

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nezglyal 13,7 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 13,7 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodoru).
Jedna butelka (100 mL) zawiera 1370 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mililitr zawiera 80 mg sorbitolu (E420).

Każdy mililitr zawiera 2 mg sodu.

Każdy mililitr zawiera 1 mg benzoesu sodu (E211).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała, jednorodna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nezglyal jest wskazany w leczeniu adrenoleukodystrofii mózgowej (cALD) u chłopców z adrenoleukodystrofią (ALD) w wieku 2 do 12 lat ze zmianami niewzmacniającymi się po podaniu gadolinu (tj. bez wzmocnienia kontrastowego) w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) mózgu, z wynikiem oceny funkcji neurologicznych (ang. Neurological Functional Score, NFS) wynoszącym 0 lub 1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Nezglyal powinno zostać zainicjowane i być monitorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Nezglyal należy podawać raz na dobę. Zalecane dawki dobowe, najlepiej podawane o tej samej porze dnia, ustalane są na podstawie wzrostu i masy ciała, jak pokazano poniżej w Tabeli 1 (dzieci w wieku od 2 do 5 lat) i Tabeli 2 (dzieci w wieku od 6 do 12 lat).

Tabela 1: Zalecane dawki w ml dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat

	Masa ciała (kg)						
Wzrost (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

Tabela 2: Zalecane dawki w ml dla dzieci w wieku od 6 do 12 lat

	Masa ciała (kg)						
Wzrost (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

Modyfikacje dawki u dzieci

Zaleca się kontrolowanie wzrostu dzieci co 6 miesięcy w celu dostosowania dawki, a także monitorowanie ich wzrostu i masy ciała.

Modyfikacje dawki w przypadku zmian czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy monitorować pacjentów pod kątem zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, dostosowując dawkowanie zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 3. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy wykonać odpowiednie badania czynności wątroby, a następnie regularnie monitorować je w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabela 3: Zalecenia dotyczące przerwania dawkowania produktu leczniczego Nezgylal

Działanie niepożądane	Nasilenie	Zalecane modyfikacje dawki
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Aminotransferaza alaninowa (ALT) >3,0 razy wyższa od górnej granicy normy (GGN), potwierdzona w 2 pomiarach. Drugi pomiar należy wykonać w ciągu 3–5 dni od otrzymania pierwszego podwyższonego wyniku.	Leczenie należy przerwać po pierwszym odczytaniu znacznego wzrostu i nie wznowiać go aż do momentu powrotu do normy. Po normalizacji parametrów należy rozważyć wznowienie leczenia i dalsze monitorowanie enzymów wątrobowych. Jeśli ponownie wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy ponownie zastosować opisane powyżej postępowanie.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował podwójnej dawki, tylko przyjął kolejną dawkę zgodnie z zaleceniami.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (grupy A, B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych dotyczących osób z zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie przez nerki odgrywa niewielką rolę w wydalaniu leriglitazonu w postaci niezmienionej, a klinicznie istotna kumulacja leriglitazonu lub aktywnego metabolitu M3 u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek jest mało prawdopodobna. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] wynoszący 60–89 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawek.

Nie zaleca się jednak stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min).

Dzieci poniżej 2. roku życia

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Nezglyal u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zawiesinę należy przyjmować najlepiej po śniadaniu, raz dziennie, o tej samej porze. Przed każdą dawką należy energicznie potrząsać butelką przez około 30 sekund.

Zawiesinę należy podawać za pomocą dołączonej strzykawki do podawania doustnego z podziałką, tak aby odmierzyć właściwą objętość zawiesiny odpowiadającą przepisanej dawce dla pacjenta.

Dalsze instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na tiazolidynodiony.

Niewydolność serca lub niewydolność serca w wywiadzie (stopnie I do IV według NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk/zatrzymanie płynów i niewydolność serca

Obrzęki u dzieci obserwowano bardzo często (patrz punkt 4.8), zazwyczaj w postaci obrzęku twarzy lub obrzęku okołoooczodołowego.

Obrzęk może pojawić się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, jednak u większości pacjentów objaw ten pojawia się w ciągu 24 tygodni. Nie zaleca się stosowania leków moczopędnych w leczeniu obrzęków, ponieważ mogą one zaburzać równowagę elektrolitową u pacjentów otrzymujących

hormonalną terapię zastępczą kortykosteroidami z powodu niewydolności nadnerczy związanej z ALD.

Obrzęk nie ustępuje ani nie stabilizuje się po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku utrzymującego się lub ciężkiego obrzęku można rozważyć przerwanie leczenia, jeżeli obrzęk nie jest tolerowany. Należy poinformować pacjentów, że mogą u nich wystąpić obrzęki obwodowe lub obrzęki twarzy.

Brak danych dotyczących stosowania leriglitazonu u pacjentów z niewydolnością serca lub chorobami serca w wywiadzie oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca (patrz punkt 5.1). Stosowanie leriglitazonu jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca lub chorobami serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrzymania płynów (po rozpoczęciu leczenia zaleca się ocenę ciśnienia w żyłach szyjnych i zbadanie wątroby w celu wykrycia hepatomegalii) i niewydolności serca (stopnie od I do IV według NYHA) lub zwiększenia masy ciała związanego z zatrzymaniem płynów; dotyczy to zwłaszcza pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca (stopnie od I do IV według NYHA), np. nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, wadą zastawki, niewydolnością serca w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Leriglitazon należy odstawić, jeśli wystąpi klinicznie istotne pogorszenie stanu serca.

Pacjenci poddawani transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

Leczenie leriglitazonem musi zostać przerwane co najmniej pięć dni przed rozpoczęciem zabiegu transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), co uznaje się za dzień pierwszego podania kondycjonującego leku mieloablacyjnego. Moment przerwania leczenia powinien zostać potwierdzony przez lekarza prowadzącego na podstawie zaplanowanego schematu leczenia kondycjonującego.

Monitorowanie funkcji wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy zbadać aktywność enzymów wątrobowych. Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów ze zwiększoną wyjściową aktywnością enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa [AST] lub ALT >2 razy powyżej GGN), stężeniem bilirubiny całkowitej >1,5 raza powyżej GGN (chyba że jest to spowodowane zespołem Gilberta) lub z innymi objawami choroby wątroby.

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych – raz na kwartał w ciągu pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 6 miesięcy. W przypadku wzrostu aktywności ALT do wartości przekraczających 3 razy górną granicę normy w trakcie leczenia, należy ponownie ocenić aktywność enzymów wątrobowych w ciągu 3–5 dni od uzyskania pierwszego wyniku wskazującego na podwyższony poziom. Jeżeli aktywność ALT nadal będzie >3 razy wyższa od górnej granicy normy, leczenie należy przerwać. Leczenie można wznowić po normalizacji parametrów, kontynuując monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.2).

Wzrost masy ciała

U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży bardzo często w trakcie leczenia leriglitazonem obserwuje się zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8).

Długoterminowy profil bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży

Doświadczenie w stosowaniu leriglitazonu u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone. Brak jest danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji. Nie jest znany potencjalny wpływ leriglitazonu na gęstość mineralną kości oraz wzrost pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży. Podczas leczenia

pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży należy rozważyć odpowiednie monitorowanie kliniczne.

Rak pęcherza moczowego

W przypadku stosowania pioglitazonu w leczeniu cukrzycy typu 2 odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego. Nie odnotowano przypadków nowotworów złośliwych pęcherza moczowego podczas stosowania leriglitazonu, jednak dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa są ograniczone.

Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku wystąpienia podczas leczenia krwiomoczu makroskopowego lub innych objawów, takich jak bolesne oddawanie moczu (dyzuria) czy nagłe parcie na pęcherz, niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem.

Ryzyko złamań kości

Chociaż w dotychczasowych badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków złamań kości podczas stosowania leriglitazonu, złamania są znanym efektem klasowym agonistów receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ), wynikającym z ich wpływu na metabolizm kości. Pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka złamań powinni być odpowiednio monitorowani.

Cukrzyca typu I i typu II

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u pacjentów z cukrzycą typu I lub II. Leriglitazonu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących leki obniżające poziom glukozy we krwi ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii. U pacjentów chorych na cukrzycę stosowanie tiazolidynodionów wiązało się z doniesieniami o wystąpieniu lub pogorszeniu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej, często z towarzyszącym pogorszeniem ostrości wzroku i obrzękiem obwodowym. Lekarze przepisujący leki powinni być świadomi możliwości wystąpienia obrzęku płamki żółtej, jeśli pacjenci zgłaszają zaburzenia ostrości wzroku. Należy rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol (E420)

Ten produkt leczniczy zawiera 8000 mg sorbitolu w 100 ml, co odpowiada stężeniu 80 mg/ml. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) nie powinni przyjmować/otrzymywać tego produktu.

Należy wziąć pod uwagę efekt addytywny jednoczesnego stosowania produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożywania sorbitolu (lub fruktozy).

Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych do stosowania doustnego może wpływać na biodostępność innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych do stosowania doustnego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg sodu na mililitr, co odpowiada 0,10% maksymalnej dziennej dawki sodu dla osoby dorosłej zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), która wynosi 2 g.

Benzoesan sodu (E211)

Ten produkt leczniczy zawiera 100 mg benzoesanu sodu w 100 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wpływające na leriglitazon

Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych nad interakcjami lekowymi z leriglitazonem.

Leriglitazon jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP2C8 i CYP3A4) i jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP).

Inhibitory CYP2C8 i CYP3A

Jednoczesne stosowanie leriglitazonu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozylem) lub silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem, ketokonazolem, klarytromycyną, rytonawirem lub werapamilem) nie jest zalecane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leriglitazonu z inhibitorami zarówno CYP2C8, jak i CYP3A4.

Induktory CYP2C8 i CYP3A

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leriglitazonu z induktorami CYP2C8 i/lub CYP3A (np. karbamazepiną, ryfampicyną, fenytoiną lub fenobarbitem).

Interakcje z transporterami

Nie oczekuje się wpływu na wchłanianie leriglitazonu podawanego jednocześnie z inhibitorami P-gp lub BCRP, ponieważ biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym jest wysoka. Nie oczekuje się, że inhibitory P-gp i BCRP będą znacząco zwiększać poziom leriglitazonu w mózgu.

Wpływ leriglitazonu na inne produkty lecznicze

Interakcje z transporterami

Nie jest znany potencjał hamowania BCRP przez leriglitazon na poziomie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących substratami tego transportera (w tym między innymi lapatynibu, metotreksatu, rozuwastatyny, topotekanu i sulfasalazyny) może prowadzić do zwiększenia ich stężeń w osoczu, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.

Interakcje z produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi

Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań nad interakcją leków przeciwcukrzycowych z leriglitazonem. Leriglitazon zwiększa wrażliwość na insulinę, dlatego jego jednoczesne stosowanie z lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi (np. metforminą, insuliną, gliklazydem, glimepirydem lub glibenklamidem) może zwiększać ryzyko hipoglikemii.

Leriglitazonu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących leki obniżające stężenie glukozy we krwi. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem objawów hipoglikemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie dotyczy.

Karmienie piersią

Nie dotyczy.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leriglitazonu na płodność u ludzi. U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców; zaobserwowano jednak wpływ na płodność samic, polegający na zmniejszeniu liczby żywych zarodków (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nezglyal ma mały wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu leriglitazonu może wystąpić zwiększone łzawienie oraz obrzęk/opuchlizna powieki, które mogą powodować zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa leriglitazonu opiera się na badaniach klinicznych i dodatkowych doświadczeniach klinicznych dotyczących dzieci z ALD.

U dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia leriglitazonem były: zwiększenie masy ciała (8,7%), obrzęk powiek (8,7%), leukopenia (8,7%) i neutropenia (8,7%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania leriglitazonu u dzieci z ALD oceniano w otwartym badaniu fazy II MT-2-02 z udziałem 23 pacjentów w wieku od 2 do 12 lat. Średni (SD) czas trwania leczenia wynosił 76,2 (48,91) tygodni, a mediana 57,9 (min., maks. 5,4, 192,1) (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane występujące u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione według malejącej ciężkości.

Tabela 4: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Nieprawidłowa liczba białych krwinek w rozmazie Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) Leukopenia Limfopenia Neutropenia Zwiększony poziom protrombiny	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała Zwiększony apetyt	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia serca	Zwiększenie stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nocne poty	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk*	Bardzo często

*Obrzęki obejmują obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy oraz obrzęk powiek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedokrwistość

U pacjentów leczonych lerigitazonem zgłaszano występowanie niedokrwistości (w tym anemii i niedokrwistości z niedoboru żelaza) w wynikach badań laboratoryjnych (4,3% u dzieci w wieku od 2 do 12 lat). U niektórych pacjentów wyniki badań laboratoryjnych były zgodne ze zmianami makrocytowymi (np. zwiększeniem średniej objętości krwinki czerwonej lub zmniejszeniem średniego stężenia hemoglobiny w komórkach). Większość zdarzeń zgłoszono w ciągu pierwszych 48 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zdarzenia te miały łagodny przebieg i nie dawały żadnych objawów.

Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała odnotowano u 8,7% dzieci (w wieku od 2 do 12 lat). Większość zdarzeń zgłoszono w ciągu pierwszych 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia i miały one łagodny przebieg.

Obrzęk i obrzęk powiek

Obrzęk (w tym obrzęk powiek) zgłaszano u 17,4% pacjentów w wieku od 2 do 12 lat leczonych lerigitazonem. Większość zdarzeń zgłoszono w ciągu pierwszych 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia i wszystkie miały łagodne nasilenie w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania lerigitazonu u pacjentów poniżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta za pomocą EKG, pomiaru poziomu glukozy i ciśnienia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, Różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, Kod ATC: A16AX23.

Mechanizm działania

Lerigitazon to selektywny agonista receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR- γ) stosowany w leczeniu cALD. Lerigitazon zmniejsza stan zapalny układu nerwowego poprzez hamowanie szlaków sygnalizacyjnych zapalenia zależnych od NF- κ B, chroni neurony i astrocyty oraz redukuje aktywację mikrogleju w modelach *in vitro* cALD. Zmniejszał również stres oksydacyjny i wspomagał funkcjonowanie mitochondriów w komórkach nerwowych. Lerigitazon zmniejszał przyleganie monocytów do komórek śródbłonna w modelach *in vitro* związanych z barierą krew-mózg. W modelu *in vivo* stanu zapalnego nerwów mającym związek z cALD, lerigitazon powodował zależną od dawki redukcję objawów klinicznych. Wykazano ochronny i regeneracyjny wpływ na mielinizację zarówno w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność leriglitazonu we wskazanej populacji oceniano w otwartym badaniu z udziałem chłopców z cALD (MT-2-02; N=23).

Badanie MT-2-02

Badanie MT-2-02 było badaniem otwartym z udziałem chłopców w wieku od 2 do 12 lat z cALD, mającym na celu ocenę wpływu leriglitazonu (13,7 mg/ml) na progresję choroby przed transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Leriglitazon podawano raz dziennie doustnie, a dawki początkowe ustalano na podstawie wieku i masy ciała, a następnie dostosowywano na podstawie wyników farmakokinetycznych, aby osiągnąć docelową ekspozycję ($170 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Leczenie kontynuowano do 96. tygodnia, chyba że wcześniej przerwano je w celu transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). W badaniu wzięło udział łącznie 23 pacjentów w następującym rozkładzie wiekowym: 7 pacjentów w wieku 2–5 lat i 16 pacjentów w wieku 6–12 lat. Średni wiek 23 pacjentów wynosił 7,7 roku (SD: 2,93). Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższych tabeli. Pacjentów przydzielono do jednej z dwóch populacji na początku badania: ze zmianami niewzmacniającymi się po kontraście z gadolinem (populacja 1 – Gd-ujemna; $n=9$) lub ze zmianami wzmacniającymi się po kontraście z gadolinem (populacja 2 – Gd-dodatnia; $n=14$). Na początku badania wynik oceny funkcji neurologicznych (NFS) wahał się od 0 do 1 w całej populacji, a wynik MFD wynosił 0 dla całej populacji.

Trzech pacjentów z populacji 2 przerwało badanie przed 24. tygodniem i dlatego zostali wykluczeni z grupy podlegającej ocenie, gdyż nie byli w stanie dostarczyć minimalnych wymaganych danych do oceny zahamowania choroby. W rezultacie grupa podlegająca ocenie obejmowała 20 pacjentów, w tym 9 pacjentów z populacji 1 i 11 pacjentów z populacji 2.

W trakcie badania spośród 23 pacjentów 14 poddano transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub terapii genowej (GT) (populacja 1, $n=3$; populacja 2, $n=11$).

Oceny skuteczności przeprowadzano do 96. tygodnia lub do wizyty poprzedzającej HSCT, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których choroba została klinicznie i radiologicznie zatrzymana w 96. tygodniu lub na wizycie poprzedzającej HSCT, w oparciu o 10% wskaźnik zatrzymania choroby w przebiegu naturalnym. Ocenę klinicznego i radiologicznego zatrzymania choroby przeprowadzono przy użyciu wstępnie określonych kryteriów, zdefiniowanych jako wszystkie z poniższych:

- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali oceny funkcji neurologicznych (NFS) ≤ 5 punktów;
- brak poważnej niepełnosprawności funkcjonalnej (MFD);
- Brak dowodów postępu zmian w badaniu MRI, w tym:
 - brak konwersji do zmian wzmacniających się po kontraście z gadolinem (Gd+) w populacji 1 (wskaźnik intensywności gadolinu GIS=0);
 - zniknięcie trwałych zmian Gd+ w populacji 2, zdefiniowane jako zmiana w punktacji GIS z 1, 2 lub 3 na 0, gdzie trwałe zmiany Gd+ definiuje się jako zmiany obecne na ≥ 2 kolejnych badaniach MRI, utrzymujące się co najmniej 6 miesięcy;
 - z żadnej z populacji nie stwierdzono istotnego wzrostu zmian T2/FLAIR w porównaniu z poprzednim badaniem MRI, co oceniono na podstawie odczytu centralnego.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: trwała zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali NFS; zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji Loes; zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali GIS.

W 96. tygodniu lub podczas wizyty poprzedzającej transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) spośród 20 ocenianych osób, 7 (35%; 95% CI: 15,4, 100%) spełniało definicję

zahamowania choroby. Szczegółowe dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego w 96. tygodniu oraz podczas wizyty poprzedzającej transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) przedstawiono w Tabeli 5 dla kohorty z Populacji 1.

Tabela 5: Badanie MT-2-02. Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego dla kohorty z populacji 1

Pierwszorzędowy punkt końcowy (tydzień 96. lub wizyta przed HSCT)	n (%) (zbiór możliwy do oceny, n=9)	95% CI
Zatrzymana choroba	6 (66,7%)	29,9% – 100%
Składniki zatrzymujące chorobę:		
1 – zmiana NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% – 100%
2 – Brak MFD	9 (100%)	66,4% – 100%
3 – Brak progresji zmian	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3a – Gd-ujemny (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% – 92,5%
3b – Brak znaczącego wzrostu	7 (77,8%)	40,0% – 97,2%

Do oceny 15 domen funkcji neurologicznych wykorzystano utrzymującą się zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w skali NFS; 6 z tych domen odpowiada za najpoważniejsze objawy, podsumowane jako MFD. W Populacji 1 mediana wyniku w skali NFS wynosiła 0 na początku badania i pozostawała na poziomie 0 w 96. tygodniu oraz podczas wizyty poprzedzającej HSCT. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zmiany NFS o więcej niż jeden punkt w trakcie badania, w tym u pacjentów objętych obserwacją trwającą dłużej niż 96 tygodni. U żadnego z uczestników badania nie stwierdzono MFD, a żaden z nich nie zmarł w trakcie leczenia leriglitazonem, wliczając w to osoby objęte obserwacją trwającą dłużej niż 96 tygodni.

Zmiana w skali Loesa względem wartości początkowej posłużyła do oceny wzrostu rozległości zmian chorobowych w czasie. W populacji 1. mediana wyniku w skali Loesa wynosiła 2,0 na początku badania. Wynik ten pozostał stabilny u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie do 96. tygodnia (mediana zmiany względem wartości początkowej wynosiła 0), natomiast u pacjentów poddawanych HSCT mediana zmiany wynosiła 2 podczas wizyty poprzedzającej przeszczepienie.

Do oceny zmian ulegających wzmocnieniu po w zwiększeniu stężenia Gd wykorzystano zmianę w stosunku do wartości początkowej w GIS. W Populacji 1 u 6 z 9 pacjentów (66,7%) nie zaobserwowano trwałego wzmocnienia Gd w trakcie badania, a GIS=0 w 96. tygodniu lub na wizycie poprzedzającej HSCT.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie udało się uzyskać pełnych informacji na temat tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji, które mogą się pojawić, a niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego zostanie zaktualizowana w razie potrzeby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u ludzi leriglitazon wchłania się szybko, a jego bezwzględna biodostępność wynosi 91,1% po jednorazowym podaniu doustnym 163,93 mg leriglitazonu w postaci wolnej (+ dożylnie podanie 91 µg związku znakowanego radioizotopowo w postaci wolnej). Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 3 godzinach od podania. Zaobserwowano proporcjonalny wzrost stężenia w osoczu dla dawek 27,32–245,9 mg leriglitazonu w postaci wolnej. Stan stacjonarny

osiągany jest po 4–5 dniach dawkowania. Wielokrotne dawkowanie skutkuje współczynnikiem kumulacji wynoszącym 1,7–1,8.

Dystrybucja

Leriglitazon wiąże się z białkami osocza krwi w 96,4%, a stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,6. Objętość dystrybucji wynosi 35,3 l. Leriglitazon wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) u ochotników 4 godziny 8. dnia, w stężeniu 188 ng/ml i 332 ng/ml po ostatniej dawce chlorowodorku leriglitazonu wynoszącej odpowiednio 135 i 270 mg. Odpowiada to w przybliżeniu 2% całkowitego stężenia leriglitazonu w osoczu. M3 przenika barierę krew-mózg tylko w bardzo ograniczonym stopniu.

Metabolizm

Leriglitazon podlega metabolizmowi wątrobowemu głównie za pośrednictwem CYP2C8 i CYP3A4.

M3 jest głównym metabolitem leriglitazonu i powstaje w wyniku odwodornienia grupy alkoholowej. U ludzkich ochotników leriglitazon stanowił 60–65% całkowitej ilości substancji czynnej leku (2–24 godz.) w osoczu, a główny metabolit M3 stanowił 30–35%. Leriglitazon i M3 są substratami glikoproteiny P i BCRP.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 163,93 mg leryglitazonu znakowanego izotopem [¹⁴C], radioaktywność jest wydalana głównie z moczem (77%), a w bardziej ograniczonym stopniu z kałem (24%). W moczu leryglitazon był wydany głównie w postaci utlenionych metabolitów i sprzężonych glukuronianów, przy czym stwierdzono jedynie śladowe ilości niezmienionego leryglitazonu oraz aktywnego metabolitu M3. W kale leryglitazon był wydany głównie w postaci metabolitu siarczanowanego.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 180 mg chlorowodorku leryglitazonu oraz dożylnym podaniu 100 mcg chlorowodorku ¹⁴C-leryglitazonu, szacunkowe wydalanie z żółcią w kale wynosi 21,3% dla całkowitej radioaktywności, przy czym stwierdzono jedynie małe ilości w postaci niezmienionego ¹⁴C-leryglitazonu lub ¹⁴C-M3. Okres półtrwania w fazie eliminacji leryglitazonu i M3 wynosi około 22 godziny.

Zmierzony klirens u ludzi wynosi 0,976 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych dotyczących pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Obserwacje toksykologiczne dotyczące podawania wielokrotnych dawek leriglitazonu u myszy, szczurów i psów przez odpowiednio 3, 6 i 9 miesięcy były typowe dla nadmiernej aktywacji PPAR-γ. Mianowicie badania wykazały zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie masy serca oraz zwiększenie odkładania się i naciekania tłuszczu. Ponadto w badaniu toksyczności przewlekłej na

szczurach u jednego samca, któremu podano dużą dawkę, stwierdzono izolowany mięsak złośliwy podskórny. W przypadku wartości NOAEL w badaniach toksyczności przewlekłej przeprowadzonych na szczurach łączna ekspozycja ogólnoustrojowa na niezwiązany leriglitazon i jego metabolit M3 była podobna do oczekiwanej u pacjentów.

Działanie rakotwórcze

W 2-letnich badaniach nad rakotwórczością przeprowadzonych zarówno na szczurach, jak i na myszach nie stwierdzono potencjału rakotwórczego.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) leczonych leriglitazonem nie zaobserwowano żadnych zmian nowotworowych związanych z leczeniem. W przypadku maksymalnych dawek badanych u dzieci obliczone marginesy bezpieczeństwa wynosiły odpowiednio 0,63 i 1,50 dla chłopców i dziewcząt, na podstawie łącznej ekspozycji na niezwiązany leriglitazon i M3.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na myszach CD-1 (ICR) -(CrI:CD1[ICR]), którym podawano leriglitazon, nie zaobserwowano żadnych zmian nowotworowych związanych z leczeniem. Przy maksymalnych badanych dawkach u dzieci obliczone marginesy bezpieczeństwa wynosiły odpowiednio 37,5 i 21,5 dla chłopców i dziewcząt, na podstawie łącznej ekspozycji na niezwiązany leriglitazon i M3.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Badania toksyczności dla rozwoju zarodka i płodu przeprowadzono na ciężarnych szczurach i królikach. Wykazano zmniejszenie masy ciała płodu po zastosowaniu maksymalnych dawek leku (odpowiednio 3,07- i 4,40-krotnie większych od docelowej ekspozycji klinicznej u dzieci, na podstawie łącznej ekspozycji na niezwiązany leriglitazon i M3). Nie zaobserwowano skutków teratogennych. Po zastosowaniu największej badanej dawki zaobserwowano negatywny wpływ na płodność samic i wczesny rozwój zarodkowy przejawiający się zmniejszeniem liczby żywych zarodków z powodu zmniejszenia średniej liczby ciałek żółtych i zwiększenia stopnia strat przed- i poimplantacyjnych. Oszacowano, że margines bezpieczeństwa tych efektów wynosi 2,7 raza docelowego narażenia klinicznego u dzieci, na podstawie łącznego narażenia ogólnoustrojowego na niezwiązany leriglitazon i jego metabolit M3. Nie zaobserwowano żadnego negatywnego wpływu na płodność u mężczyzn ani wpływu na wczesny rozwój zarodka w przypadku żadnej z ocenianych dawek.

Toksyczność dla dzieci

W badaniu na młodych szczurach, którym podawano lek od 22. do 91. dnia życia (co odpowiada 2 latom do osiągnięcia dorosłości u ludzi), zaobserwowane efekty toksyczne były podobne do obserwowanych u dorosłych szczurów (NOAEL 25 mg/kg/dzień, 2,19 razy docelowej ekspozycji u dzieci, na podstawie łącznego ogólnoustrojowego narażenia na niezwiązany leriglitazon i jego metabolit M3), poza niewielkim wpływem na gęstość mineralną kości. Nie ma marginesu bezpieczeństwa dla tego efektu. Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloceluloza sodowa (E466)
Sacharyna sodowa (E954)
Sodu benzoesan (E211)
Sodu cytrynian (E331)
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Aromat truskawkowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po pierwszym otwarciu: Do 66 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego klasy hydrolitycznej III o pojemności 100 ml z białą nakrętką z polietylenu zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w zestawie ze strzykawką do podawania doustnego z polietylenu o pojemności 12 ml, z podziałką co 0,5 ml.

Opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie do stosowania

Dołączona strzykawka do podawania doustnego o pojemności 12 ml umożliwia dokładne odmierzenie przepisanej dawki. Zaleca się, aby pracownik służby zdrowia poinstruował pacjenta lub opiekuna, jak używać strzykawki do podawania doustnego, aby mieć pewność, że podana zostanie prawidłowa objętość leku.

Przed każdym podaniem należy dokładnie wstrząsać butelką przez około 30 sekund.

Butelkę należy umieścić na płaskiej, stabilnej powierzchni i zdjąć zakrętkę. Następnie do butelki należy wprowadzić doustną strzykawkę dozującą znajdującą się w opakowaniu i pobrać przepisaną dawkę. Zawartość doustnej strzykawki dozującej należy następnie podać bezpośrednio do jamy ustnej pacjenta.

Po przyjęciu przez pacjenta dziennej dawki leku należy zamknąć butelkę, a strzykawkę do podawania doustnego umyć czystą wodą i osuszyć ręcznikiem papierowym. W celu ochrony przed światłem butelkę i strzykawkę do podawania doustnego należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

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

Hiszpania
Tel.: +34 93 544 14 66
pharmacovigilanceEU@minoryx.com

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2060/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na wniosek Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Ponieważ niniejsze pozwolenie zostało udzielone w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ma obowiązek przeprowadzić, w wyznaczonym terminie, następujące działania:

Opis	Termin
------	--------

Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PASS): mające na celu dalszą charakterystykę częstości występowania ciężkich następstw retencji płynów, w tym obrzęków, oraz długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leriglitazonu, obejmującego wpływ na kości, u chłopców w wieku od 2 do 12 lat z adrenoleukodystrofią (ALD), u których w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu stwierdzono zmiany niewzmacniające się po podaniu Gd (tj. zmiany Gd-ujemne) oraz wynik w skali NFS wynoszący 0 lub 1. Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przeprowadzić badanie MT-4-01 i przedłożyć jego wyniki.	Roczne raporty (z coroczną ponowną oceną))
W celu dalszej charakterystyki skuteczności leriglitazonu u chłopców z adrenoleukodystrofią (ALD) w wieku od 2 do 12 lat, u których w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu stwierdzono zmiany niewzmacniające się po podaniu gadolinu (Gd) (tj. zmiany Gd-ujemne) oraz wynik w skali NFS wynoszący 0 lub 1, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przeprowadzić międzynarodowe, wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie oparte na danych z rejestru pacjentów oraz przedłożyć jego wyniki w celu zgromadzenia długoterminowych danych dotyczących skuteczności leriglitazonu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Co roku (z coroczną ponowną oceną)
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leriglitazonu stosowanego w leczeniu chłopców z adrenoleukodystrofią (ALD) w wieku od 2 do 12 lat, u których w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu stwierdzono zmiany niewzmacniające się po podaniu gadolinu (Gd) (tj. zmiany Gd-ujemne) oraz wynik w skali NFS wynoszący 0 lub 1, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek corocznie przekazywać aktualne informacje dotyczące wszelkich nowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leriglitazonu.	Co roku (z coroczną ponowną oceną)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nezglyal 13,7 mg/ml zawiesina doustna
Leriglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera 13,7 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodorku).
Jedna butelka (100 mL) zawiera 1370 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sorbitol (E420), sól i sodu benzoesan (E211). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

1 x butelka 100 ml

1 x strzykawka do podawania doustnego o pojemności 12 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Przed użyciem dokładnie potrząsać przez 30 sekund.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu: Do 66 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Data pierwszego otwarcia: ____ / ____ / ____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2060/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nezglyal

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nezglyal 13,7 mg/ml zawiesina doustna
Leriglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera 13,7 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodorku).
Jedna butelka (100 mL) zawiera 1370 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również E211, E420 i sól. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna.
100 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne.
Przed użyciem dokładnie potrząsać przez 30 sekund.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu: Do 66 dni w temperaturze poniżej 25°C.
Data pierwszego otwarcia: ____/____/____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2060/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nezglyal

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nezglyal 13,7 mg/ml zawiesina doustna leriglitazon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku dziecku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla rodzica i dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nezglyal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nezglyal
3. Jak stosować lek Nezglyal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nezglyal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nezglyal i w jakim celu się go stosuje

Lek Nezglyal zawiera substancję czynną leriglitazon. Należy do grupy leków znanych jako agoniści receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu gamma (PPAR- γ).

Nezglyal to lek stosowany w leczeniu rzadkiej choroby mózgu u chłopców, zwanej mózgową adrenoleukodystrofią (cALD).

Lek Nezglyal można stosować u chłopców w wieku od 2 do 12 lat z cALD, u których występują zmiany w mózgu niewskazujące na naruszenie bariery krew-mózg, określane jako zmiany „Gd-ujemne” (są to obszary, które nie wychwytyją środka kontrastowego w postaci gadolinu) i z tego powodu nie świecą w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI), i u których nie występują żadne objawy kliniczne lub są one łagodne (co oznacza wynik w skali oceny czynności neurologicznych (ang. Neurological Functional Score, NFS) równy 0 lub 1).

Mózgowa adrenoleukodystrofia (cALD) jest postacią dziedzicznej choroby zwanej adrenoleukodystrofią, w której w tkankach całego organizmu, głównie w mózgu, rdzeniu kręgowym i nadnerczach (dwóch gruczołach położonych nad nerkami), gromadzą się substancje tłuszczowe zwane „kwasami tłuszczowymi o bardzo długim łańcuchu”. U pacjentów z cALD nagromadzenie tych substancji w mózgu powoduje stan zapalny oraz uszkodzenie osłonki ochronnej (mieliny), która otacza komórki nerwowe i umożliwia prawidłowe przekazywanie przez nie sygnałów. Prowadzi to do powstawania zmian w mózgu.

U osób z ALD może rozwinąć się cALD w dzieciństwie. Mogą pojawić się u nich zmiany Gd-ujemne, którym nie towarzyszą żadne objawy kliniczne lub są one łagodne. Zmiany te mogą dalej postępować do poważniejszej postaci choroby, która może zagrażać życiu.

Substancja czynna leku Nezglyal, leriglitzon, działa poprzez wiązanie się z receptorem w organizmie zwanym receptorem PPAR γ i jego aktywację. Receptory PPAR γ odgrywają rolę w regulacji czynności mitochondriów (struktur w komórkach odpowiedzialnych za wytwarzanie energii), odpowiedzi komórek na stres oksydacyjny (uszkodzenia wywołane przez toksyczne cząsteczki zawierające tlen, zwane wolnymi rodnikami) oraz procesów zapalnych. Leriglitzon chroni komórki nerwowe przed uszkodzeniem spowodowanym przez cALD poprzez zmniejszanie stanu zapalnego, poprawę czynności mitochondriów oraz ochronę przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nezglyal

Kiedy nie stosować leku Nezglyal

- jeśli dziecko ma uczulenie na leriglitzon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli dziecko ma uczulenie na rodzaj leków znany jako „tiazolidynodiony”, taki jak pioglitazon (stosowany w celu obniżenia poziomu cukru we krwi u osób z cukrzycą typu 2).
- jeśli u dziecka występuje lub wystąpiła kiedykolwiek niewydolność serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem dziecku leku Nezglyal należy skonsultować się z lekarzem dziecka.

- Działania niepożądane związane z leczeniem lekiem Nezglyal zgłaszano częściej w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia. Do skutków ubocznych w szczególności zalicza się przybieranie na wadze i zatrzymywanie wody w organizmie, co prowadzi do obrzęków, którym towarzyszą takie objawy, jak puchnięcie nóg, stóp lub kostek. Lekarz dziecka będzie monitorować stan dziecka i może przerwać podawanie dziecku leku Nezglyal, jeśli wystąpią u niego poważne objawy obrzęku lub niewydolności serca. U niektórych pacjentów, u których występuje zatrzymanie wody w organizmie, może rozwinąć się niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka, jeżeli wystąpią u niego objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu, zwiększony obrzęk nóg, stóp lub kostek pomimo podjęcia przez lekarza środków zaradczych, dyskomfort lub obrzęk w jamie brzusznej, trudności z zasypianiem z dusznością w pozycji leżącej na płasko w łóżku, ból w klatce piersiowej lub kołatanie serca, częsty suchy, drażniący kaszel.
- Leczenie lekiem Nezglyal należy przerwać co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem podawania dziecku leków kondycjonujących stosowanych w przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, czyli procedurą polegającą na usunięciu komórek szpiku kostnego pacjenta i zastąpieniu ich komórkami macierzystymi, z których powstaje nowy szpik kostny.
- Jeśli dziecko cierpi na zaburzenia czynności wątroby, lekarz dziecka dokładnie rozważy, czy ten lek jest dla niego odpowiedni i może chcieć poddać dziecko ścisłej obserwacji.
- Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka, jeśli podczas leczenia zauważy się krew w moczu dziecka lub jeśli wystąpi bolesne bądź utrudnione oddawanie moczu. Przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Nezglyal od dziecka pobrane zostaną próbki krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Kontrola ta może być powtarzana w regularnych odstępach czasu. Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka, jeśli wystąpią u niego objawy choroby wątroby, takie jak niewyjaśnione nudności, wymioty lub ból brzucha, utrata masy ciała, ciemny mocz lub żółtolenie skóry (żółtaczka).
- Jeśli dziecko cierpi na osteoporozę lub istnieje ryzyko złamania kości, należy porozmawiać z lekarzem dziecka. Leki z tej samej klasy wiążą się ze zwiększonym ryzykiem złamań kości. Nie wiadomo, czy lek Nezglyal może mieć wpływ na rozwój kości lub ich wytrzymałość u dzieci. Lekarz będzie monitorował rozwój dziecka i stan jego kości w trakcie leczenia.
- Leku Nezglyal nie należy stosować jednocześnie z lekami obniżającymi poziom glukozy we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia niskiego poziomu cukru we krwi (hipoglikemii). Jeśli dziecko choruje na cukrzycę typu 1 lub 2 i przyjmuje leki przeciwcukrzycowe, lekarz dziecka dokładnie rozważy, czy te leki są dla niego odpowiednie, i może chcieć poddać dziecko ścisłej obserwacji.

- Jeśli u dziecka występuje szczególnie rodzaj choroby oczu zwany obrzękiem płamki (obrzęk tylnej części oka), lekarz może skierować je na badanie okulistyczne i zdecydować, czy leczenie powinno być kontynuowane.

Dzieci poniżej 2 lat

Leku tego nie należy podawać dzieciom poniżej 2. roku życia, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek Nezglyal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi dziecka o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, których przyjmowanie przez dziecko jest planowane.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Nezglyal:

- gemfibrozyl (stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu);
- itrakonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- karbamazepina (stosowana w leczeniu niektórych rodzajów napadów padaczkowych u osób cierpiących na epilepsję, bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego lub manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej);
- klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- metformina (stosowana w leczeniu cukrzycy) lub inne leki obniżające poziom cukru we krwi, takie jak insulina, glikazyd, glimepiryd, glibenklamid.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Nezglyal:

- karbamazepina (stosowana w leczeniu niektórych rodzajów napadów padaczkowych, bólu w przebiegu neuralgii nerwu trójdzielnego oraz epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej);
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy);
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki);
- fenobarbital (stosowany w leczeniu padaczki).

Podczas stosowania leku Nezglyal z następującymi lekami może być konieczne szczególne monitorowanie:

- rozuwastatyna (stosowana w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu);
- metotreksat (stosowany w leczeniu niektórych chorób zapalnych oraz niektórych nowotworów);
- sulfasalazyna (stosowana w leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit).

Lekarz dziecka zadecyduje, czy można stosować te leki jednocześnie i może poddać dziecko dokładniejszej obserwacji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Jeśli u dziecka wystąpią działania niepożądane wpływające na wzrok, nie powinno jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, dopóki jego wzrok nie wróci do normy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Lek Nezglyal zawiera sorbitol, sól i benzoesan sodu

Ten lek zawiera 8000 mg sorbitolu w 100 ml, co odpowiada stężeniu 80 mg/ml. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz dziecka stwierdził u niego nietolerancję niektórych cukrów lub jeśli zdiagnozowano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) – rzadkie schorzenie genetyczne, w którym osoba nie jest w stanie rozkładać fruktozy, należy porozmawiać z lekarzem dziecka przed przyjęciem tego leku przez dziecko.

Ten lek zawiera 200 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w 100 ml, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Odpowiada to 0,10% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Ten lek zawiera 100 mg benzoesanu sodu w 100 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

3. Jak stosować lek Nezglyal

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza dziecka. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka.

Leczenie tym lekiem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu chorób, które powodują uszkodzenie komórek nerwowych.

Lek Nezglyal jest dostępny w postaci zawiesiny doustnej, którą przyjmuje się raz na dobę.

Zalecana dawka dobową zostanie obliczona przez lekarza dziecka na podstawie wieku, wagi i wzrostu dziecka. Dziecko powinno regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne do lekarza, aby mieć pewność, że otrzymuje odpowiednią dawkę leku w miarę wzrostu.

Lek Nezglyal należy podawać dziecku codziennie o tej samej porze, najlepiej po śniadaniu.

Lekarz dziecka lub farmaceuta pokaże, jak odmierzyć właściwą dawkę. Do odmierzenia dobowej dawki dla siebie lub dziecka należy używać strzykawki doustnej dołączonej do opakowania leku Nezglyal.

Instrukcja użycia

- Przed podaniem każdej dawki należy zawsze wstrząsnąć butelką przez około 30 sekund.
- Postawić butelkę na poziomej, stabilnej powierzchni i zdjąć nakrętkę.
- Włożyć do butelki dołączoną do opakowania strzykawkę do podawania i pobrać zalecaną dawkę dobową.
- Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do podawania doustnego do ust dziecka i upewnić się, że dziecko ją połknęło.
- Po podaniu dawki leku dziecku zamknąć butelkę. Umyć strzykawkę do podawania doustnego czystą wodą i osuszyć ręcznikiem papierowym. Umieścić butelkę i strzykawkę do podawania doustnego z powrotem w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Podanie dziecku większej niż zalecana dawki leku Nezglyal

Jeśli przez przypadek dziecku zostanie podana zbyt duża dawka leku lub jeśli inna osoba lub inne dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą oraz zabrać ze sobą tę ulotkę.

Pominięcie podania dziecku leku Nezglyal

W przypadku pominięcia dawki należy podać następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie podawania dziecku leku Nezglyal

Lek Nezglyal powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Należy poinformować lekarza dziecka, zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza dziecka.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane pojawiają się częściej na początku leczenia i mogą wymagać nadzoru lekarza dziecka.

U dzieci leczonych lekiem Nezglyal zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- Obrzęki spowodowane zatrzymywaniem płynów, w tym obrzęk podudzi, twarzy i/lub powiek u dziecka

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmiany w wynikach badań krwi, takie jak:
 - o Niski poziom czerwonych krwinek (niedokrwistość)
 - o Nietypowa równowaga różnych rodzajów białych krwinek
 - o Wydłużony czas krzepnięcia krwi (zwiększona wartość INR)
 - o Mała liczba krwinek białych (leukopenia)
 - o Mała liczba limfocytów, będących rodzajem krwinek białych (limfopenia)
 - o Mała liczba neutrofilów, będących rodzajem krwinek białych (neutropenia)
 - o Zwiększone stężenie protrombiny (białka niezbędnego do krzepnięcia krwi)
 - o Zwiększone stężenie N-końcowego prohormonu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)
- Zwiększony apetyt
- Przyrost masy ciała
- Ból głowy
- Nocne poty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nezglyal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu: Zużyć w ciągu 66 dni w temperaturze poniżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których dziecko już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nezglyal

Substancją czynną leku jest leriglitazon (jako chlorowodorek).

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 13,7 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodoru).

Jedna butelka (100 mL) zawiera 1370 mg leriglitazonu (w postaci chlorowodoru).

Pozostałe składniki to sorbitol (E420), celuloza mikrokrystaliczna (E460i), karboksymetyloceluloza sodowa (E466), sacharyna sodowa (E954), sodu benzoian (E211), sodu cytrynian (E331), kwas cytrynowy jednowodny (E330), 0,2M roztwór kwasu cytrynowego jednowodnego, aromat truskawkowy i woda oczyszczona (patrz także punkt 2 „Nezglyal zawiera sorbitol, sól i benzoian sodu”).

Jak wygląda lek Nezglyal i co zawiera opakowanie

Lek Nezglyal jest jednorodną, białą zawiesiną doustną.

Butelka ze szkła bursztynowego klasy hydrolitycznej III o pojemności 100 ml z białą nakrętką z polietylenu zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w zestawie ze strzykawką do podawania doustnego z polietylenu o pojemności 12 ml, z podziałką co 0,5 ml.

Opakowanie zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Hiszpania

Tel.: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Wytwórca

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

Francja

W celu uzyskania informacji na temat tego leku, należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Belgia

Neuraxpharm Belgium

Tel.: +32 (0)2 732 56 95

Litwa

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Bulgaria

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Luksemburg

Neuraxpharm France

Tel.: +32 474 62 24 24

Republika Czeska

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tel.: +420 739 232 258

Węgry

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tel.: +36 (30) 542 2071

Dania

Neuraxpharm Sweden AB

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

(Szwecja)

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Niemcy

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tel.: +49 2173 1060 0

Holandia

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tel.: +31 70 208 5211

Estonia

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Norwegia

Neuraxpharm Sweden AB

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

(Szwecja)

Grecja

Brain Therapeutics IKE

Tel.: +302109931458

Austria

Neuraxpharm Austria GmbH

Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

Hiszpania

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Tel.: +34 93 475 96 00

Francja

Neuraxpharm France

Tel.: +33 1.53.63.42.90

Chorwacja

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 602 24 21

Irlandia

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Tel.: +353 1 428 7777

Islandia

Neuraxpharm Sweden AB

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

(Szwecja)

Włochy

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Tel.: +39 0736 980619

Cypr

Brain Therapeutics IKE

Tel.: +302109931458

Łotwa

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Tel.: +48 783 423 453

Portugalia

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tel.: +351 910 259 536

Rumunia

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Słowenia

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 475 96 00

Słowacja

Neuraxpharm Slovakia a.s.

Tel.: +421 255 425 562

Finlandia

Neuraxpharm Sweden AB

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

(Szwecja)

Szwecja

Neuraxpharm Sweden AB

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszelkich nowych informacji o leku i w razie konieczności niniejsza ulotka zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji

Leków: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.