

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Nezglyal 13,7 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 13,7 mg leriglitazone (som hydroklorid).
Én flaske (100 ml) inneholder 1 370 mg leriglitazone (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 80 mg sorbitol (E 420).
Hver ml inneholder 2 mg natrium.
Hver ml inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit, homogen suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nezglyal er indisert for behandling av cerebral adrenoleukodystrofi (cALD) hos gutter med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med lesjoner som ikke blir forsterket av gadolinium (dvs. Gd-negativ) ved magnetisk resonanstomografi (MR-undersøkelse) av hjernen, med en nevrologisk funksjonsskår (NFS) på 0 eller 1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nezglyal skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av nevrodegenerative sykdommer.

Dosering

Nezglyal administreres én gang daglig. De anbefalte dosene er basert på høyde og kroppsvekt som angitt nedenfor i tabell 1 (barn i alderen 2 til 5 år) og tabell 2 (barn i alderen 6 til 12 år).

Tabell 1: Anbefalte doser i ml for barn i alderen 2 til 5 år

	Kroppsvekt (kg)						
Høyde (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

Tabell 2: Anbefalte doser i ml for barn i alderen 6 til 12 år

	Kroppsvekt (kg)						
Høyde (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

Dosejusteringer for barn

Vekstkontroll hos pediatriiske pasienter anbefales hver 6. måned for dosejustering, med måling av høyde og vekt.

Dosejusteringer ved endringer i leverfunksjon

Før behandlingsstart og under behandling skal pasienter overvåkes for økte leverenzymmer, og dosejusteringer gjennomføres i henhold til anbefalingene i tabell 3. Egnede leverfunksjonstester skal utføres hos pasienter både før behandlingsstart og overvåkes jevnlig under behandling (se pkt. 4.4).

Tabell 3: Anbefalt seponering av Nezglyal

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Anbefalte dosejusteringer
Økte leverenzymmer (se pkt. 4.4 og 4.8)	Alaninaminotransferase (ALAT) > 3,0 ganger øvre normalgrense (ULN) bekreftet ved 2 målinger. Den andre målingen skal utføres innen 3 til 5 dager etter det første forhøyede resultatet.	Behandlingen skal avbrytes ved første måling av en større økning inntil normalisering. Etter normalisering, vurder gjenopptakelse av behandling og fortsatt overvåkning av leverenzymmer. Ved tilbakefall av økning i leverenzymmer, skal tiltakene som beskrevet over gjentas.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal pasienten ikke ta dobbel dose, men ta neste dose som foreskrevet.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data hos personer med nedsatt leverfunksjon, og sikkerhet og effekt av dette legemiddelet er derfor ikke fastslått hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelige hos personer med nedsatt nyrefunksjon. Renal utskillelse spiller en mindre rolle i clearance av uendret leriglitazone, og klinisk relevant akkumulering av leriglitazone eller den aktive metabolitten M3 hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon er usannsynlig. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) = 60–89 ml/min).

Bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) anbefales imidlertid ikke.

Pediatrisk populasjon (barn i alderen < 2 år)

Sikkerhet og effekt av Nezglyal hos barn i alderen < 2 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Mikstur, suspensjon administreres én gang daglig, helst etter frokost til samme tidspunkt hver dag. Flasken skal ristes godt i omtrent 30 sekunder før hver dose.

Mikstur, suspensjon skal administreres ved bruk av den medfølgende graderte oralsprøyten for å måle opp riktig volum suspensjon i henhold til den foreskrevne dosen for pasienten.

For ytterligere instruksjoner om håndtering av legemiddelet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor tiazolidindioner.

Hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA-stadium I til IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ødem/væskeretensjon og hjertesvikt

Tilfeller av ødem ble observert svært vanlig hos barn (se pkt. 4.8). Barn opplevde typisk ansikts- eller periorbitalt ødem.

Ødem kan oppstå innen 4 uker med behandling, og de fleste pasientene opplevde hendelsen innen 24 uker. Diuretika anbefales ikke for behandling av ødem, da de kan forstyrre elektrolyttbalansen hos pasienter som får substitusjonsbehandling med kortikosteroider for ALD-assosiert binyreinsuffisiens.

Ødem hverken stabiliseres eller reverseres ved dosereduksjoner. Ved vedvarende eller alvorlig ødem, kan avslutning av behandlingen vurderes dersom ødemet ikke tolereres. Pasienter skal informeres om at de kan forvente perifert eller ansiktsødem.

Det finnes ingen data om bruk av leriglitazone hos pasienter med hjertesvikt eller hjertesykdom i sykehistorien og pasienter med risikofaktorer for hjertesvikt (se pkt. 5.1). Bruk av leriglitazone hos pasienter med hjertesvikt eller hjertesykdom i sykehistorien er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter skal observeres for tegn og symptomer på væskeretensjon (vurdering av trykk i halsvenene og undersøkelse for hepatomegali anbefales etter behandlingsstart) og hjertesvikt (NYHA-stadium I til IV) eller vektøkning relatert til væskeretensjon; spesielt hos pasienter med risikofaktorer for hjertesvikt (NYHA-stadium I til IV), f.eks. hypertensjon, koronarsykdom, klaffesykdom, familieanamnese (se pkt. 4.8).

Leriglitazone skal seponeres dersom det oppstår klinisk signifikant forverring av hjertestatus.

Pasienter som gjennomgår HSCT (hematopoietisk stamcelletransplantasjon)

Behandling med leriglitazone må seponeres minst fem dager før oppstart av HSCT-prosedyrer, definert som den første dagen hvor legemidler for myeloablative kondisjonering administreres. Tidspunktet for seponering skal bekreftes av behandlende lege basert på det planlagte kondisjoneringsregimet.

Overvåking av leverfunksjon

Leverenzymmer skal kontrolleres før behandlingsstart hos alle pasienter. Det skal ikke startes behandling av pasienter med økte leverenzymmer ved baseline (aspartataminotransferase (ASAT) eller ALAT > 2 ganger ULN), total bilirubin > 1,5 ganger ULN (med mindre det skyldes Gilberts syndrom), eller andre tegn på leversykdom.

Etter behandlingsstart anbefales det at leverenzymmer overvåkes regelmessig; kvartalsvis i løpet av de første 6 månedene og deretter hver 6. måned. Hvis ALAT-nivåene øker til 3 ganger øvre normalgrense under behandlingen, skal leverenzymnivåene vurderes på nytt innen 3 til 5 dager etter det første forhøyede resultatet. Hvis ALAT-nivåene forblir > 3 ganger øvre normalgrense, skal behandlingen seponeres. Behandlingen kan gjenopptas etter normalisering med fortsatt overvåking av leverenzymmer (se pkt. 4.2).

Vektøkning

Vektøkning forekommer svært vanlig hos pediatriske pasienter under behandling med leriglitazone (se pkt. 4.8).

Langsiktig sikkerhet i den pediatriske populasjonen

Det er begrenset erfaring med leriglitazone hos pediatriske pasienter. Langtids sikkerhetsdata for denne populasjonen er ikke tilgjengelige. Den potensielle effekten av leriglitazone på beinmineraltetthet og -vekst hos pediatriske pasienter er ukjent. Ved behandling av pediatriske pasienter skal egnet klinisk overvåking vurderes.

Blærekreft

Det er rapportert om økt risiko for blærekreft ved bruk av pioglitazon i behandlingen av diabetes type 2. Det er ikke rapportert om maligniteter i blæren for leriglitazone, men langsiktige sikkerhetsdata er begrenset.

Pasienter skal rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller plutselig, sterk vannlatingstrang utvikles under behandlingen.

Risiko for beinfrakturer

Selv om beinfrakturer ikke er rapportert med leriglitazone i kliniske studier så langt, er frakturer en anerkjent klasseeffekt av proliferatoraktiverte reseptor-gamma-agonister (PPAR γ) på grunn av effekter på beinmetabolisme. Pasienter med økt risiko for brudd skal overvåkes på egnet måte.

Diabetes mellitus type 1 og type 2

Sikkerhet og effekt hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller 2 er ikke fastslått. Leriglitazone skal ikke brukes av pasienter med blodglukosesenkende behandling på grunn av økt risiko for hypoglykemi. Hos diabetespasienter har tiazolidindioner vært assosiert med rapporter om nyoppstått eller forverret diabetisk makulædem, ofte ledsaget av redusert synsskarphet og perifert ødem. Helsepersonell skal være oppmerksomme på muligheten for makulædem dersom pasienter rapporterer om forstyrrelser i synsskarphet; en henvisning til øyelege bør vurderes.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol (E 420)

Dette legemiddelet inneholder 8 000 mg sorbitol i hver 100 ml. Dette tilsvarer 80 mg/ml. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemiddelet. Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Natrium

Dette legemiddelet inneholder 2 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,10 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Natriumbenzoat (E 211)

Dette legemiddelet inneholder 100 mg natriumbenzoat i hver 100 ml. Dette tilsvarer 1 mg/ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som påvirker leriglitazone

Ingen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med leriglitazone har til nå blitt utført for leriglitazone.

Leriglitazone metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP2C8 og CYP3A4), og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP).

CYP2C8- og CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av leriglitazone med sterke og moderate CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil) eller sterke og moderate CYP3A-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, ritonavir, verapamil) anbefales ikke. Det bør utvises særlig forsiktighet når hemmere av både CYP2C8 og 3A4 administreres samtidig med leriglitazone.

CYP2C8- og CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av leriglitazone og CYP2C8- og/eller CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenytoin, fenobarbital) anbefales ikke.

Interaksjoner med transportører

Det forventes ingen effekt på absorpsjonen av leriglitazone når det gis samtidig med P-gp- eller BCRP-hemmere, siden den absolutte orale biotilgjengeligheten er høy. P-gp- og BCRP-hemmere forventes ikke å øke nivåene av leriglitazone i hjernen i betydelig grad.

Effekt av leriglitazone på andre legemidler

Interaksjoner med transportører

Potensialet for hemming av BCRP på tarmnivå er ukjent. Samtidig bruk av legemidler som er substrater for disse transportørene (inkludert, men ikke begrenset til lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) kan øke plasmakonsentrasjonen og skal tas med forsiktighet.

Interaksjoner med blodglukosesenkende legemidler

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier med antidiabetika er til nå blitt utført med leriglitazone. Leriglitazone øker insulinfølsomheten, og samtidig bruk med blodglukosesenkende behandlinger (f.eks. metformin, insulin, gliklazid, glimepirid eller glibenklamid) kan derfor øke risikoen for hypoglykemi.

Leriglitazone skal ikke brukes av pasienter som bruker blodsukkersenkende legemidler. Hvis samtidig bruk anses som uunngåelig, må pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på hypoglykemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ikke relevant.

Amming

Ikke relevant.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av leriglitazone på fertilitet hos mennesker. Hos rotter var det ingen effekt på fertiliteten hos hanner, men det ble observert en effekt på fertiliteten hos hunner (reduisert antall levende embryoer) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nezglyal har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Økt tåreproduksjon samt ødem/hevelse i øyelokket som forårsaker potensielle synsforstyrrelser kan oppstå etter administrering av leriglitazone (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen til leriglitazone er basert på kliniske studier og ytterligere klinisk erfaring hos pediatriske pasienter med ALD.

Hos barn (2 til 12 år) var de vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med leriglitazone vektøkning (8,7 %), øyelokksødem (8,7 %), leukopeni (8,7 %) og nøytropeni (8,7 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til leriglitazone hos pediatriske pasienter med ALD ble evaluert i en åpen fase II-studie MT-2-02, med 23 pasienter i alderen 2 til 12 år. Gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet var 76,2 (48,91) uker, og medianen var 57,9 (min., maks. 5,4, 192,1) (se pkt. 5.1).

Bivirkninger hos barn (2 til 12 år) er listet opp i tabell 4. Bivirkningene er klassifisert i henhold til MedDRA-organklasser og frekvens. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene listet opp etter frekvens, basert på følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Unormalt antall hvite blodceller med differensialtelling Økt INR Leukopeni Lymfopeni Nøytropeni Økt protrombinnivå	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning Økt appetitt	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Hjertesykdommer	Økt N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Nattsvette	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem*	Svært vanlige

*Ødem inkluderer perifert ødem, hevelse i ansikt og øyelokksødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anemi

Anemi (inkludert anemi og jernmangelanemi) er rapportert i laboratorietester hos pasienter behandlet med leriglitazone (4,3 % hos barn (2 til 12 år)). Hos noen pasienter var laboratoriefunnene i samsvar med makrocytære endringer (f.eks. økt gjennomsnittlig erytrocyttvolum eller redusert gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon i erytrocyttene). De fleste hendelsene ble rapportert innen de første 48 ukene etter behandlingsstart. Disse hendelsene var milde og asymptomatiske.

Vektøkning

Vektøkning er rapportert hos 8,7 % av barna (2 til 12 år). De fleste hendelsene ble rapportert innen de første 24 ukene etter behandlingsstart og var milde i alvorlighetsgrad.

Ødem og øyelokksødem

Ødem (inkludert ødem og øyelokksødem) er rapportert hos pasienter behandlet med leriglitazone (17,4 % av barna (2 til 12 år)). De fleste bivirkningene ble rapportert innen de første 24 ukene etter behandlingsstart, og alle var milde i alvorlighetsgrad hos pediatriiske pasienter.

Pediatriisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av leriglitazone hos pasienter under 2 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes med EKG, samt målinger av glukose og blodtrykk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX23

Virkningsmekanisme

Leriglitzone er en selektiv peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPAR γ)-agonist. Leriglitzone reduserer nevroinflammasjon ved å hemme NF- κ B-mediert inflammatorisk signalering, beskytte nevroner og astrocytter samt redusere mikrogliaaktivering i *in vitro*-modeller av cALD. Det reduserte også oksidativt stress og fremmet mitokondriefunksjon i nevrale celletyper. Leriglitzone reduserte monocytadhesjon til endotelceller i *in vitro*-modeller relatert til blod-hjerne-barrieren. I en *in vivo*-modell av nevroinflammasjon relevant for cALD, forårsaket leriglitzone en doseavhengig reduksjon i kliniske symptomer. Beskyttende og gjenopprettende effekter på myelinisering har blitt demonstrert i både *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Klinisk effekt

Effekten av leriglitzone hos den indiserte pasientpopulasjonen ble vurdert i en åpen studie hos gutter med cALD (MT-2-02; N = 23).

Studie MT-2-02

Studie MT-2-02 var en åpen studie hos gutter i alderen 2 til 12 år med cALD for å vurdere effekten av leriglitzone (13,7 mg/ml) på sykdomsprogresjon før HSCT. Leriglitzone ble administrert oralt én gang daglig. Startdosene ble definert basert på alder og vekt, og deretter justert etter farmakokinetiske resultater for å oppnå måleksponeering (170 mikrog·t/ml). Behandlingen ble videreført frem til uke 96, med mindre den ble seponert tidligere pga HSCT. Totalt 23 pasienter ble inkludert, med følgende aldersfordeling: 7 pasienter i alderen 2–5 år og 16 pasienter i alderen 6–12 år; gjennomsnittsalderen for de 23 pasientene var 7,7 år (SD 2,93); variablene ved baseline er presentert i tabellene nedenfor. Pasientene ble gruppert én av to populasjoner ved baseline: de med Gd-negative hjernesjoner (populasjon 1 – gadolinium-ikke-forsterkende [Gd-negativ]; $n = 9$) eller de med Gd-positive hjernesjoner (populasjon 2 – gadolinium-forsterkende [Gd-positiv]; $n = 14$). Ved baseline varierte den nevrologiske funksjonsskåren (NFS) fra 0 til 1 i den totale populasjonen, og MFD var 0 for hele populasjonen.

Tre pasienter fra populasjon 2 avbrøt studien før uke 24 og ble derfor ekskludert fra det evaluerbare settet, da de ikke kunne innfri minimumskrav til data for å vurdere stabilisert sykdom. Som et resultat besto det evaluerbare settet av 20 pasienter, inkludert 9 pasienter fra populasjon 1 og 11 pasienter fra populasjon 2.

I løpet av studien gjennomgikk 14 av de 23 pasientene HSCT eller genterapi (GT) (populasjon 1, $n = 3$; populasjon 2, $n = 11$).

Effektvurderinger ble utført frem til uke 96 eller frem til besøket før HSCT, avhengig av hva som inntraff først.

Det primære effektendepunktet var andelen pasienter med klinisk og radiologisk stabilisert sykdom i uke 96 eller ved besøket før HSCT basert på 10 % sykdomsstabiliseringsrate i naturlig sykdomsforløp. Klinisk og radiologisk stabilisert sykdom («stabilisert sykdom») ble vurdert ved hjelp av forhåndsdefinerte kriterier, definert som samtlige av følgende:

- Endring fra baseline i nevrologisk funksjonsskår (NFS) ≤ 5 poeng;
- Fravær av alvorlig funksjonshemming (MFD);
- Ingen tegn til lesjonsprogresjon på MR, inkludert:

- Ingen konvertering til gadolinium-forsterkende (Gd+) lesjoner i populasjon 1 (gadolinium intensitetsskår (GIS) = 0);
- Forsvinning av vedvarende Gd+-lesjoner i populasjon 2, definert som en endring i GIS-skår fra 1, 2 eller 3 til 0, hvor vedvarende Gd+-lesjoner er definert som lesjoner til stede på ≥ 2 påfølgende MR-bilder over en periode på minst 6 måneder;
- Ingen signifikant vekst av T2/FLAIR-lesjoner sammenlignet med tidligere MR-undersøkelse i noen av populasjonene, vurdert ved sentral avlesning.

Sekundære endepunkter inkluderte vedvarende endring fra baseline for NFS; endring fra baseline i Loes-skår og endring fra baseline i GIS.

I uke 96, eller ved besøket før HSCT, oppfylte 7 (35 %; 95 % KI: 15,4, 100 %) av 20 evaluerbare forsøkspersoner kriteriene for stabilisert sykdom, og det primære endepunktet ble nådd. Detaljene om det primære endepunktet er oppsummert i tabell 5 for populasjon 1-kohorten.

Tabell 5: MT-2-02-studien. Resultater for primært endepunkt for populasjon 1-kohorten

Primært endepunkt (uke 96 eller besøk før HSCT)	n (%) (Evaluerbart sett, n = 9)	95 % KI
Stabilisert sykdom	6 (66,7 %)	29,9 % – 100 %
Kriterier for stabilisert sykdom:		
1 – NFS-endring ≤ 5	9 (100 %)	66,4 % – 100 %
2 – Fravær av MFD	9 (100 %)	66,4 % – 100 %
3 – Mangel på lesjonsprogresjon	6 (66,7 %)	29,9 % – 92,5 %
3a – Gd-negativ (GIS = 0)	6 (66,7 %)	29,9 % – 92,5 %
3b – Fravær av signifikant vekst	7 (77,8 %)	40,0 % – 97,2 %

Vedvarende endring fra baseline i NFS ble brukt til å evaluere 15 domener av nevrologisk funksjon; 6 av disse domene rangerer de mest alvorlige symptomene, oppsummert som MFD. I populasjon 1 var median NFS 0 ved baseline og forble 0 i uke 96 og ved besøket før HSCT. Ingen pasienter hadde en endring i NFS på mer enn 1 poeng i løpet av studien, inkludert de med oppfølging utover 96 uker. Alle forsøkspersonene forble MFD-frie, og ingen forsøkspersoner døde mens de ble behandlet med leriglitzone, inkludert de med oppfølging utover 96 uker.

Endring fra baseline i Loes-skår ble brukt til å vurdere økning i lesjonsbelastning over tid. I populasjon 1 var median Loes-skår 2,0 ved baseline. Den forble stabil hos pasienter som fortsatte behandlingen frem til uke 96 (median endring fra baseline 0), mens median endring hos pasienter som gjennomgikk HSCT var 2 ved besøket før HSCT..

Endring fra baseline i GIS ble brukt til å vurdere endringer i Gd-forsterkning. I populasjon 1 forble GIS = 0 hos 6 av 9 pasienter (66,7 %) i uke 96. Hos de tre pasientene som utviklet Gd-forsterkende lesjoner, var GIS 1 ved besøket før HSCT.

Særskilt grunnlag

Dette legemiddelet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemiddelet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering til mennesker absorberes leriglitzone raskt og viser en absolutt biotilgjengelighet på 91,1 % etter administrering av en enkel oral dose av leriglitzone 163,93 mg i fri form (+ intravenøs administrering av 91 mikrogram av radiomerket forbindelse i fri form). Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 3 timer etter administrering. Proporsjonale økninger i plasmakonsentrasjonen ble observert for doser fra 27,32 til 245,9 mg leriglitzone i fri form. Steady state oppnås etter 4–5 dager med dosering. Gjentatt dosering resulterer i en akkumuleringsfaktor på 1,7–1,8.

Distribusjon

Leriglitzone er bundet til humane plasmaproteiner med en prosentandel på 96,4 %, og blod/plasma-forholdet er 0,6. Distribusjonsvolumet er 35,3 l. Leriglitzone ble påvist i cerebrospinalvæske (CSF) hos frivillige personer 4 timer etter den siste dosen på dag 8, med konsentrasjoner på henholdsvis 188 ng/ml og 332 ng/ml for dosene 135 og 270 mg leriglitzonehydroklorid. Det tilsvarer omtrent 2 % av den totale plasmakonsentrasjonen av leriglitzone. M3 passerer bare blod-hjerne-barrieren i svært begrenset grad.

Biotransformasjon

Leriglitzone metaboliseres hovedsakelig i leveren via CYP2C8 og CYP3A4.

M3 er hovedmetabolitten til leriglitzone, og den dannes ved dehydrogenering av alkoholgruppen. Hos frivillige representerer leriglitzone 60 til 65 % av totalt legemiddelrelatert materiale (2–24 timer) i plasma, og hovedmetabolitten M3 representerer 30 til 35 %. Leriglitzone og M3 er substrater for P-glykoprotein og BCRP.

Eliminasjon

Etter en [^{14}C]-merket enkeltdose på 163,93 mg leriglitzone skilles radioaktivitet hovedsakelig ut i urin (77 %) og i mer begrenset grad via avføring (24 %). I urin ble leriglitzone hovedsakelig utskilt som oksiderte metabolitter og glukuronidkonjugater, med kun spormengder av uendret leriglitzone og aktiv metabolitt M3. I avføring ble leriglitzone hovedsakelig utskilt som sulfatert metabolitt.

Etter en enkelt oral administrering av 180 mg leriglitzonehydroklorid + intravenøs administrering av 100 mikrog ^{14}C -leriglitzonehydroklorid, er estimert biliær utskillelse i avføring 21,3 % for total radioaktivitet, og kun små mengder som uendret ^{14}C -leriglitzone eller ^{14}C -M3.

Eliminasjonshalveringstiden for leriglitzone og M3 er omtrent 22 timer.

Målt clearance hos mennesker er 0,976 l/t.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelige for pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet.

Toksikologiske observasjoner ved gjentatte doser hos mus, rotter og hunder som fikk administrert leriglitazone i opptil henholdsvis 3, 6 og 9 måneder, var typiske for overdreven PPAR γ -aktivering. Studiene viste en reduksjon i røde blodceller, økning i hjertevekt og økt fettavsetning og -infiltrasjon. I tillegg ble det i studien av kronisk toksisitet hos rotter funnet et isolert subkutant malignt sarkom hos én hann som fikk den høye dosen. Ved NOAEL i studiene av kronisk toksisitet hos rotter var kombinert systemisk eksponering for ubundet leriglitazone og metabolitten M3 lik det som forventes hos pasienter.

Karsinogenitet

Det ble ikke påvist karsinogent potensial i 2-årige karsinogenitetsstudier på rotte og mus.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på Sprague Dawley-rotter (CrI:CD[SD]) behandlet med leriglitazone ble det ikke observert noen behandlingsrelaterte neoplastiske funn. Ved de maksimale testede dosene hos barn var de beregnede sikkerhetsmarginene 0,63 og 1,50 for henholdsvis hanndyr og hunndyr, basert på den kombinerte eksponeringen for ubundet leriglitazone og M3.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på CD-1 (ICR)-mus (CrI:CD1[ICR]) behandlet med leriglitazone ble det ikke observert noen behandlingsrelaterte neoplastiske funn. Ved de maksimale testede dosene hos barn var de beregnede sikkerhetsmarginene 37,5 og 21,5 for henholdsvis hanndyr og hunndyr, basert på den kombinerte eksponeringen for ubundet leriglitazone og M3.

Reproduksjons- og utviklingstoksicitet

Studier av embryoføtal utviklingstoksicitet ble utført på drektige rotter og kaniner og viste en reduksjon i fosterets kroppsvekt ved de maksimale testede dosene (henholdsvis 3,07 og 4,40 ganger over den kliniske måleksposeringen hos barn, basert på den kombinerte eksponeringen for ubundet leriglitazone og M3). Det var ingen teratogene effekter. Ved den maksimale testede dosen var bivirkninger på fertilitet hos hunndyr og tidlig embryonal utvikling redusert antall levende embryoer (10,8 embryoer sammenlignet med 14,3 i kontrollgruppen) på grunn av en reduksjon i gjennomsnittlig antall corpora lutea og en økning i omfanget av pre- og postimplantasjonstap. Sikkerhetsmarginene for disse effektene ble estimert å være 2,7 ganger den kliniske måleksposeringen hos barn, basert på den kombinerte systemiske eksponeringen for ubundet leriglitazone og dens metabolitt M3. Ingen bivirkninger på fertilitet hos hanndyr eller hanndyrmedierte effekter på tidlig embryonal utvikling ble observert ved noen av de evaluerte dosene.

Juvenil toksisitet

I en studie med unge rotter, der dyrene ble dosert fra postnatal dag 22 til 91 (som tilsvarer fra 2 års alder til voksen hos mennesker), var de observerte toksikologiske effektene lik de hos voksne rotter (NOAEL 25 mg/kg/dag, 2,19 ganger måleksposeringen for barn, basert på den kombinerte systemiske eksponeringen for ubundet leriglitazone og dens metabolitt M3), bortsett fra små effekter på beinmineraltetthet. Det er ingen sikkerhetsmargin for denne effekten. Klinisk relevans kan ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sorbitol (E 420)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Karmellosenatrium (E 466)
Sakkarinnatrium (E 954)
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumsitrat (E 331)
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Jordbærsmak
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter første åpning: Opptil 66 dager under 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemiddelet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml ravfarget flaske av hydrolytisk glass klasse III med en hvit barnesikret kork av polyetylen pakket med en oral doseringssprøyte av polyetylen på 12 ml, gradert for hver 0,5 ml.

Pakningsstørrelse på én flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

En oral doseringssprøyte på 12 ml følger med for nøyaktig oppmåling av den foreskrevne dosen. Det anbefales at helsepersonell informerer pasienten eller omsorgspersonen om hvordan oralsprøyten skal brukes for å sikre at riktig volum administreres.

Før hver administrasjon skal flasken ristes godt i omtrent 30 sekunder.

Flasken skal plasseres på en horisontal, stabil overflate og korken fjernes. Oralsprøyten som følger med i pakningen, skal settes inn i flasken og brukes til å trekke opp den foreskrevne dosen. Innholdet i oralsprøyten skal deretter administreres direkte inn i pasientens munn.

Etter at pasienten har tatt sin daglige dose, skal flasken lukkes, og oralsprøyten skal vaskes med rent vann og tørkes med et papirhåndkle. Flasken og oralsprøyten skal deretter oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2060/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemiddelet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføringstillatelse (PASS): for å ytterligere karakterisere insidensen av alvorlige konsekvenser av væskeretensjon, inkludert ødem, og den langsiktige sikkerheten, inkludert skjeletthelse, til leriglitazone hos gutter med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med gadolinium-ikke-forsterkende hjerneslesjoner (dvs. Gd-negativ) ved magnetisk resonanstomografi (MR-undersøkelse) av hjernen, med en nevrologisk funksjonsskår	Årlige rapporter (med årlig revurdering)

(NFS) på 0 eller 1, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og fremlegge resultatene fra studien MT-4-01.	
For å ytterligere karakterisere effekten til leriglitzone hos gutter med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med gadolinium-ikke-forsterkende hjernesjoner (dvs. Gd-negativ) ved magnetisk resonanstomografi (MR-undersøkelse) av hjernen, med en nevrologisk funksjonsskår (NFS) på 0 eller 1, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og fremlegge resultatene fra en multinasjonal, ikke-intervensjonell multisenterstudie basert på data fra et pasientregister for å samle inn langtidsdata om effekt i klinisk praksis (real world) for leriglitzone i henhold til en avtalt protokoll.	Årlig (med årlig revurdering)
For å sikre adekvat overvåking av sikkerhet og effekt av leriglitzone ved behandling av gutter med adrenoleukodystrofi (ALD) i alderen 2 til 12 år med gadolinium-ikke-forsterkende hjernesjoner (dvs. Gd-negativ) ved magnetisk resonanstomografi (MR-undersøkelse) av hjernen, med en nevrologisk funksjonsskår (NFS) på 0 eller 1, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen årlig fremlegge oppdateringer om eventuelle nye opplysninger vedrørende sikkerhet og effekt av leriglitzone.	Årlig (med årlig revurdering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Nezglyal 13,7 mg/ml mikstur, suspensjon
leriglitazone

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml inneholder 13,7 mg leriglitazone (som hydroklorid).
Én flaske (100 ml) inneholder 1 370 mg leriglitazone (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol (E 420), natrium og natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
1 x 100 ml flaske
1 x 12 ml oral doseringssprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Oral bruk.
Rist godt i 30 sekunder før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning: Opptil 66 dager under 25 °C.

Dato for første åpning: ____/____/____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2060/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nezglyal

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Nezglyal 13,7 mg/ml mikstur, suspensjon
leriglitazone

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 13,7 mg leriglitazone (som hydroklorid).
Én flaske (100 ml) inneholder 1 370 mg leriglitazone (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også E 211, E 420 og natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon.
100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Rist godt i 30 sekunder før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter første åpning: Opptil 66 dager under 25 °C.
Dato for første åpning: ____/____/____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2060/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Nezglyal

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nezglyal 13,7 mg/ml mikstur, suspensjon leriglitazone

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du gir dette legemiddelet til barnet ditt. Det inneholder informasjon som er viktig for deg og barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnets.
- Kontakt barnets lege dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nezglyal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nezglyal
3. Hvordan du bruker Nezglyal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nezglyal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nezglyal er og hva det brukes mot

Nezglyal inneholder virkestoffet leriglitazone. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles peroksisomproliferatoraktiverte reseptor-gamma (PPAR γ)-agonister.

Nezglyal er en behandling for en sjelden hjernesykdom hos gutter kalt cerebral adrenoleukodystrofi (cALD).

Nezglyal brukes hos gutter i alderen 2 til 12 år med cALD som har hjernelesjoner som ikke viser forstyrrelse av blod-hjerne-barrieren, også kalt «Gd-negative» lesjoner (dette er områder som ikke tar opp kontrastmiddelet gadolinium og som derfor ikke lyser opp på magnetisk resonanstomografi (MR-undersøkelse)), og som har enten ingen eller milde kliniske symptomer (det vil si en nevrologisk funksjonsskår (NFS) på 0 eller 1).

Cerebral adrenoleukodystrofi (cALD) er en form for arvelig sykdom som kalles adrenoleukodystrofi der fettholdige stoffer som kalles «svært langkjedede fettsyrer» hopper seg opp i vevene i kroppen, hovedsakelig i hjernen, ryggmargen og binyrene (to kjertler som befinner seg over nyrene). Ved cALD fører opphopningen av disse stoffene i hjernen til betennelse og ødeleggelse av den beskyttende lag (myelin) som isolerer og bidrar til signaloverføringen mellom nervecellene. Dette fører til hjernelesjoner.

Personer med ALD kan utvikle cALD i barndommen. Man kan utvikle Gd-negative lesjoner, enten uten kliniske symptomer eller med milde symptomer. Disse lesjonene kan utvikle seg videre til mer alvorlig sykdom som kan være livstruende.

Virkestoffet i Nezglyal, leriglitazone, virker ved å binde seg til og aktivere et mål (reseptor) i kroppen som kalles PPAR γ -reseptor. PPAR γ -reseptorer spiller en rolle i reguleringen av mitokondriene (energiprodukerende strukturer i cellene), hvordan celler reagerer på oksidativt stress (skade forårsaket av toksiske oksygenholdige molekyler, såkalte frie radikaler) og betennelse. Leriglitazone beskytter

nervcellene mot skader forårsaket av cALD ved å redusere betennelse, forbedre funksjonen til mitokondriene og beskytte mot skader fra frie radikaler.

2. Hva du må vite før du bruker Nezglyal

Ikke bruk Nezglyal

- dersom barnet ditt er allergisk overfor leriglitazone eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom barnet ditt er allergisk mot en type legemiddel kjent som «tiazolidindioner», som for eksempel pioglitazon (brukes til å senke blodsukternivået hos personer med type 2-diabetes).
- dersom barnet ditt har eller har hatt hjertesvikt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege før du gir barnet ditt Nezglyal.

- Bivirkninger ved behandling med Nezglyal er rapportert oftere i løpet av de første seks månedene av behandlingen. Dette gjelder særlig bivirkninger som vektøkning og opphopning av væske som fører til ødem med symptomer som hevelse i ben, føtter eller ankler. Barnets lege vil overvåke dette, og behandlingen med Nezglyal kan avbrytes dersom det oppstår alvorlige symptomer på ødem eller hjertesvikt.
- Noen pasienter som opplever opphopning av væske, kan utvikle hjertesvikt. Informer barnets lege så snart som mulig dersom barnet opplever tegn på hjertesvikt, som uvanlig kortpustethet, økt hevelse i ben, føtter eller ankler til tross for tiltak legen har tatt, ubehag eller hevelse i magen, søvnvansker med kortpustethet når barnet ligger flatt i sengen, brystmerter eller hjertebank, hyppig, tørr og kraftig hoste.
- Behandling med Nezglyal må stoppes minst 5 dager før oppstart av legemidler som brukes til kondisjonering ved hematopoietisk stamcelletransplantasjon, en prosedyre der cellene i pasientens benmarg fjernes og erstattes av stamceller for å danne ny benmarg.
- Hvis barnet ditt har nedsatt leverfunksjon, vil legen nøye vurdere om dette legemiddelet er egnet for barnet, og kan ønske å overvåke hen nøye.
- Informer barnets lege umiddelbart dersom du oppdager blod i barnets urin eller barnet opplever smertefull eller vanskelig vannlating under behandlingen.
- Før du gir Nezglyal til barnet ditt, vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke barnets leverfunksjon. Denne kontrollen kan gjentas med jevne mellomrom. Informer barnets lege umiddelbart dersom barnet utvikler symptomer på leversykdom som uforklarlig kvalme, oppkast eller magesmerter, vekttap, mørk urin eller gulfarging av huden (gulsott).
- Hvis barnet ditt har osteoporose eller har risiko for beinbrudd, snakk med barnets lege. Legemidler i samme klasse har vært forbundet med økt risiko for beinbrudd. Det er ikke kjent om Nezglyal kan påvirke beinutvikling eller beinstyrke hos barn. Legen vil overvåke barnets vekst og beinhelse under behandlingen.
- Nezglyal må ikke brukes sammen med blodsukkersenkende legemidler, da dette kan øke risikoen for lavt blodsukker (hypoglykemi). Hvis barnet ditt har diabetes type 1 eller 2 og tar andre legemidler mot diabetes, vil legen nøye vurdere om dette legemiddelet er egnet for barnet, og kan ønske å overvåke hen nøye.
- Hvis barnet ditt har en spesiell type øyesykdom som kalles makulaødem (hevelse på baksiden av øyet), kan legen henvise barnet til en øyeundersøkelse og avgjøre om behandlingen skal fortsette.

Barn under 2 år

Dette legemiddelet skal ikke gis til barn under 2 år, da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Nezglyal

Snakk med barnets lege dersom barnet tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler.

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger ved bruk av Nezglyal:

- gemfibrozil (brukes til å behandle høyt kolesterol)

- itraconazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- metformin (brukes til å behandle diabetes) eller andre legemidler som senker blodsukkeret, som insulin, gliklazid, glimepirid eller glibenklamid

Følgende legemidler kan redusere effekten av Nezglyal:

- karbamazepin (brukes til å behandle visse typer anfall hos personer med epilepsi, smerter ved trigeminusnevralgi eller mani ved bipolar lidelse)
- rifampicin (brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose)
- fenytoin (brukes til å behandle epilepsi)
- fenobarbital (brukes til å behandle epilepsi)

Følgende legemidler kan kreve spesiell overvåking når de tas sammen med Nezglyal:

- rosuvastatin (brukes til å behandle høyt kolesterol)
- metotreksat (brukes til å behandle visse betennelsessykdommer og noen typer kreft)
- sulfasalazin (brukes til å behandle inflammatorisk tarmsykdom)

Barnets lege vil avgjøre om disse legemidlene kan tas sammen og kan bestemme at barnet skal overvåkes nøye.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemiddelet kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Hvis barnet opplever bivirkninger som påvirker synet, bør barnet ikke sykle eller bruke maskiner før synet er tilbake til normalt (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Nezglyal inneholder sorbitol, natrium og natriumbenzoat

Dette legemiddelet inneholder 8 000 mg sorbitol i hver 100 ml. Dette tilsvarer 80 mg/ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen har fortalt deg at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller barnet har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at en person ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen før barnet ditt mottar dette legemiddelet.

Dette legemiddelet inneholder 200 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver 100 ml, som tilsvarer 2 mg/ml. Dette tilsvarer 0,10 % av den anbefalt maksimale daglig dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemiddelet inneholder 100 mg natriumbenzoat i hver 100 ml. Dette tilsvarer 1 mg/ml.

3. Hvordan du bruker Nezglyal

Gi alltid dette legemiddelet til barnet ditt nøyaktig slik barnets lege har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Behandling med dette legemiddelet skal startes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av sykdommer som fører til at nervecellene slutter å fungere som de skal.

Nezglyal er tilgjengelig som en mikstur, suspensjon som tas via munnen én gang daglig.

Den anbefalte daglige dosen blir beregnet av barnets lege basert på barnets alder, vekt og høyde. Barnet ditt vil måtte delta på regelmessige kontroller hos legen for å sikre at barnet fortsatt får riktig dose etter hvert som det vokser.

Gi Nezglyal til barnet ditt til samme tid hver dag, helst etter frokost.

Barnets lege eller apoteket ditt viser deg hvordan du måler opp riktig dose. Bruk doseringssprøyten som følger med Nezglyal for å måle opp barnets daglige dose.

Bruksanvisning

- Rist alltid flasken godt i omtrent 30 sekunder før hver dose.
- Plasser flasken på en horisontal, stabil overflate og fjern korken.
- Sett doseringssprøyten som følger med i pakningen, inn i flasken og trekk opp den anbefalte daglige dosen.
- Tøm innholdet i doseringssprøyten inn i barnets munn og sørg for at barnet svelger dosen.
- Etter at du har gitt dosen til barnet ditt, lukk flasken. Vask doseringssprøyten med rent vann og tørk den med et papirhåndkle. Sett flasken og doseringssprøyten tilbake i originalemballasjen for å beskytte den mot lys.

Dersom du gir barnet ditt for mye Nezglyal

Hvis du ved et uhell gir barnet ditt for mye av legemiddelet, eller hvis noen andre eller et annet barn tar dette legemiddelet, må du kontakte lege eller apotek umiddelbart og ta med deg dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å gi barnet ditt Nezglyal

Hvis en dose glemmes, fortsetter du bare med å gi neste dose som vanlig. Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis barnet ditt slutter å ta Nezglyal

Nezglyal skal tas hver dag for å virke ordentlig. Snakk med barnets lege før barnet slutter med denne behandlingen.

Spør barnets lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger er vanligere i begynnelsen av behandlingen og kan kreve overvåking av barnets lege.

Følgende bivirkninger er rapportert hos barn behandlet med Nezglyal:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hevelse på grunn av opphopning av væske, inkludert hevelser i barnets legger, føtter eller ankler, ansikt og/eller øyelokk (ødem)

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Endringer i blodprøver, som for eksempel:
 - Lavt nivå av røde blodceller (anemi)
 - Uvanlig balanse mellom forskjellige typer hvite blodceller
 - Blodet bruker lengre tid på å levre seg (økt International Normalised Ratio (INR))
 - Lavt nivå av hvite blodceller (leukopeni)
 - Lavt nivå av lymfocytter, en type hvite blodceller (lymfopeni)
 - Lavt nivå av nøytrofiler, en type hvite blodceller (nøytropeni)
 - Økt nivå av protrombin (et protein som kreves for at blodet skal koagulere)
 - Økt nivå av en hjertelatert blodprøvemerkør (N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid)
- Økt appetitt
- Vektøkning
- Hodepine
- Nattsvette

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller kirurg dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale rapporteringssystemet som er oppført i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Nezglyal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter første åpning: Holdbar i opptil 66 dager under 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som barnet ditt ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Nezglyal inneholder

Virkestoffet er leriglitazone (som hydroklorid).

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 13,7 mg leriglitazone (som hydroklorid).

Én flaske (100 ml) inneholder 1 370 mg leriglitazone (som hydroklorid).

Andre innholdsstoffer er sorbitol (E 420), mikrokrystallinsk cellulose (E 460i) og karmellosenatrium (E 466), sakkarinnatrium (E 954), natriumbenzoat (E 211), natriumsitrat (E 331), sitronsyremonohydrat (E 330), jordbærsmak og rensset vann (se også avsnitt 2 «Nezglyal inneholder sorbitol, natrium og natriumbenzoat»).

Hvordan Nezglyal ser ut og innholdet i pakningen

Nezglyal er en homogen, hvit mikstur, suspensjon.

100 ml ravfarget flaske av hydrolytisk glass klasse III med en hvit barnesikret kork av polyetylen pakket med en oral doseringssprøyte av polyetylen på 12 ml, gradert for hver 0,5 ml.

Pakningsstørrelse på én flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Spania

Tlf: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Tilvirker

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemiddelet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spania, SLU
Tlf: +34 93 475 96 00

Frankrike

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tlf: +353 1 428 7777

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Neuraxpharm Italia SpA
Tlf: +39 0736 980619

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemiddelet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemiddelet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE
UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).