjoni ta' BCRP fil-livell tal-imsaren mhux magħruf. Prodotti mediċinali konkomitanti li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi (inklużi iżda mhux limitati għal lapatinib, methotrexate, rosuvastatin, topotecan, sulfasalazine) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma u għandhom jittiehdu b'kawtela.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukożju

Sal-lum ma tlestew l-ebda studji ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra ma' prodotti mediċinali antidijabetiċi b'leriglitzazone. Leriglitzazone jżid is-sensittività għall-insulina, u għalhekk l-użu konkomitanti ma' trattamenti li jbaxxu l-glukożju fid-demm (eż. metformin, insulina, gliclazide, glimepiride jew glibenclamide) jista' jżid ir-riskju ta' ipoglicemija.

Leriglitzazone m'għandux jintuża f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukożju fid-demm. Jekk l-użu konkomitanti jitqies inevitabbli, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' ipoglicemija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Mhux applikabbli.

Treddigh

Mhux applikabbli.

Fertilità

L-ebda data umana dwar l-effett ta' leriglitzazone fuq il-fertilità m'hi disponibbli. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel; madankollu, ġie nnutat effett fuq il-fertilità fin-nisa (numru aktar baxx ta' embrijuni ħajjin) (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nezglyal għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Żieda fid-dmugh kif ukoll edema/nefha tal-kappell tal-ġhajn li tikkawża disturbi potenzjali fil-vista jistgħu jseħħu wara l-ġhoti ta' leriglitzazone (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali tas-sigurtà ta' leriglitzazone huwa bbażat fuq studji kliniċi u esperjenza klinika addizzjonali f'pazjenti pedjatriċi b'ALD.

Fit-tfal (ta' bejn sentejn u 12-il sena), l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni waqt it-trattament b'leriglitzazone kienu żieda fil-piż (8.7%), edema tal-kappell tal-ġhajn (8.7%), lewkopenija (8.7%) u newtrogenija (8.7%) (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' l'eriglitazone f'pazjenti tfal b'ALD giet evalwata fi studju miftuh tal-Fażi II MT-2-02, ta' 23 pazjent, b'età minn sentejn sa 12-il sena. It-tul medju (SD) tat-trattament kien ta' 76.2 (48.91) ġimgħa u l-medjan kien ta' 57.9 (Min, Mass 5.4, 192.1) (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi fit-tfal (minn sentejn sa 12-il sena) huma elenkati fit-Tabella 4. Reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-klassi tas-sistema tal-organi MedDRA u l-frekwenza. F'kull klassi tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza, ibbażati fuq il-konvenzjoni tal-frekwenza li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà li tonqos.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistema tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija Għadd differenzjali taċ-ċelluli bojod tad-demem mhux normali Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali Lewkopenija Limfopenija Newtopenija Żieda fil-livell tal-protrombina	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni
Disturbi fil-qalb	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide miżjuda	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Għaraq billejl	Komuni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit ta' amministrazzjoni	Edema*	Komuni ħafna

*L-edema tinkludi edema periferali, nefha fil-wieċ u edema fil-kappell tal-ġhajn

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anemija

Anemija (inkluż anemija u anemija minn defiċjenza ta' hađid) giet irrappurtata f'pazjenti minn testijiet tal-laboratorju ttrattati b'leriglitazone (4.3% fit-tfal (ta' bejn sentejn u 12-il sena). F'xi pazjenti, is-sejbiet tal-laboratorju kienu konsistenti ma' bidliet makroċitiċi (eż. żieda fil-volum korpuskulari medju jew tnaqqis fil-konċentrazzjoni medja tal-emoglobina taċ-ċelluli). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ġew irrappurtati fl-ewwel 48 ġimgħa mill-bidu tat-trattament. Dawn l-avvenimenti kienu ħfief u mingħajr sintomi.

Żieda fil-piż

Żieda fil-piż giet irrappurtata fi 8.7% fit-tfal (minn sentejn sa 12-il sena). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ġew irrappurtati fl-ewwel 24 ġimgħa mill-bidu tat-trattament u kienu ħfief fis-severità.

Edema u Edema tal-kappell tal-ġhajn

Edema (inkluż edema u edema fil-kappell tal-ġhajn) giet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'leriglitazone (17.4% tal-pazjenti fit-tfal (ta' bejn sentejn u 12-il sena). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ġew irrappurtati fl-ewwel 24 ġimgħa mill-bidu tat-trattament u kienu kollha ħfief fis-severità fil-pazjenti pedjatriċi.

Popolazzjoni tat-tfal

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-użu ta' leriglitzone f'pazjenti taht is-sentejn.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali huwa importanti. Jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat b'ECG, valutazzjoni tal-glukożju u tal-pressjoni tad-demm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u l-metaboliżmu, Diversi prodotti tal-apparat alimentari u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX23

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Leriglitzone huwa agonist selettiv tar-riċettur gamma attivat mill-proliferatur tal-perossisom (PPAR γ).

Leriglitzone jnaqqas in-newroinfjammazzjoni permezz tal-inibizzjoni tas-sinjalar infjammatorju medjat minn NF- κ B, jipproteġi n-newroni u l-astroċiti, u jnaqqas l-attivazzjoni tal-mikroglja f'mudelli *in vitro* ta' cALD. Naqqas ukoll l-istress ossidattiv u ppromwova l-funzjoni mitokondrijali fit-tipi ta' ċelluli newrali. Leriglitzone naqqas l-adeżjoni tal-monoċiti maċ-ċelloli endoteljali f'mudelli *in vitro* relatati mal-barriera bejn id-demm u l-moħħ. F'mudell *in vivo* ta' newroinfjammazzjoni rilevanti għal cALD, leriglitzone kkawża tnaqqis dipendenti mid-doża fis-sintomi kliniċi. Effetti protettivi u ristorattivi fuq il-mijelinazzjoni ġew muriġa kemm f'mudelli *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' leriglitzone fil-popolazzjoni indikata ġiet ivvalutata fi studju ta' prova miftuħa f'pazjenti maskili pedjatriċi b'cALD (MT-2-02; N=23).

Studju MT-2-02

L-Istudju MT-2-02 kien studju ta' prova miftuħa f'pazjenti tfal maskili ta' bejn sentejn u 12-il sena b'cALD biex jiġu vvalutati l-effetti ta' leriglitzone (13.7 mg/mL) fuq il-progressjoni tal-marda qabel l-HSCT. Leriglitzone ingħata darba kuljum permezz ta' użu orali, id-doži inizjali ġew definiti abbażi tal-età u l-piż u mbagħad aġġustati mir-riżultati farmakokinetiċi biex tinkiseb l-espożizzjoni fil-mira (170 mcg·h/mL). It-trattament kompli sal-gimgha 96, sakemm ma twaqqfix qabel minhabba HSCT. Ġew irregistrati total ta' 23 pazjent, bid-distribuzzjoni tal-età li ġejja: 7 pazjenti ta' bejn sentejn u 5 snin u 16-il pazjent ta' bejn 6 u 12-il sena; l-età medja tat-23 pazjent kienet ta' 7.7 snin (SD 2.93); il-varjabbli tal-linja bażi huma ppreżentati fit-tabelli hawn taht. Il-pazjenti ġew assenjati lil waħda minn żewġ popolazzjonijiet fil-linja bażi: dawk b'leżjonijiet fil-moħħ negattivi għal Gd (popolazzjoni 1 – Gadolinium mhux jispikka [Gd negattiv]; n=9) jew dawk b'leżjonijiet fil-moħħ pożittivi għal Gd (popolazzjoni 2 - Gadolinium jispikka [Gd pożittiv]; n=14). Fil-linja bażi, il- Punteġġ tal-Funzjoni Newroloġika (NFS) varja minn 0 sa 1 fil-popolazzjoni generali, u l-MFD kien 0 għall-popolazzjoni kollha.

Tliet pazjenti mill-popolazzjoni 2 waqqfu l-istudju qabel il-ġimgha 24 u għalhekk ġew esklużi mis-sett evalwabbli, peress li ma setgħux jipprovdu d-data minima meħtieġa biex jivvalutaw il-marda arrestata. B'riżultat ta' dan, is-sett evalwabbli kien magħmul minn 20 pazjent, inklużi 9 pazjenti mill-popolazzjoni 1 u 11-il pazjent mill-popolazzjoni 2.

Matul l-istudju, mit-23 pazjent, 14 għaddew minn HSCT jew terapija ġenetika (GT) (popolazzjoni 1, $n=3$; popolazzjoni 2, $n=11$).

Il-valutazzjonijiet tal-effikaċja twettqu sal-ġimgha 96 jew saż-żjara ta' qabel l-HSCT, skont liema seħħet l-ewwel.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti b'marda klinikament u radjoloġikament arrestata fil-ġimgha 96 jew fiż-żjara ta' qabel l-HSCT ibbażat fuq ir-rata ta' arrest tal-marda ta' 10% fl-istorja naturali. Mard klinikament u radjoloġikament arrestat ("mard arrestat") ġie vvalutat bl-użu ta' kriterji speċifikati minn qabel, definiti bħala dawn kollha li ġejjin:

- Bidla mil-linja bażi fil-Puntegġ tal-Funzjoni Newroloġika (NFS) ≤ 5 punti;
- Assenza ta' diżabilità funzjonali maġġuri (MFD);
- L-ebda evidenza ta' progressjoni tal-leżjoni fuq l-MRI, inkluż:
 - L-ebda konverżjoni għal leżjonijiet li jispikkaw bil-gadolinju (Gd+) fil-popolazzjoni 1 (puntegġ tal-intensità tal-gadolinju (GIS) = 0);
 - Għajbien ta' leżjonijiet persistenti ta' Gd+ fil-popolazzjoni 2, definit bħala bidla fil-puntegġ tal-GIS minn 1, 2, jew 3 għal 0, fejn leżjonijiet persistenti ta' Gd+ huma definiti bħala leżjonijiet preżenti fuq ≥ 2 MRIs konsekuttivi li jkopru minimu ta' 6 xhur;
 - L-ebda tkabbir sinifikanti ta' leżjonijiet T2/FLAIR meta mqabbel mal-MRI preċedenti fiż-żewġ popolazzjonijiet, kif evalwat permezz ta' qari ċentrali.

Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu bidla sostnuta mil-linja bażi għall-NFS; bidla mil-linja bażi fil-puntegġ Loes u bidla mil-linja bażi fil-GIS.

F'ġimgha 96 jew iż-żjara qabel l-HSCT, ta' 20 sugġett evalwabbli, 7 (35%; 95% CI: 15.4, 100%) sugġett issodisfaw id-definizzjoni tal-marda arrestata u l-punt tat-tmiem primarju ntlaħaq. Id-dettalji tal-punt tat-tmiem primarju huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5 għall-koorti tal-popolazzjoni 1.

Tabella 5: Studju MT-2-02. Riżultati tal-punt tat-tmiem primarju għall-koorti tal-popolazzjoni 1

Punt tat-tmiem primarju (ġimgha 96 jew żjara qabel l-HSCT)	n (%) (Sett evalwabbli, n=9)	95% CI
Mard imwaqqaf	6 (66.7%)	29.9% - 100%
Komponenti li waqqaf il-marda:		
1 - Bidla fl-NFS ≤ 5	9 (100%)	66.4% - 100%
2 - Hieles mill-MFD	9 (100%)	66.4% - 100%
3 - Nuqqas ta' progressjoni tal-leżjoni	6 (66.7%)	29.9% - 92.5%
3a - Gd negattiv (GIS=0)	6 (66.7%)	29.9% - 92.5%
3b - Nuqqas ta' tkabbir sinifikanti	7 (77.8%)	40.0% - 97.2%

Bidla sostnuta mil-linja bażi fl-NFS intużat biex jiġu evalwati 15-il qasam tal-funzjoni newroloġika; 6 minn dawn id-dominji jikklassifikaw l-aktar sintomi serji, miġbura fil-qosor bħala MFD. Fil-popolazzjoni 1, l-NFS medjan kien 0 fil-linja bażi u baqa' 0 f'ġimgha 96 u fiż-żjara qabel l-HSCT. L-ebda pazjent ma kellu bidla fl-NFS ta' aktar minn punt 1 matul l-istudju, inklużi dawk b'segwitu għal

aktar minn 96 ġimgħa. Is-suġġetti kollha baqgħu hielsa mill-MFD u l-ebda suġġett ma miet waqt li kienu qed jiehdu trattament b'leriglitzone, inklużi dawk b'segwitu lil hinn minn 96 ġimgħa.

Il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ ta' Loes intużat biex tiġi vvalutata ż-żieda fit-tagħbija tal-leżjonijiet maż-żmien. Fil-popolazzjoni 1, il-medjan tal-punteġġ ta' Loes kien ta' 2.0 fil-linja bażi. Baqa' stabbli f'pazjenti li komplew bit-trattament sa ġimgħa 96 (bidla medjana mil-linja bażi 0), filwaqt li għal pazjenti li għaddew minn HSCT, il-bidla medjana kienet ta' 2 fiż-żjara ta' qabel l-HSCT.

Il-bidla mil-linja bażi fil-GIS intużat biex jiġu vvalutati l-bidliet fit-titjib tad-dehra bil-Gd. Fil-popolazzjoni 1, 6 minn 9 pazjenti (66.7%) baqgħu GIS=0 f'ġimgħa 96. Fit-tliet pazjenti li pprogressaw għal leżjonijiet li jidhru ahjar b'Gd, il-GIS kien 1 fiż-żjara ta' qabel l-HSCT.

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Proprietajiet farmakokinetiċi

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali fil-bnedmin, leriglitzone jiġi assorbit malajr u juri bijodisponibilità assoluta ta' 91.1% wara doża waħda ta' ġhoti orali ta' leriglitzone 163.93 mg f'forma hielsa (+ ġhoti ġol-vini ta' 91 mcg kompost radjutikkettat f'forma hielsa). L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu 3 sigħat wara l-ġhoti. Żidiet proporzjonali fil-konċentrazzjoni fil-plażma ġew osservati għal doži minn 27.32 sa 245.9 mg leriglitzone f'forma hielsa. Stat fiss jintlaħaq wara 4-5 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut jirriżulta f'fattur ta' akkumulazzjoni ta' 1.7-1.8

Distribuzzjoni

Leriglitzone jintrabat mal-proteina tal-plażma umana f'percentwal ta' 96.4% u l-proporzjon tad-demem għall-plażma huwa ta' 0.6. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 35.3 L. Leriglitzone instab fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) minn voluntiera umani 4 sigħat fil-jum 8, f'188 ng/mL u 332 ng/mL wara l-aħħar doża ta' 135 u 270 mg leriglitzone hydrochloride, rispettivament. Jikkorrispondi bejn wieħed u ieħor għal 2% tal-konċentrazzjoni totali ta' leriglitzone fil-plażma. M3 jgħaddi mill-barriera emato-enċefaliku biss sa punt limitat ħafna.

Bijotrasformazzjoni

Leriglitzone jgħaddi minn metabolizmu tal-fwied predominantement permezz ta' CYP2C8 u CYP3A4.

M3 huwa l-metabolit ewlieni ta' leriglitzone, u jiġi ffurmat permezz tad-deidroġenazzjoni tal-funzjoni tal-alkohol. F'voluntiera umani, leriglitzone jirrappreżenta 60 sa 65% tal-materjal totali relatat mal-mediċina (2-24 siegħa) fil-plażma u l-metabolit ewlieni M3 jirrappreżenta 30 sa 35%. Leriglitzone u M3 huma sottostrati ta' P-glycoprotein u BCRP.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 163.93 mg leriglitzone mmarkata b'[¹⁴C], ir-radjuattività tiġi eliminata l-aktar fl-awrina (77%) u sa ċertu punt aktar limitat permezz tal-ippurgar (24%). Fl-awrina, leriglitzone ġie eliminat l-aktar bhala metaboliti ossidizzati u konjugati tal-glukuronidi, b'ammonti żgħir biss ta'

leriglitazone mhux mibdul u l-metabolit attiv M3. Fl-ippurgar, leriglitazone ġie eliminat l-aktar bħala metabolit sulfatat.

Wara amministrazzjoni orali wahda ta' 180 mg leriglitazone hydrochloride + amministrazzjoni ġol-vini ta' 100 mcg ¹⁴C-leriglitazone hydrochloride, l-istima tat-tneħħija biljari fl-ippurgar hija ta' 21.3% għar-radjuattività totali, u ammonti żgħar biss bħala ¹⁴C-leriglitazone jew ¹⁴C-M3 mhux mibdul. In-nofs ħajja tal-eliminazzjoni ta' leriglitazone u M3 hija ta' madwar 22 siegħa. It-tneħħija mkejla fil-bnedmin hija ta' 0.976 L/siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemm l-ebda data disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data disponibbli.

Indeboliment tal-kliwi

M'hemm l-ebda data disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat u sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Data mhux klinika ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ibbażata fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, u ġenotossicità.

L-osservazzjonijiet tossikoloġiċi b'dożi ripetuti fil-ġrieden, firien u klieb li ngħataw leriglitazone għal sa 3, 6 u 9 xhur, rispettivament, kienu tipiċi ta' attivazzjoni eċċessiva ta' PPAR γ . Jiġifieri, l-istudji wrew tnaqqis taċ-ċelloli ħomor tad-demem (RBC), żieda fil-piż tal-qalb u żieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaħam. Barra minn hekk, fl-istudju dwar it-tossicità kronika fil-firien, instabet sarkoma malinna taħt il-ġilda iżolata fraġel wieħed li ngħata d-doża għolja. Fin-NOAEL fl-istudju fil-firien, dwar it-tossicità kronika, l-espożizzjoni sistemika kkombinata għal leriglitazone mhux marbut u l-metabolit tiegħu M3 kienet simili għal dak mistenni fil-pazjenti.

Karċinoġeniċità

Ma nstab l-ebda potenzjal karċinoġeniku fi studji ta' karċinoġeniċità ta' sentejn fiż-żewġ speċi ttestjati, il-firien u l-ġrieden.

Fi studju ta' karċinoġeniċità ta' sentejn fil-firien Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) ittrattati b'leriglitazone, ma ġew osservati l-ebda sejbiet neoplastiċi relatati mat-trattament. Fid-dożi massimi ttestjati fit-tfal, il-marġini ta' sigurtà kkalkulati kienu 0.63 u 1.50 għall-irġiel u n-nisa, rispettivament, ibbażati fuq l-espożizzjoni kkombinata għal leriglitazone mhux marbut u M3

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità tal-ġrieden fi ġrieden CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) ittrattati b'leriglitazone, ma ġiet osservata l-ebda sejba neoplastika relatata mat-trattament. Fid-dożi massimi ttestjati fit-tfal, il-marġini ta' sigurtà kkalkulati kienu 37.5 u 21.5 għall-irġiel u n-nisa, rispettivament, ibbażati fuq l-espożizzjoni kombinata għal leriglitazone u M3 mhux marbut.

Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp

Studji dwar it-tossicità fl-iżvilupp embrijofetali twettqu f'firien u fniek tqal u żvelaw tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu fid-dożi massimi ttestjati (3.07 u 4.40 darbiet aktar mill-espożizzjoni klinika fil-mira fit-tfal, rispettivament, ibbażata fuq l-espożizzjoni kkombinata għal leriglitazone mhux marbut u M3). Ma kien hemm l-ebda effetti teratoġeniċi. Fid-doża massima ttestjata, l-effetti avversi fuq il-fertilità femminili u l-iżvilupp bikri tal-embrijun kienu numru aktar baxx ta' embrijuni ħajjin (10.8 embrijuni meta mqabbla ma' 14.3 fil-kontrolli) minħabba tnaqqis fin-numru medju ta' corpora lutea u żidiet fil-firxa tat-telf qabel u wara l-impjantazzjoni. Il-marġini ta' sigurtà għal dawn l-effetti ġew stmati li

huma 2.7 darbiet l-espożizzjoni klinika fil-mira fit-tfal, ibbażati fuq l-espożizzjoni sistemika kkombinata għal leriglitzone mhux marbut u l-metabolit tiegħu M3. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità maskili u effetti medjati mill-irġiel fuq l-iżvilupp bikri tal-embrijun fi kwalunkwe doża evalwata.

Tossiċità ġuvenili

Fi studju fuq firien ġuvenili fejn il-firien ingħataw doża minn jum 22 sa jum 91 (ekwivalenti għal sentejn sal-età adulta fil-bnedmin), l-effetti tossikoloġiċi osservati kienu simili għal firien adulti (NOAEL 25 mg/kg/jum, 2.19 darbiet l-espożizzjoni fil-mira tat-tfal, ibbażata fuq l-espożizzjoni sistemika kkombinata għal leriglitzone mhux marbut u l-metabolit tiegħu M3), apparti minn effetti żgħar fuq id-densità minerali tal-għadam. M'hemm l-ebda margni ta' sigurtà għal dan l-effett. Ir-rilevanza klinika ma tistax tiġi eskluża.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sorbitol (E 420)
Ċelluloża mikrokristallina (E 460)
Carmellose sodium (E 466)
Sakkarina tas-sodju (E 954)
Benzoat tas-sodju (E 211)
Ċitrat tas-sodju (E 331)
Aċidu ċitriku monoidrat (E 330)
Togħma tal-frawli
Ilma purifikat

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Wara l-ewwel ftuħ

Sa 66 jum taħt il-25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ kulur ambra idrolitiku tal-klassi III ta' 100 mL b'tapp abjad tal-polietilene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal ippakkjat b'siringa orali tad-dożaġġ tal-polietilene ta' 12 mL gradwata kull 0.5 mL.

Daqs tal-pakkett ta' flixxun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Immaniġġjar

Siringa tad-dożaġġ orali ta' 12 mL hija pprovduta għal kejl preċiż tad-doża preskritta. Huwa rakkomandat li l-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jagħti parir lill-pazjent jew lil min jieħu ħsieb dwar kif għandu juża s-siringa orali biex jiżgura li jingħata l-volum korrett.

Qabel kull għoti, il-flixxun għandu jithawwad sew għal madwar 30 sekonda.

Il-flixxun għandu jitqiegħed fuq wiċċ orizzontali u stabbli u l-ġhatu jitneħħa. Is-siringa tad-dożaġġ orali pprovduta fil-pakkett għandha tiddaħhal fil-flixxun u tintuża biex tigbed id-doża preskritta. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ orali għandu mbagħad jingħata direttament fil-ħalq tal-pazjent.

Wara li l-pazjent ikun ħa d-doża ta' kuljum tiegħu, il-flixxun għandu jingħalaq u s-siringa tad-dożaġġ orali tinhasel b'ilma nadif u titnixxef b'xugaman tal-karti. Il-flixxun u s-siringa tad-dożaġġ orali għandhom imbagħad jinħażnu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Rimi

Kwalunkwe prodott mediċinali mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2060/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista ta' dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGI SPECIFIĊI BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-inċidenza ta' konsegwenzi serji taż-żamma ta' fluwidi, inkluż edema, u s-sigurtà fit-tul, inkluża s-sigurtà tal-ghadam, ta' leriglitazone fi rġiel b'Adrenoleukodistrofija (ALD) ta' bejn sentejn u 12-il sena b'leżjonijiet li ma jidhrux aħjar bil-Gadolinju (Gd) (jiġifieri Gd negattivi) fl-Immaġini bir-Reżonanza Manjetika	Rapporti annwali (b'valutazzjoni i mill-ġdid annwali)

(MRI) tal-mohħ, b'Puntegġ Funzjonali Newroloġiku (NFS) ta' 0 jew 1, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati tal-istudju MT-4-01.	
Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' leriglitzone fi rġiel b'Adrenoleukodistrofija (ALD) ta' bejn sentejn u 12-il sena b'leżjonijiet li ma jidhrux aħjar bil-Gadolinju (Gd) (jiġifieri Gd negattiv)i fl-Immaġini bir-Reżonanza Manjetika (MRI) tal-mohħ, b'Puntegġ Funzjonali Newroloġiku (NFS) ta' 0 jew 1, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju multinazzjonali, multiċentriku, mhux intervenzjonali bbażat fuq dejta minn reġistru tal-pazjenti, biex jiġbor dejta dwar l-effikaċja fid-dinja reali fit-tul fuq leriglitzone skont protokoll miftiehem.	Kull sena (b'valutazzjon i mill-ġdid annwali)
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' leriglitzone fit-trattament ta' rġiel b'Adrenoleukodistrofija (ALD) ta' bejn sentejn u 12-il sena b'leżjonijiet li ma jidhrux aħjar bil-Gadolinju (Gd) (jiġifieri Gd negattivi) fl-Immaġini bir-Reżonanza Manjetika (MRI) tal-mohħ, b'Puntegġ Funzjonali Newroloġiku (NFS) ta' 0 jew 1, l-MAH għandu jipprova aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' leriglitzone.	Kull sena (b'valutazzjon i mill-ġdid annwali)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nezglyal 13.7 mg/mL sospensjoni orali
leriglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull mL fih 13.7 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).
Flixxun wiehed (100 mL) fih 1 370 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sorbitol (E 420), sodju u sodju benzoat (E 211). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**Sospensjoni orali**

Flixxun wiehed ta' 100 mL

Siringa waħda ta' dożaġġ orali ta' 12 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Hawwad sew għal 30 sekonda qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-ewwel ftuħ: Sa 66 jum taħt il-25 °C.

Data tal-ewwel ftuħ: ____/____/____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barçellona
Spanja

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2060/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KODIĊIJET TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nezglyal 13.7 mg/mL sospensjoni orali
leriglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

Kull mL fih 13.7 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).
Flixkun wieħed (100 mL) fih 1 370 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll E 211, E 420 u sodju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sospensjoni orali.
100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Hawwad sew għal 30 sekonda qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara l-ewwel ftuh: Sa 66 jum taħt il-25 °C.
Data tal-ewwel ftuh: ____/____/____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barçellona
Spanja

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2060/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nezglyal 13.7 mg/mL sospensjoni orali leriglitazone

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tagħti din il-mediċina lit-tifel tiegħek peress li fih informazzjoni importanti għalik u għat-tifel tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tat-tifel tiegħek.
- Din il-mediċina għet preskritta għat-tifel tiegħek biss. Tgħaddihex lil haddiehor. Tista' tagħmlilhom hsara, anki jekk is-sinjali tal-mard tagħhom huma l-istess bħal tat-tifel tiegħek.
- Jekk it-tifel tiegħek ikollu xi effett sekondarju kellem lit-tabib tat-tifel tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'hawn f'dan il-fuljett

1. X'inhu Nezglyal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nezglyal
3. Kif għandek tiehu Nezglyal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Nezglyal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Nezglyal u għalxiex jintuża

Nezglyal fih is-sustanza attiva leriglitazone. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala agonisti tar-riċetturi gamma attivati mill-proliferatur tal-peroxisome (PPAR γ).

Nezglyal huwa trattament għal marda rari tal-moħħ fis-subien imsejha adrenoleukodistrofija ċerebrali (cALD).

Nezglyal jintuża f'subien ta' bejn sentejn u 12-il sena b'cALD, li għandhom leżjonijiet fil-moħħ li ma jurux tfixkil tal-barriera bejn il-moħħ u d-demm, imsejha leżjonijiet "Gd negattivi" (dawn huma żoni li ma jassorbux l-aġent tal-kuntrast gadolinju u għalhekk ma jixeghlux fuq l-Immagini bir-Reżonanza Manjetika (MRI)) u li jew m'għandhom l-ebda sintomu jew sintomu kliniku hafif (jiġifieri Punteġġ Funzjonali Newroloġiku (NFS) ta' 0 jew 1).

L-adrenoleukodistrofija ċerebrali (cALD) hija forma ta' marda ereditarja msejha adrenoleukodistrofija fejn sustanzi xahmin magħrufa bħala "aċidi grassi b'katina twila hafna" jakkumulaw fit-tessuti madwar il-ġisem, l-aktar fil-moħħ, fis-sinla tad-dahar u fil-glandoli adrenali (żewġ glandoli li jinsabu fuq il-kliwi). Fis-cALD, akkumulazzjoni ta' dawn is-sustanzi fil-moħħ tikkawża infjammazzjoni u qerda tal-kisja protettiva (il-mijelina) li tiżola u tgħin fis-sinjalar taċ-ċelloli tan-nervituri. Dan iwassal għal leżjonijiet fil-moħħ.

Nies b'ALD jistgħu jiżviluppaw cALD fit-tfulija. In-nies jistgħu jiżviluppaw leżjonijiet Gd negattivi, jew mingħajr sintomi jew b'sintomi kliniċi hfief. Dawn il-leżjonijiet jistgħu jkomplu jipprogressaw għal marda aktar serja li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja.

Is-sustanza attiva f'Nezglyal, leriglitazone, taħdem billi tehel ma' u tattiva mira (riċettur) fil-ġisem magħrufa bħala riċettur PPAR γ . Ir-riċetturi PPAR γ għandhom rwol fir-regolazzjoni tal-funzjoni tal-mitokondrija (strutturi li jipproduċu l-enerġija fiċ-ċelloli), ta' kif iċ-ċelloli jirrispondu għall-istress

ossidattiv (hsara kkawżata minn molekuli tossiċi li fihom l-ossigenu magħrufa bħala radikali liberi) u tal-infjammazzjoni. Leriglitazone jipproteġi ċ-ċelloli tan-nervituri mill-hsara kkawżata mis-cALD billi jnaqqas l-infjammazzjoni, itejjeb il-funzjoni tal-mitokondrija u jipproteġi kontra l-hsara mir-radikali liberi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nezglyal

Tużax Nezglyal

- jekk it-tifel tiegħek huwa allergiku għal leriglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (mniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk it-tifel tiegħek huwa allergiku għal tip ta' medicina magħrufa bħala 'thiazolidinediones' bħal pioglitazone (użata biex tbaxxi l-livelli taz-zokkor fid-demem f'nies bid-dijabete tat-tip 2).
- jekk it-tifel tiegħek għandu jew kellu insuffiċjenza tal-qalb fil-passat.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel tiegħek qabel ma tagħti Nezglyal lit-tifel tiegħek.

- Effetti sekondarji bit-trattament b'Nezglyal ġew irrappurtati aktar ta' spiss matul l-ewwel sitt xhur ta' trattament. B'mod partikolari, effetti sekondarji ta' zieda fil-piż u żamma ta' ilma li jwasslu għal edema b'sinjali bħal nefha fir-riglejn, saqajn jew għekiesi. It-tabib tat-tifel tiegħek se jimmonitorja dan u t-trattament tat-tifel tiegħek b'Nezglyal jista' jitwaqqaf jekk isehhu sintomi severi ta' edema jew insuffiċjenza kardijaka.
- Xi pazjenti li jesperjenzaw żamma tal-ilma jistgħu jiżviluppaw insuffiċjenza tal-qalb. Għarraf lit-tabib tat-tifel mill-aktar fis possibbli jekk it-tifel tiegħek jesperjenza sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu, zieda fin-nefha fir-riglejn, fis-saqajn, jew fl-għekiesi minkejja l-miżuri li ha t-tabib, skumdità jew nefha fl-addome, diffikultà biex torqod bi qtugħ ta' nifs meta tkun mimdud fis-sodda, uġiġh fis-sider jew palpitazzjonijiet, sogħla xotta u qawwija frekwenti.
- It-trattament b'Nezglyal irid jitwaqqaf mill-inqas 5 ijiem qabel ma t-tifel tiegħek jibda l-medicini ta' kondizzjonament użati fit-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici, proċedura fejn jitnaddfu ċ-ċelloli fil-mudullun tal-pazjent u jiġu sostitwuti b'ċelloli staminali biex jiffurmaw mudullun ġdid.
- Jekk it-tifel tiegħek għandu funzjoni indebolita tal-fwied, it-tabib tat-tifel tiegħek se jikkunsidra bir-reqqa jekk din il-medicina hijiex adattata għalih u jista' jkun jixtieq jimmonitorja lit-tifel tiegħek mill-qrib.
- Għarraf lit-tabib tat-tifel tiegħek immedjatement jekk tinnotta xi demm fl-awrina tat-tifel tiegħek jew tesperjenza uġiġh jew diffikultà biex tagħmel l-awrina waqt it-trattament. Qabel ma tibda tagħti Nezglyal lit-tifel tiegħek, se jittiehed kampjun tad-demem tat-tifel tiegħek biex jiġi ċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tagħhom. Din il-verifika tista' tiġi ripetuta f'intervalli regolari. Għarraf lit-tabib tat-tifel tiegħek immedjatement jekk it-tifel tiegħek jiżviluppa sintomi ta' mard tal-fwied bħal dardir mhux spjegat, rimettar jew uġiġh addominali, telf ta' piż, awrina skura, jew sfurija tal-ġilda (suffejra).
- Jekk it-tifel tiegħek għandu l-osteoporozzi jew huwa f'riskju ta' ksur tal-għadam, kellem lit-tabib tagħhom. Medicini fl-istess klassi ġew assoċjati ma' riskju akbar ta' għadam miksur. Mhux magħruf jekk Nezglyal jistax jaffettwa l-iżvilupp tal-għadam jew is-saħħa tal-għadam fit-tfal. It-tabib se jimmonitorja t-tkabbir tat-tifel tiegħek u s-saħħa tal-għadam waqt it-trattament.
- Nezglyal m'għandux jintuża flimkien ma' xi medicini li jbaxxu l-glukożju fid-demem, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' zokkor baxx fid-demem (ipoglicemija). Jekk it-tifel tiegħek għandu d-dijabete tat-tip 1 jew 2 u qed jiehu xi medicina kontra d-dijabete, it-tabib tat-tifel tiegħek se jikkunsidra bir-reqqa jekk din il-medicina hijiex adattata għalih u jista' jkun jixtieq jimmonitorjah mill-qrib.
- Jekk it-tifel tiegħek għandu tip speċjali ta' marda tal-għajnejn imsejha edema makulari (nefha fin-naħa ta' wara tal-għajn), it-tabib tat-tifel tiegħek jista' jirreferi lit-tifel tiegħek għal eżami tal-għajnejn u jiddeċiedi jekk it-trattament għandux jitkompla.

Tfal taht l-età ta' sentejn

Din il-medicina m'għandhiex tinghata lil tfal taht is-sentejn għax ma gietx ittestjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Nezglyal

Għid lit-tabib tat-tifel tiegħek jekk it-tifel tiegħek qed jiehū, ha dan l-aħħar jew jista' jiehū xi mediċini oħra.

Dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju tal-effetti sekondarji ta' Nezglyal:

- gemfibrozil (użat għat-trattament ta' kolesterol għoli)
- itraconazole (użat għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali)
- clarithromycin (użat għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi)
- metformin (użat għat-trattament tad-dijabete) jew mediċini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm, bħall-insulina, gliclazide, glimepiride jew glibenclamide

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Nezglyal:

- carbamazepine (użat għat-trattament ta' ċerti tipi ta' aċċessjonijiet f' nies bl-epilessija, u għiġ fin-newralġija trigeminali, jew manija fid-disturb bipolari)
- rifampicin (użat għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet batteriċi, inkluża t-tuberkulożi)
- phenytoin (użat għat-trattament tal-epilessija)
- phenobarbital (użat għat-trattament tal-epilessija)

Dawn il-mediċini jistgħu jehtiegu monitoraġġ speċjali meta jittiehdu ma' Nezglyal:

- rosuvastatin (użat għat-trattament ta' kolesterol għoli)
- methotrexate (użat għat-trattament ta' ċertu mard infjammatorju u xi kancers)
- sulfasalazine (użat għat-trattament ta' mard infjammatorju tal-imsaren)

It-tabib tat-tifel tiegħek se jiddeċiedi jekk dawn il-mediċini jistgħux jittiehdu flimkien u jista' jissorvelja lit-tifel tiegħek aktar mill-qrib.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina jista' jkollha influwenza żgħira fuq il-hila li ssuq, tirkeb ir-rota u tuża l-magni. Jekk it-tifel tiegħek jesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vista tiegħu, m'għandux isuq rota jew juża magni sakemm il-vista tiegħu terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Nezglyal fih sorbitol, sodju u sodju benzoat

Din il-medicina fiha 8 000 mg sorbitol f'kull 100 mL li huwa ekwivalenti għal 80 mg/mL. Is-sorbitol huwa sors ta' fruttożju. Jekk it-tabib tat-tifel tiegħek qallek li t-tifel tiegħek għandu intolleranza għal xi zokkor jew jekk it-tifel tiegħek gie ddiġanjostikat b'intolleranza ereditarja għall-fruttożju (HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fruttożju, kellek lit-tabib tat-tifel tiegħek qabel ma t-tifel tiegħek jiehū jew jirċievi din il-medicina.

Din il-medicina fiha 200 mg sodju (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull 100 mL li huwa ekwivalenti għal 2 mg/mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.10% tal-konsum massimu rakkomandat ta' sodju fid-dieta ta' kuljum għal adult.

Din il-medicina fiha 100 mg sodium benzoate f'kull 100 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

3. Kif għandek tiehū Nezglyal

Dejjem għandek tagħti din il-medicina lit-tifel tiegħek skont il-parir eżatt tat-tabib tat-tifel tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tat-tifel tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament b'din il-medicina għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-mard li jwassal biex iċ-ċelloli tan-nervituri jicqfu jahdmu sew.

Nezglyal huwa disponibbli bħala sospensjoni li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

Id-doża rakkomandata ta' kuljum tiġi kkalkulata mit-tabib tat-tifel tiegħek abbażi tal-età, il-piż u t-tul tat-tifel tiegħek. It-tifel tiegħek se jkollu bżonn jattendi appuntamenti regolari mat-tabib tiegħu biex jiżgura li jkompli jirċievi d-doża korretta hekk kif jikber.

Agħti Nezglyal lit-tifel tiegħek fl-istess ħin kuljum, preferibbilment wara l-kolazzjon.

It-tabib jew l-ispizjar tat-tifel tiegħek ser jurik kif tkejjel id-doża korretta. Uża s-siringa tad-dożaġġ li tiġi ma' Nezglyal biex tkejjel id-doża ta' kuljum tiegħek jew tat-tifel tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-użu

- Dejjem hawwad il-flixxun sew għal madwar 30 sekonda qabel kull doża.
- Poġġi l-flixxun fuq wiċċ orizzontali u stabbli u neħhi l-għatu.
- Dahhal is-siringa tad-dożaġġ li hija pprovduta fil-pakkett fil-flixxun u iġbed id-doża rakkomandata ta' kuljum.
- Voġta l-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ orali f'ħalq it-tifel tiegħek u żgura li t-tifel jibla' d-doża.
- Wara li tkun tajt id-doża lit-tifel tiegħek, aghlaq il-flixxun. Aħsel is-siringa tad-dożaġġ orali b'ilma nadif u nixxefha b'xugaman tal-karti. Poġġi l-flixxun u s-siringa tad-dożaġġ orali lura fil-pakkett originali tagħhom sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk tagħti aktar Nezglyal lit-tifel milli suppost

Jekk aċċidentalment tagħti wisq mediċina lit-tifel tiegħek, jew jekk xi hadd ieħor jew tifel jew ieħor jiehdu din il-mediċina, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar immedjatament u hu dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tagħti Nezglyal lit-tifel tiegħek

Jekk tinsa tagħti d-doża lit-tifel tiegħek, kompli bid-doża li jmiss bħas-soltu. Tagħtix doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk it-tifel jieqaf jiehdu Nezglyal

Nezglyal għandu jittiehed kuljum biex jahdem sew. Kellew lit-tabib tat-tifel tiegħek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tat-tifel tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi effetti sekondarji huma aktar komuni fil-bidu tat-trattament u jistgħu jeħtieġu monitoraġġ mit-tabib tat-tifel tiegħek.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi tfal ittrattati b'Nezglyal:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Nefha minħabba żamma ta' fluwidi, inkluż nefha fil-parti t'isfel tar-riġlejn, wiċċ u/jew il-kpiepel tal-ġhajnejn tat-tifel tiegħek (edema)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Tibdil fit-testijiet tad-demem, bħal:
 - Livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
 - Bilanċ mhux tas-soltu ta' tipi differenti ta' ċelluli bojod tad-demem
 - Id-demem jiehdu iżjed ħin biex jgħaqqad (żieda fil-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR))

- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoopnija)
- Livelli baxxi ta' limfoċiti, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenija)
- Livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtroopenija)
- Żieda fil-livelli tal-protrombina (proteina meħtieġa biex jagħqad id-demmm)
- Żieda fil-livelli ta' markatur tat-test tad-demmm relatat mal-qalb (proormon peptid natrijoretiku tal-moħħ N-terminali)
- Żieda fl-aptit
- Żieda fil-piż
- Uġiġħ ta' ras
- Ġħaraq bil-lejl

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk it-tifel tiegħek ikollu xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-kirurgu tat-tifel tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta l-effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata fl-[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tipprovd i aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Nezgylal

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel ftuħ: Uża sa 66 jum taħt il-25 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqs i lill-ispizjar tiegħek kif tarmi mediċini li m'għadux juża t-tifel tiegħek. Dawn il-miżuri se jgħinu biex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nezgylal

Is-sustanza attiva hija leriglitazone (bħala idroklorur).

Kull mL ta' sospensjoni orali fih 13.7 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).

Flixxun wieħed (100 mL) fih 1 370 mg ta' leriglitazone (bħala idroklorur).

L-ingredjenti l-ohra huma sorbitol (E 420), ċelluloża mikrokristallina (E 460i) u sodju karmelloża (E 466), sakkarina tas-sodju (E 954), sodju benzoat (E 211), ċitrat tas-sodju (E 331), monoidrat tal-aċidu ċitriku (E 330), toġhma tal-frawli u ilma ppurifikat (ara wkoll sezzjoni 2 'Nezgylal fih is-sorbitol, sodju u sodju benzoat').

Kif jidher Nezgylal u l-kontenut tal-pakkett

Nezgylal hija sospensjoni orali omogēnja u bajda.

Flixxun tal-ħġieġ kulur ambra idrolitiku tal-klassi III ta' 100 mL b'tapp abjad tal-polietilene li ma jistax jinfetħ mit-tfal ippakkjat b'siringa orali tad-dożagġ tal-polietilene ta' 12 mL gradwata kull 0.5 mL.

Daqs tal-pakkett ta' flixxun wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

Franza

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Il-Portugall

Neuraxpharm Portugal, 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

L-Irlanda

Slovenja

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/il-Finlandja

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar

Din il-medicina giet awtorizzata taht ‘ċirkustanzi eċċezzjonali’. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiha dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni ġdida dwar din il-medicina li tohroġ kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u trattamenti.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt ċirkustanzi eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt ċirkustanzi eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.