

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nezglyal 13,7 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 13,7 mg leriglitazon (als hydrochloride).
Eén fles (100 ml) bevat 1.370 mg leriglitazon (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere ml bevat 80 mg sorbitol (E 420).
Iedere ml bevat 2 mg natrium.
Iedere ml bevat 1 mg natriumbenzoaat (E 211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte, homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nezglyal is geïndiceerd voor de behandeling van cerebrale adrenoleukodystrofie (cALD) bij jongens met adrenoleukodystrofie (ALD) in de leeftijd van 2 tot en met 12 jaar, met laesies die niet versterken met gadolinium (Gd) (Gd-negatief) op de magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van de hersenen, met een neurologische functionele score (NFS) van 0 of 1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Nezglyal moet worden gestart en begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

Dosering

Nezglyal wordt eenmaal daags toegediend. De aanbevolen dosis wordt gebaseerd op lengte en lichaamsgewicht, zoals weergegeven in onderstaande tabel 1 (kinderen van 2 tot en met 5 jaar) en tabel 2 (kinderen van 6 tot en met 12 jaar).

Tabel 1: Aanbevolen doseringen in ml voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar

	Lichaamsgewicht (kg)						
Lengte (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

Tabel 2: Aanbevolen doseringen in ml voor kinderen van 6 tot en met 12 jaar

	Lichaamsgewicht (kg)						
Lengte (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

Dosisaanpassingen voor kinderen

Het wordt aanbevolen om de groei van pediatrische patiënten elke 6 maanden te controleren en de dosis aan te passen, waarbij lengte en gewicht worden gecontroleerd.

Dosisaanpassingen bij veranderingen in de leverfunctie

Vóór aanvang van de behandeling en gedurende de behandeling moeten de patiënten worden gecontroleerd op verhoogde leverenzymen, waarbij de dosis wordt aangepast volgens de aanbevelingen in tabel 3. Zowel vóór aanvang van de behandeling als tijdens de behandeling moeten passende leverfunctietesten worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Tabel 3: Aanbevolen dosisonderbreking Nezglyal

Bijwerking	Ernst	Aanbevolen dosisaanpassingen
Verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Alanine-aminotransferase (ALAT) > 3,0 keer de bovengrens van normaal (ULN), bevestigd in 2 metingen. De tweede meting moet binnen 3 tot 5 dagen na de eerste verhoogde waarde worden uitgevoerd.	De behandeling moet worden onderbroken bij de eerste meting van een significante stijging totdat de waarden weer normaal zijn. Na normalisatie kan de behandeling worden hervat en de leverenzymen continu worden gecontroleerd. Als de stijging van leverenzymen opnieuw optreedt, moet de behandeling zoals hierboven aangegeven worden herhaald.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moeten patiënten worden geadviseerd geen dubbele dosis in te nemen en de volgende dosis volgens voorschrift in te nemen.

Speciale patiëntenpopulaties

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie; daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij deze patiënten niet vastgesteld. Het gebruik bij patiënten met lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-score klasse A, B of C) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen met verminderde nierfunctie. Renale excretie speelt een ondergeschikte rol bij de klaring van ongewijzigd leriglitazon en klinisch relevante accumulatie van leriglitazon of de werkzame metaboliet M3 bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is onwaarschijnlijk. Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) = 60-89 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig.

Het gebruik ervan wordt echter afgeraden bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min).

Pediatrische patiënten (kinderen < 2 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De suspensie wordt eenmaal daags toegediend, bij voorkeur na het ontbijt op hetzelfde tijdstip. Schud de fles voor elke dosis ongeveer 30 seconden goed.

De suspensie moet worden toegediend met behulp van de meegeleverde maatspuit om het juiste volume suspensie af te meten dat overeenkomt met de voorgeschreven dosis voor de patiënt.

Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies over de hantering van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Overgevoeligheid voor thiazolidinedionen.

Hartfalen of een voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oedeem/vochtretentie en hartfalen

Oedeem werd zeer vaak bij kinderen (zie rubriek 4.8). Bij de kinderen traden doorgaans oedeem in het gezicht of periorbitaal oedeem op.

Oedeem kan binnen 4 weken na aanvang van de behandeling ontstaan, waarbij de meeste patiënten dit binnen 24 weken ervaren. Diuretica worden niet aanbevolen voor de behandeling van oedeem, omdat

ze de elektrolytenbalans kunnen verstoren bij patiënten die corticosteroïden als hormoonvervangings therapie krijgen voor met ALD samenhangende bijnierinsufficiëntie.

Oedeem stabiliseert of verdwijnt niet door dosisverlagingen. Bij aanhoudend of ernstig oedeem kan het stopzetten van de behandeling worden overwogen als het oedeem niet wordt verdragen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat ze perifeer oedeem of oedeem van het gezicht kunnen verwachten.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van leriglitazon bij patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis van hartproblemen en patiënten met risicofactoren voor hartfalen (zie rubriek 5.1). Het gebruik van leriglitazon bij patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis van hartproblemen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van vochtretentie (beoordeling van de jugulaire veneuze druk en onderzoek naar hepatomegalie worden aanbevolen na aanvang van de behandeling) en hartfalen (NYHA klasse I tot IV) of gewichtstoename gerelateerd aan vochtretentie; met name patiënten met risicofactoren voor hartfalen (NYHA klasse I tot IV), zoals hypertensie, coronaire hartziekte, klepafwijkingen en een familiale voorgeschiedenis (zie rubriek 4.8). Het gebruik van leriglitazon moet worden gestaakt als er een klinisch significante verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Patiënten die een HSCT (hematopoëtische stamceltransplantatie) ondergaan

De behandeling met leriglitazon moet ten minste vijf dagen vóór aanvang van de HSCT-procedures worden stopgezet. Deze termijn wordt gedefinieerd als de dag van de eerste toediening van geneesmiddelen voor myeloablatieve conditionering. Het tijdstip van stopzetting moet worden bevestigd door de behandelend arts op basis van het geplande conditioneringsschema.

Controle van leverfuncties

Leverenzymen moeten bij alle patiënten vóór aanvang van de therapie worden gecontroleerd. De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (aspartaataminotransferase (ASAT) of ALAT > 2 maal de bovengrens van de normale waarde), totaal bilirubine > 1,5 maal de bovengrens van normaalwaarde (tenzij dit het gevolg is van het syndroom van Gilbert), of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van de behandeling wordt aanbevolen de leverenzymen periodiek te controleren; elk kwartaal gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 6 maanden. Als de ALAT-waarden tijdens de behandeling tot 3 maal de bovengrens van normaal overstijgen, moeten de leverenzymwaarden binnen 3 tot 5 dagen na het eerste verhoogde resultaat opnieuw worden gecontroleerd. Als de ALAT-waarden meer dan 3 maal de bovengrens van normaal blijven, moet de behandeling worden stopgezet. De behandeling kan worden hervat na normalisatie, met voortdurende controle van de leverenzymen (zie rubriek 4.2).

Gewichtsstijging

Gewichtsstijging komt bij kinderen zeer vaak voor tijdens de behandeling met leriglitazon (zie rubriek 4.8).

Veiligheid op lange termijn bij pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met leriglitazon bij pediatrische patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn bij deze populatie. De mogelijke invloed van leriglitazon op de botmineraaldichtheid en groei bij pediatrische patiënten is onbekend. Bij de behandeling van pediatrische patiënten dient passende klinische monitoring te worden overwogen.

Blaaskanker

Er is een verhoogd risico op blaaskanker gemeld bij gebruik van pioglitazon tijdens de behandeling van diabetes type II. Er zijn geen gevallen van blaaskanker gemeld voor leriglitazon, maar er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid op lange termijn.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als er macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urineringsaandrang zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Risico op botbreuken

Hoewel er tot nu toe geen botbreuken zijn gemeld bij gebruik van leriglitazon in klinische onderzoeken, zijn fractures een erkend klasse-effect van proliferator-geactiveerde receptor gamma (PPAR γ)-agonisten vanwege de effecten op het botmetabolisme. Patiënten met een verhoogd risico op fractures dienen adequaat te worden gecontroleerd.

Diabetes mellitus type I en type II

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met diabetes mellitus type I of II zijn niet vastgesteld. Leriglitazon mag niet worden gebruikt bij patiënten die bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken, vanwege het verhoogde risico op hypoglykemie. Bij diabetespatiënten zijn thiazolidinedionen in verband gebracht met het ontstaan of verergeren van diabetisch macula-oedeem, vaak gepaard gaand met verminderde gezichtsscherpte en perifeer oedeem. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de mogelijkheid van macula-oedeem als patiënten melding maken van problemen met de gezichtsscherpte; een verwijzing naar een oogarts moet dan worden overwogen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Sorbitol (E 420)

Dit geneesmiddel bevat 8.000 mg sorbitol per 100 ml, wat overeenkomt met 80 mg/ml.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken of toegediend krijgen.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het sorbitolgehalte in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 2 mg natrium per ml, wat overeenkomt met 0,10% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Natriumbenzoaat (E 211)

Dit geneesmiddel bevat 100 mg natriumbenzoaat per 100 ml, wat overeenkomt met 1 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die leriglitazon beïnvloeden

Er zijn tot op heden geen klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met leriglitazon uitgevoerd.

Leriglitazon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP2C8 en CYP3A4) en is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

CYP2C8- en CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van leriglitazon met sterke en matige CYP2C8-remmers (zoals gemfibrozil) of sterke en matige CYP3A-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, claritromycine, ritonavir en verapamil) wordt afgeraden. Bijzondere voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van zowel CYP2C8 als 3A4 met leriglitazon.

CYP2C8- en CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van leriglitazon met CYP2C8- en/of CYP3A-inductoren (zoals carbamazepine, rifampicine, fenytoïne en fenobarbital) wordt afgeraden.

Transporterinteracties

Er wordt geen effect verwacht op de absorptie van leriglitazon bij gelijktijdige toediening met P-gp- of BCRP-remmers, aangezien de absolute orale biologische beschikbaarheid hoog is. Naar verwachting zullen P-gp- en BCRP-remmers de leriglitazonspiegels in de hersenen niet significant verhogen.

Effect van leriglitazon op andere geneesmiddelen

Transporterinteracties

De potentiële remming van BCRP op darmniveau is onbekend. Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporters (waaronder, maar niet beperkt tot, lapatinib, methotrexaat, rosuvastatine, topotecan en sulfasalazine) kunnen hun plasmaconcentraties verhogen en dienen met voorzichtigheid te worden ingenomen.

Interacties met glucoseverlagende geneesmiddelen

Er zijn tot op heden geen geneesmiddelinteractieonderzoeken met antidiabetische geneesmiddelen uitgevoerd met leriglitazon. Leriglitazon verhoogt de insulinegevoeligheid. Gelijktijdig gebruik met bloedglucoseverlagende middelen (zoals metformine, insuline, gliclazide, glimpiride of glibenclamide) kan daarom het risico op hypoglykemie verhogen.

Leriglitazon mag niet worden gebruikt bij patiënten die bloedglucoseverlagende geneesmiddelen gebruiken.

Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk wordt geacht, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypoglykemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet van toepassing.

Borstvoeding

Niet van toepassing.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van leriglitazon op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij ratten werd geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes waargenomen; bij vrouwtjes werd echter wel een effect op de vruchtbaarheid (een kleiner aantal levende embryo's) geconstateerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nezglyal heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Verhoogde traanproductie en oedeem/zwelling van het ooglid, wat mogelijk tot visuele stoornissen kan leiden, kunnen optreden na toediening van leriglitazon (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van leriglitazon is gebaseerd op klinische onderzoeken en aanvullende klinische ervaring bij pediatrische patiënten met ALD.

Bij kinderen (2 tot en met 12 jaar) waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met leriglitazon gewichtstoename (8,7%), ooglidooedeem (8,7%), leukopenie (8,7%) en neutropenie (8,7%) (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De veiligheid van leriglitazon bij pediatrische patiënten met ALD werd geëvalueerd in een open-label fase II-onderzoek (MT-2-02) met 23 patiënten in de leeftijd van 2 tot en met 12 jaar. De gemiddelde (SD) behandelingsduur was 76,2 (48,91) weken en de mediaan was 57,9 (min., max. 5,4, 192,1) (zie rubriek 5.1).

Bijwerkingen bij kinderen (2 tot en met 12 jaar) staan vermeld in tabel 4. Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens het MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen ieder systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen vermeld op basis van frequentie, volgens de volgende frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Gedifferentieerde wittebloedcellentelling abnormaal Internationale genormaliseerde ratio verhoogd Leukopenie Lymfopenie Neutropenie Protrombinespiegel verhoogd	Vaak
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Gewicht verhoogd Toegenomen eetlust	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Hartaandoeningen	N-terminal prohormoon breinnatriuretisch peptide verhoogd	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Nachtzweet	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem*	Zeer vaak

*Oedeem omvat oedeem perifeer, zwelling aangezicht en ooglidooedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anemie

Bij patiënten die met leriglitazon werden behandeld, is anemie (waaronder anemie en ijzerdeficiëntieanemie) vastgesteld op basis van laboratoriumtesten (4,3% bij kinderen (2 tot en met 12 jaar)). Bij sommige patiënten waren de laboratoriumresultaten consistent met macrocytaire veranderingen (bijvoorbeeld een verhoogd gemiddeld celvolume of een verlaagde gemiddelde hemoglobineconcentratie). De meeste voorvallen werden gemeld binnen de eerste 48 weken na aanvang van de behandeling. Deze voorvallen waren licht en asymptomatisch.

Gewichtsstijging

Gewichtsstijging is gemeld bij 8,7% van de kinderen (2 tot en met 12 jaar). De meeste bijwerkingen werden gemeld binnen de eerste 24 weken na aanvang van de behandeling en waren licht van ernst.

Oedeem en ooglidooedeem

Oedeem (waaronder oedeem en ooglidooedeem) is gemeld bij patiënten die met leriglitazon werden behandeld (17,4% van de patiënten bij kinderen (2 tot en met 12 jaar). De meeste bijwerkingen werden gemeld binnen de eerste 24 weken na aanvang van de behandeling en waren bij kinderen licht van ernst.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van leriglitazon bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem dat vermeld staat in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij overdosis wordt aanbevolen de patiënt te controleren met een ECG, glucosemeting en bloeddrukmeting.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: overige middelen voor het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, diverse middelen voor het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, ATC-code: A16AX23

Werkingsmechanisme

Leriglitazon is een selectieve agonist van de peroxisoomproliferator-geactiveerde receptor gamma (PPAR γ).

Leriglitazon vermindert neuro-inflammatie door remming van NF- κ B-gemedieerde ontstekingsignalen, beschermde neuronen en astrocyten en verminderde de activering van microglia in in-vitromodellen van cALD. Het verminderde ook oxidatieve stress en bevorderde de mitochondriale functie in zenuwcellen. Leriglitazon verminderde de hechting van monocytan aan endotheelcellen in in-vitromodellen gerelateerd aan de bloed-hersenbarrière. In een in-vivomodel van neuro-inflammatie relevant voor cALD veroorzaakte leriglitazon een dosisafhankelijke vermindering van de klinische symptomen. Beschermende en herstellende effecten op de myelinisatie zijn aangetoond in zowel in-vitro- als in-vivomodellen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van leriglitazon bij de betreffende populatie werd beoordeeld in een open-label onderzoek bij mannelijke pediatrieche patiënten met cALD (MT-2-02; N=23).

Onderzoek MT-2-02

Onderzoek MT-2-02 was een open-label onderzoek bij mannelijke pediatrische patiënten van 2 tot en met 12 jaar met cALD om de effecten van leriglitazon (13,7 mg/ml) op de ziekteprogressie voorafgaand aan hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) te beoordelen. Leriglitazon werd eenmaal daags oraal toegediend. De initiële doses werden bepaald op basis van leeftijd en gewicht en vervolgens aangepast aan de hand van farmacokinetische resultaten om de beoogde blootstelling (170 µg·u/ml) te bereiken. De behandeling werd voortgezet tot en met week 96, tenzij deze eerder werd stopgezet in verband met een HSCT. In totaal werden 23 patiënten ingeschreven, met de volgende leeftijdsverdeling: 7 patiënten van 2 tot en met 5 jaar en 16 patiënten van 6 tot en met 12 jaar. De gemiddelde leeftijd van de 23 patiënten was 7,7 jaar (SD 2,93). De baselinevariabelen worden in de onderstaande tabellen weergegeven. De patiënten werden bij de baseline ingedeeld in twee populaties: die met Gd-negatieve hersenlaesies (populatie 1 – gadolinium-niet-contrastversterkend [Gd-negatief]; $n=9$) of die met Gd-positieve hersenlaesies (populatie 2 – gadolinium-contrastversterkend [Gd-positief]; $n=14$). Bij baseline varieerde de neurologische functiescore (NFS) van 0 tot 1 in de totale populatie, en de ernstige functionele beperking (MFD) was 0 voor de gehele populatie.

Drie patiënten uit populatie 2 stopten met het onderzoek vóór week 24 en werden daarom uitgesloten van de evalueerbare set, omdat zij niet de minimaal vereiste gegevens konden verstrekken om vast te stellen of de ziekte was gestabiliseerd. De evalueerbare onderzoeksset bestond daarom uit 20 patiënten, waaronder 9 patiënten uit populatie 1 en 11 patiënten uit populatie 2.

Tijdens het onderzoek ondergingen 14 van de 23 patiënten een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of gentherapie (GT) (populatie 1, $n=3$; populatie 2, $n=11$).

De werkzaamheid werd beoordeeld tot en met week 96 of tot aan het bezoek voorafgaand aan de stamceltransplantatie, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten met klinisch en radiologisch gestabiliseerde ziekte in week 96 of tijdens het bezoek voorafgaand aan de stamceltransplantatie, gebaseerd op de 10% kans op ziektestabilisatie in het natuurlijke ziekteverloop. Klinisch en radiologisch gestabiliseerde ziekte ('gestabiliseerde ziekte') werd beoordeeld aan de hand van vooraf vastgestelde criteria, gedefinieerd als alle volgende:

- verandering ten opzichte van de baseline in de neurologische functiescore (NFS) ≤ 5 punten;
- afwezigheid van ernstige functionele beperkingen (MFD);
- geen aanwijzingen voor progressie van de laesie op de MRI-scan, met inbegrip van:
 - geen omzetting naar gadolinium-contrastversterkende (Gd+) laesies in populatie 1 (gadoliniumintensiteitsscore (GIS) = 0);
 - verdwijning van aanhoudende Gd+-laesies in populatie 2, gedefinieerd als een verandering in de GIS-score van 1, 2 of 3 naar 0, waarbij aanhoudende Gd+-laesies worden gedefinieerd als laesies die aanwezig zijn op ≥ 2 opeenvolgende MRI-scans met een tussenperiode van minimaal 6 maanden;
 - bij beide populaties geen significante groei van T2/FLAIR-laesies waargenomen in vergelijking met de vorige MRI, beoordeeld door centrale aflezing.

Secundaire eindpunten omvatten de aanhoudende verandering ten opzichte van de baseline voor de NFS; de verandering ten opzichte van de baseline in de Loes-score en de verandering ten opzichte van de baseline in de GIS.

In week 96, of tijdens het bezoek voorafgaand aan de HSCT, voldeden 7 (35%; 95%-BI: 15,4, 100%) van de 20 evalueerbare proefpersonen aan de definitie van een gestabiliseerde ziekte en bereikte het primaire eindpunt. De details van het primaire eindpunt zijn voor het cohort van populatie 1 samengevat in tabel 5.

Tabel 5: MT-2-02-onderzoek. Resultaten primair eindpunt voor het cohort van populatie 1

Primair eindpunt (week 96 of bezoek vooraangaand aan HSCT)	n (%) (Evalueerbare set, n=9)	95% BI
Gestabiliseerde ziekte	6 (66,7%)	29,9% - 100%
Componenten gestabiliseerde ziekte:		
1 - NFS-verandering ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Vrij van MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Geen progressie van de laesies	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3a - Gd-negatief (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3b - Afwezigheid van significante groei	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Aanhoudende verandering ten opzichte van de baseline in NFS werd gebruikt om 15 domeinen van neurologische functie te evalueren; 6 van deze domeinen beoordelen de ernstigste symptomen, samengevat als MFD. In populatie 1 was de mediane NFS 0 bij baseline en bleef 0 in week 96 en het bezoek vóór HSCT. Bij geen van de patiënten trad een verandering in NFS van meer dan 1 punt op gedurende het onderzoek, ook niet bij degenen die langer dan 96 weken werden gevolgd.

Alle proefpersonen bleven vrij van MFD en geen enkele proefpersoon overleed tijdens de behandeling met leriglitazon, ook niet degenen die langer dan 96 weken werden gevolgd.

De verandering ten opzichte van de baseline in de Loes-score werd gebruikt om de toename van de laesiebelasting in de loop van de tijd te beoordelen. In populatie 1 was de mediane Loes-score 2,0 bij baseline. Deze bleef stabiel bij patiënten die hun behandeling voortzetten tot en met week 96 (mediane wijziging ten opzichte van baseline 0), terwijl bij patiënten die HSCT ondergingen, de mediane wijziging 2 was bij het bezoek vóór HSCT.

De verandering ten opzichte van de baseline in GIS werd gebruikt om veranderingen in Gd-contrastversterking te beoordelen. In populatie 1 bleven 6 van de 9 patiënten (66,7%) op GIS=0 in week 96. Bij de drie patiënten die progressie vertoonden naar Gd-contractversterkende laesies, was de GIS 1 bij het bezoek vóór HSCT.

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening bij mensen wordt leriglitazon snel geabsorbeerd, met een absolute biologische beschikbaarheid van 91,1% na een eenmalige orale dosis van 163,93 mg leriglitazon in vrije vorm ('free form') (+ intraveneuze toediening van 91 µg radioactief gelabelde verbinding in vrije vorm). De piekplasmaconcentraties worden 3 uur na toediening bereikt. Er werden evenredige stijgingen van de plasmaconcentratie waargenomen bij doses van 27,32 tot 245,9 mg leriglitazon in vrije vorm. Steady state wordt bereikt na 4-5 dagen toediening. Herhaalde toediening resulteert in een accumulatiefactor van 1,7-1,8.

Distributie

Leriglitazon bindt zich voor 96,4% aan humane plasma-eiwitten i en de bloed-plasmaverhouding is 0,6. Het distributievolume bedraagt 35,3 l. Leriglitazon werd gedetecteerd in het hersenvocht (CSF) van menselijke vrijwilligers 4 uur in concentraties van 188 ng/ml en 332 ng/ml na de laatste dosis van respectievelijk 135 en 270 mg leriglitazonhydrochloride. Dit komt ongeveer overeen met 2% van de totale plasmaconcentratie van leriglitazon. M3 passeert de bloed-hersenbarrière slechts in zeer beperkte mate.

Biotransformatie

Leriglitazon wordt door de lever gemetaboliseerd voornamelijk via CYP2C8 en CYP3A4.

M3 is de belangrijkste metaboliet van leriglitazon en wordt gevormd door dehydrogenering van de alcoholfunctie. Bij menselijke vrijwilligers vertegenwoordigt leriglitazon 60 tot 65% van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal (2-24 uur) in het plasma en de belangrijkste metaboliet M3 30 tot 35%. Leriglitazon en M3 zijn substraten van P-glycoproteïne en BCRP.

Eliminatie

Na een eenmalige dosis van 163,93 mg leriglitazon, gelabeld met [¹⁴C], wordt de radioactiviteit voornamelijk in de urine uitgescheiden (77%) en in mindere mate via de feces (24%). In urine werd leriglitazon vooral uitgescheiden als geoxideerde metabolieten en glucuronideconjugaten, met slechts sporen van ongewijzigd leriglitazon en werkzame metaboliet M3. In feces werd leriglitazon vooral uitgescheiden als gesulfateerd metaboliet.

Na eenmalige orale toediening van 180 mg leriglitazonhydrochloride + intraveneuze toediening van 100 µg ¹⁴C-leriglitazonhydrochloride wordt de geschatte galuitscheiding in de ontlasting geschat op 21,3% van de totale radioactiviteit, en slechts kleine hoeveelheden als onveranderd ¹⁴C-leriglitazon of ¹⁴C-M3. De eliminatiehalfwaardetijd van leriglitazon en M3 is ongeveer 22 uur.

De gemeten klaring bij de mens is 0,976 l/u.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

De toxicologische waarnemingen bij herhaalde toediening van leriglitazon aan muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 3, 6 en 9 maanden, waren kenmerkend voor overmatige PPARγ-activering. De onderzoeken toonden met name een afname van het aantal rode bloedcellen (RBC), een toename van het hartgewicht en een toename van vetophoping en -infiltratie aan. Bovendien werd in het chronische toxiciteitsonderzoek bij ratten een geïsoleerd subcutaan kwaadaardig sarcoom gevonden bij één mannetje dat de hoge dosis had gekregen. Bij de NOAEL in het chronische toxiciteitsonderzoek bij ratten was de gecombineerde systemische blootstelling aan ongebonden leriglitazon en zijn metaboliet M3 vergelijkbaar met wat bij patiënten verwacht wordt.

Carcinogeniciteit

In tweejarige carcinogeniciteitsonderzoeken bij beide geteste diersoorten, ratten en muizen, werd geen carcinogeen potentieel vastgesteld.

In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek bij Sprague Dawley (CrI:CD[SD])-ratten die met leriglitazon werden behandeld, werden geen behandelingsgerelateerde neoplastische afwijkingen waargenomen. Bij de maximaal geteste doses bij kinderen bedroegen de berekende veiligheidsmarges 0,63 en 1,50 voor respectievelijk jongens en meisjes, gebaseerd op de gecombineerde blootstelling aan ongebonden leriglitazon en M3.

In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek bij CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR])-muizen die met leriglitazon werden behandeld, werden geen behandelingsgerelateerde neoplastische afwijkingen waargenomen. Bij de maximale geteste doses bij kinderen bedroegen de berekende veiligheidsmarges 37,5 en 21,5 voor respectievelijk jongens en meisjes, gebaseerd op de gecombineerde blootstelling aan ongebonden leriglitazon en M3.

Toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling

Toxiciteitsonderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling werden uitgevoerd bij drachtige ratten en konijnen en toonden een afname van het foetale lichaamsgewicht aan bij de maximaal geteste doses (respectievelijk 3,07 en 4,40 keer lager dan de beoogde klinische blootstelling bij kinderen, gebaseerd op de gecombineerde blootstelling aan ongebonden leriglitazon en M3). Er werd geen teratogeniciteit waargenomen. Bij de maximale geteste dosis waren de nadelige effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling een kleiner aantal levende embryo's (10,8 embryo's vergeleken met 14,3 in de controlegroep) als gevolg van een afname van het gemiddelde aantal corpora lutea en een toename van het verlies vóór en na de implantatie. De veiligheidsmarges voor deze effecten werden geschat op 2,7 keer de beoogde klinische blootstelling bij kinderen, gebaseerd op de gecombineerde systemische blootstelling aan ongebonden leriglitazon en de metaboliet M3. Bij geen enkele van de onderzochte doses werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid of mannelijk-gemedieerde effecten op de vroege embryonale ontwikkeling waargenomen.

Toxiciteit bij jonge dieren

In een onderzoek met jonge ratten, waarbij de ratten vanaf dag 22 tot en met 91 na de geboorte werden behandeld (wat overeenkomt met 2 jaar tot de volwassenheid bij mensen), waren de waargenomen toxicologische effecten vergelijkbaar met die bij volwassen ratten (NOAEL 25 mg/kg/dag, 2,19 keer de beoogde blootstelling voor kinderen, gebaseerd op de gecombineerde systemische blootstelling aan ongebonden leriglitazon en de metaboliet M3), afgezien van lichte effecten op de botmineraaldichtheid. Voor dit effect bestaat geen veiligheidsmarge. Klinische relevantie kan niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E 420)
Microkristallijne cellulose (E 460)
Carmellose natrium (E 466)
Natriumsaccharine (E 954)
Natriumbenzoaat (E 211)
Natriumcitraat (E 331)
Citroenzuurmonohydraat (E 330)
Aardbeiensmaak
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na eerste opening

Maximaal 66 dagen houdbaar beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een amberkleurige glazen fles van 100 ml, hydrolytisch bestanddeel klasse III, met een witte kindveilige dop van polyethyleen, verpakt met een orale doseerspuit van 12 ml van polyethyleen met schaalverdeling per 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hantering

Een orale doseerspuit van 12 ml wordt meegeleverd voor het nauwkeurig afmeten van de voorgeschreven dosis. Het is raadzaam dat de zorgverlener de patiënt of verzorger instructies geeft over het gebruik van de doseerspuit voor orale toediening om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid wordt toegediend.

Voorafgaand aan elke toediening moet de fles ongeveer 30 seconden goed worden geschud.

De fles moet op een horizontaal, stabiel oppervlak worden geplaatst en de dop moet worden verwijderd. De spuit voor orale toediening uit het pakket moet in de fles worden gestoken en worden gebruikt voor het opzuigen van de voorgeschreven dosis. De inhoud van de spuit voor orale toediening moet vervolgens direct in de mond van de patiënt worden toegediend.

Nadat de patiënt de dagelijkse dosis heeft ingenomen, moet de fles worden gesloten en de doseerspuit worden afgespoeld met schoon water en afgedroogd met een papieren handdoek. De fles en de doseerspuit moeten vervolgens in de originele verpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.

Beschikbaarheid

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2060/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risicomanagementplan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Er moet een bijgewerkt RMP worden ingediend:

- Op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- Steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Niet-interventioneel post-autorisatie veiligheidsonderzoek (PASS): voor het verder karakteriseren van de incidentie van ernstige gevolgen van vochtretentie, waaronder oedeem, en de veiligheid op lange termijn, waaronder veiligheid voor het bot van leriglitazon bij jongens met adrenoleukodystofie (ALD) in de leeftijd van 2 tot en met 12 jaar met niet-gadolinium (Gd)-contrastversterkende laesies (d.w.z. Gd-negatief) bij MR, met een neurologische functionele score (NFS) van 0 of 1, voert de MAH het onderzoek MT-4-01 uit en rapporteert hier de resultaten van.	Jaarlijkse rapporten (met jaarlijkse herbeoordeling)
Voor het verder karakteriseren van de werkzaamheid van leriglitazon bij jongens met adrenoleukodystofie (ALD) in de leeftijd van 2 tot en met 12 jaar met niet-gadolinium (Gd)-contrastversterkende laesies (d.w.z. Gd-negatief) bij MR, met een neurologische functionele score (NFS) van 0 of 1 onderhoudt de MAH een niet-interventioneel patiëntenregister in meerdere landen en meerdere centra om gegevens over de effectiviteit van leriglitazon in de praktijk op lange termijn te verzamelen volgens een overeengekomen protocol, en rapporteert hier de resultaten van.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)
Voor het verzekeren van afdoende monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van leriglitazon bij behandeling van jongens met adrenoleukodystofie (ALD) in de leeftijd van 2 tot en met 12 jaar met niet-gadolinium (Gd)-contrastversterkende laesies (d.w.z. Gd-negatief) bij MR, met een neurologische functionele score (NFS) van 0 of 1, levert de MAH jaarlijkse rapportages over alle nieuwe informatie met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van leriglitazon.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
leriglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke ml bevat 13,7 mg leriglitazon (als hydrochloride).
Eén fles (100 ml) bevat 1.370 mg leriglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOF(FEN)

Bevat tevens sorbitol (E 420), natrium en natriumbenzoaat (E 211). **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
1 fles van 100 ml
1 x 12 ml orale doseerspuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik 30 seconden lang goed schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening: maximaal 66 dagen houdbaar beneden 25 °C.

Datum van eerste opening: ____ / ____ / ____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2060/001

13. PARTIJNUMMER, DONATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nezglyal

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIREVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
leriglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 13,7 mg leriglitazon (als hydrochloride).
Eén fles (100 ml) bevat 1.370 mg leriglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOF(FEN)

Bevat tevens E 211, E 420 en natrium. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik.
100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik 30 seconden lang goed schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening: maximaal 66 dagen houdbaar beneden 25 °C.
Datum van eerste opening: ____/____/____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2060/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nezglyal

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie voor oraal gebruik leriglitazon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Zie het einde van rubriek 4 leest u hoe u dit moet doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u en uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat Nezglyal is en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nezglyal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nezglyal bevat de werkzame stof leriglitazon. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die peroxisoomproliferator-geactiveerde receptor gamma (PPAR γ)-agonisten heten.

Nezglyal is een geneesmiddel om een zeldzame hersenziekte bij jongens te behandelen. Deze ziekte heet cerebrale adrenoleukodystrofie (cALD).

Nezglyal wordt gebruikt bij jongens van 2 tot 12 jaar met cALD die hersenlaesies hebben waarbij geen verstoring van de bloed-hersenbarrière wordt waargenomen. Deze hersenlaesies heten ook wel ‘Gd-negatieve’ laesies (dit zijn gebieden die het contrastmiddel gadolinium niet opnemen en daarom niet zichtbaar zijn op magnetische resonantie beeldvorming (MRI)) en die geen of milde klinische klachten hebben (dat wil zeggen een neurologische functionele score (NFS) van 0 of 1).

Cerebrale adrenoleukodystrofie (cALD) is een vorm van een erfelijke ziekte die adrenoleukodystrofie heet. Hierbij hopen zich in weefsels overal in het lichaam vetstoffen op die ‘zeer lange vetzuren’ heten. Dit gebeurt vooral in de hersenen, de ruggengraat en de bijnieren (twee klieren boven de nieren). Bij cALD veroorzaakt de ophoping van deze stoffen in de hersenen ontstekingen en vernietiging van de beschermende huls (myeline) die zenuwcellen isoleert en de signaaloverdracht tussen deze cellen helpt. Dit leidt tot hersenlaesies.

Mensen met ALD kunnen in hun kindertijd cALD ontwikkelen. Mensen kunnen Gd-negatieve laesies ontwikkelen, zonder of met milde klinische klachten. Deze laesies kunnen zich verder ontwikkelen tot een ernstigere ziekte, die levensbedreigend kan zijn.

De werkzame stof in Nezglyal, leriglitazon, werkt doordat deze aan een doelwit (de PPAR γ -receptor) in het lichaam bindt en dit activeert. PPAR γ -receptoren zijn betrokken bij het regelen van de werking van mitochondria (structuren in cellen die energie aanmaken), bij de reactie van cellen op oxidatieve stress (schade veroorzaakt door giftige moleculen waar zuurstof in zit die vrije radicalen heten) en bij

ontsteking. Leriglitazon beschermt zenuwcellen tegen schade door cALD door ontstekingen te remmen, de werking van mitochondria te verbeteren en tegen schade door vrije radicalen te beschermen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind is allergisch voor een soort geneesmiddelen die 'thiazolidinedionen' heten, zoals pioglitazon (gebruikt om de hoeveelheid suiker in het bloed te verlagen bij mensen met diabetes type 2).
- Uw kind heeft hartfalen of heeft ooit hartfalen gehad.

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg met de arts of chirurg van uw kind voordat uw kind Nezglyal krijgt.

- Bijwerkingen van behandeling met Nezglyal zijn vaker gemeld tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling. Deze bijwerkingen zijn vooral gewichtstoename en vocht vasthouden. Dit zorgt voor oedeem met klachten zoals gezwollen benen, voeten of enkels. De arts van uw kind houdt dit in de gaten en de behandeling van uw kind met Nezglyal kan worden gestopt als uw kind ernstige klachten van oedeem of hartfalen krijgt.
- Sommige patiënten die vocht vasthouden, kunnen hartfalen ontwikkelen. Neem zo snel mogelijk contact op met de arts van uw kind als uw kind klachten van hartfalen ervaart. Zoals ongewone benauwdheid, meer zwelling van de benen, voeten of enkels ondanks de maatregelen van de arts, ongemak of zwelling in de buik, slaapproblemen met benauwdheid wanneer uw kind plat in bed ligt, pijn op de borst of hartkloppingen, of een regelmatige hoest die droog is en lang doorgaat.
- De behandeling met Nezglyal moet minimaal 5 dagen vóór het begin van de conditioneringstherapieën van uw kind die worden gebruikt bij hematopoëtische stamceltransplantatie worden gestopt. Stamceltransplantatie is een operatie waarbij het beenmerg van een patiënt wordt verwijderd en vervangen door stamcellen die nieuw beenmerg aanmaken.
- Als de lever van uw kind minder goed werkt, zal de arts van uw kind zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt voor uw kind is en uw kind mogelijk heel goed in de gaten willen houden.
- Vertel het de arts van uw kind meteen als u bloed in de plas van uw kind ziet of als uw kind tijdens de behandeling pijn tijdens het plassen of moeite met plassen heeft. Voordat u Nezglyal aan uw kind geeft, wordt er een beetje bloed afgenomen bij uw kind om te controleren hoe goed de lever werkt. Deze controle kan met regelmatige tussenpozen worden herhaald. Neem direct contact op met de arts van uw kind als uw kind klachten van een leverziekte ontwikkelt. Zoals onverklaarbare misselijkheid, overgeven of buikpijn, gewichtsverlies, donkere plas of geel worden van de huid (geelzucht).
- Als uw kind botontkalking heeft of een verhoogd risico op botbreuken loopt, neem dan contact op met de arts van uw kind. Geneesmiddelen die lijken op Nezglyal worden in verband gebracht met een verhoogd risico op botbreuken. Het is niet bekend of Nezglyal de botontwikkeling of botsterkte bij kinderen beïnvloedt. De arts zal de groei en gezondheid van de botten van uw kind tijdens de behandeling regelmatig controleren.
- Nezglyal mag niet samen met geneesmiddelen die de suiker in het bloed verlagen worden gebruikt. Dit kan het risico op een te lage hoeveelheid suiker in het bloed (hypoglykemie) verhogen. Als uw kind diabetes type 1 of 2 heeft en geneesmiddelen tegen diabetes gebruikt, zal de arts zorgvuldig beoordelen of dit geneesmiddel geschikt is voor uw kind en uw kind mogelijk heel goed in de gaten willen houden.
- Als uw kind een specifieke oogaandoening heeft, namelijk macula-oedeem (een zwelling aan de achterkant van het oog), kan de arts uw kind doorverwijzen voor een oogonderzoek en bepalen of met de behandeling moet worden doorgegaan.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat het niet is getest in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Nezglyal nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts van uw kind.

De volgende geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen van Nezglyal vergroten:

- gemfibrozil (gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol)
- itraconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- claritromycine (gebruikt voor de behandeling van infecties door een bacterie)
- metformine (gebruikt voor de behandeling van diabetes) of andere geneesmiddelen die de hoeveelheid suiker in het bloed verlagen, zoals insuline, gliclazide, glimepiride of glibenclamide

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Nezglyal verminderen:

- carbamazepine (gebruikt voor de behandeling van sommige soorten epileptische aanvallen, pijn bij trigeminusneuralgie of manie bij een bipolaire stoornis)
- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van infecties door een bacterie, zoals tuberculose)
- fenitoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- fenobarbital (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)

Door het gebruiken van Nezglyal samen met de volgende geneesmiddelen kan speciale controle nodig zijn:

- rosuvastatine (gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol)
- methotrexaat (gebruikt voor de behandeling van bepaalde ontstekingsziekten en kankers)
- sulfasalazine (gebruikt voor de behandeling van darmontstekingsziekte)

De arts van uw kind zal beslissen of uw kind deze geneesmiddelen samen kan gebruiken en zal uw kind mogelijk extra goed controleren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan een kleine invloed hebben op het vermogen om een auto te besturen, te fietsen en machines te gebruiken. Als uw kind bijwerkingen heeft die invloed hebben op het zicht, mag uw kind niet fietsen of machines gebruiken totdat het zicht weer normaal is (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Nezglyal bevat sorbitol, natrium en natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 8.000 mg sorbitol per 100 ml, wat gelijk is aan 80 mg/ml. Sorbitol is een bron van fructose. Heeft de arts van uw kind verteld dat uw kind bepaalde suikers niet goed verdraagt? Of is bij uw kind erfelijke fructose-intolerantie (HFI), een zeldzame genetische ziekte waarbij iemand fructose niet kan afbreken, vastgesteld? Overleg dan met de arts van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt of krijgt.

Dit geneesmiddel bevat 200 mg natrium (belangrijkste onderdeel van keukenzout) per 100 ml, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Dit is gelijk aan 0,10% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 100 mg natriumbenzoaat per 100 ml, wat gelijk is aan 1 mg/ml.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Geef dit geneesmiddel altijd precies aan uw kind zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

De behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van ziekten waardoor zenuwcellen niet goed werken.

Nezglyal is verkrijgbaar als suspensie die 1 keer per dag via de mond wordt ingenomen.

De aanbevolen dagelijkse dosis wordt door de arts van uw kind berekend op basis van de leeftijd, het gewicht en de lengte van uw kind. Uw kind moet regelmatig op afspraak gaan bij de arts om ervoor te zorgen dat uw kind tijdens de groei de juiste dosis blijft krijgen.

Geef Nezglyal elke dag op hetzelfde tijdstip aan uw kind, het liefst na het ontbijt.

De arts of apotheker van uw kind zal u laten zien hoe u de juiste dosis afmeet. Gebruik de doseerspuit die bij Nezglyal wordt meegeleverd om de dagelijkse dosis voor uw kind af te meten.

Gebruiksaanwijzing

- Schud de fles altijd 30 seconden lang goed voor elke dosis.
- Plaats de fles op een horizontale, stabiele ondergrond en haal de dop eraf.
- Steek de bijgeleverde doseerspuit in de fles en trek de aanbevolen dagelijkse dosis op.
- Leeg de inhoud van de orale doseerspuit in de mond van uw kind en zorg ervoor dat uw kind de dosis doorslikt.
- Sluit de fles nadat u uw kind de dosis heeft gegeven. Spoel de orale doseerspuit af met schoon water en droog deze af met een papieren handdoek. Plaats de fles en de orale doseerspuit terug in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Heeft u uw kind te veel van dit middel gegeven?

Als u per ongeluk te veel geneesmiddel aan uw kind heeft gegeven, of als iemand anders of een ander kind dit geneesmiddel inneemt, neem dan meteen contact op met een arts of apotheker en neem deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel aan uw kind te geven?

Als uw kind een dosis mist, neemt uw kind de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Geef geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Nezglyal moet iedere dag worden ingenomen om het op de juiste manier te laten werken. Overleg met uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen komen vaker voor aan het begin van de behandeling. Mogelijk is regelmatige controle door de arts van uw kind nodig.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij kinderen die met Nezglyal zijn behandeld:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Zwelling door het vasthouden van vocht, waaronder zwelling van onderbenen, gezicht en/of oogleden (oedeem) van uw kind

Vaak (komen voor bij minder dan 1 tot 10 gebruikers)

- Veranderingen in de resultaten van bloedtesten, zoals:
 - Laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
 - Ongebruikelijke balans van verschillende soorten witte bloedcellen
 - Bloed stolt langzamer (verhoogde INR (International Normalized Ratio))
 - Laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
 - Laag aantal lymfocyten (een soort witte bloedcellen; lymfopenie)
 - Laag aantal neutrofielen (een soort witte bloedcellen; neutropenie)
 - Verhoogde hoeveelheid protrombine in het bloed (een eiwit dat nodig is voor bloedstolling)
 - Verhoogde hoeveelheid van een hartgerelateerde bloedtestmarker (N-terminaal prohormoon B-type natriuretisch peptide) in het bloed
- Meer willen eten dan normaal
- Gewichtstoename
- Hoofdpijn
- Nachtzweeten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of chirurg van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem dat vermeld staat in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kartonnen doos en het etiket op de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening: gebruiken binnen maximaal 66 dagen en bewaren beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die uw kind niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is leriglitazon (als hydrochloride).
Elke ml orale suspensie bevat 13,7 mg leriglitazon (als hydrochloride).
Eén fles (100 ml) bevat 1.370 mg leriglitazon (als hydrochloride).

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E 420), microkristallijne cellulose (E 460i) en natriumcarboxymethylcellulose (E 466), natriumsaccharine (E 954), natriumbenzoaat (E 211), natriumcitraat (E 331), citroenzuurmonohydraat (E 330), aardbeiensmaak en gezuiverd water (zie ook rubriek 2 'Nezglyal bevat sorbitol, natrium en natriumbenzoaat').

Hoe ziet Nezglyal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nezglyal is een homogene, witte suspensie voor oraal gebruik.

Een amberkleurige glazen fles van 100 ml, hydrolytisch bestanddeel klasse III, met een witte dop van polyethyleen die moeilijk openen is door kinderen, verpakt met een doseerspuit van 12 ml van polyethyleen met schaalverdeling per 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 1 fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 Nederland 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

Frankrijk

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.