

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Ver secção 4.8 para saber como notificar reações adversas.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da suspensão oral contém 13,7 mg de leriglitzona (como cloridrato).
Um frasco (100 ml) contém 1370 mg de leriglitzona (como cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 80 mg de sorbitol (E 420).
Cada ml contém 2 mg de sódio.
Cada ml contém 1 mg de benzoato de sódio (E 211).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

Suspensão branca e homogênea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nezglyal está indicado para o tratamento de:

- adrenoleucodistrofia cerebral (cALD) em indivíduos do sexo masculino com adrenoleucodistrofia (ALD) com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, que apresentem lesões não captantes de gadolínio (Gd) (ou seja, negativas para Gd) na ressonância magnética (RM) cerebral, com uma pontuação na Escala de Função Neurológica (NFS, Neurological Functional Score) de 0 ou 1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nezglyal pode ser iniciado e acompanhado por um médico com experiência no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Posologia

Nezglyal é administrado uma vez por dia. As doses recomendadas baseiam-se na altura e no peso corporal, conforme mostrado abaixo na Tabela 1 (crianças dos 2 aos 5 anos de idade) e Tabela 2 (crianças dos 6 aos 12 anos de idade).

Tabela 1: Doses recomendadas em ml para crianças dos 2 aos 5 anos de idade

	Peso corporal (kg)						
Altura (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: Doses recomendadas em ml para crianças dos 6 aos 12 anos de idade

	Peso corporal (kg)						
Altura (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

Modificações da dose pediátrica

Recomenda-se avaliar o crescimento dos doentes pediátricos a cada 6 meses para ajustar a dose, com monitorização da altura e do peso.

Ajustes de dose para alterações na função hepática

Antes do início do tratamento e durante o mesmo, os doentes devem ser monitorizados quanto ao aumento das enzimas hepáticas, com ajustes de dose de acordo com as recomendações descritas na Tabela 3. Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática nos doentes antes do início do tratamento e que sejam monitorizados regularmente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Tabela 3: Descontinuação recomendada da dose de Nezgylal

Reação adversa	Gravidade	Modificações da dose recomendadas
Enzimas hepáticas aumentadas (ver secções 4.4 e 4.8)	Alanina aminotransferase (ALT) > 3,0 vezes o limite superior normal (LSN) confirmado em 2 medições. A segunda medição deve ser realizada entre 3 e 5 dias após o primeiro resultado elevado.	O tratamento deve ser suspenso na primeira medição de um aumento significativo até à normalização. Após a normalização, considere retomar o tratamento e a monitorização contínua das enzimas hepáticas. Caso ocorram recidivas com aumento das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser repetido como descrito anteriormente.

Dose esquecida

Caso os doentes se tenham esquecido de tomar uma dose, devem ser orientados para não tomar uma dose a dobrar e a tomar a dose seguinte conforme receitado.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis em indivíduos com compromisso hepático; portanto, a segurança e a eficácia deste medicamento não foram estabelecidas nesses doentes. A utilização em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (grupos de classificação de Child-Pugh A, B ou C) não é recomendada (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não existem dados disponíveis em participantes com compromisso renal. A excreção renal desempenha um papel menor na depuração de leriglitazona não alterada, sendo improvável uma acumulação clinicamente relevante de leriglitazona ou do metabolito ativo M3 em doentes com compromisso renal leve. Não é necessário qualquer ajuste de posologia para doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular (TFG) = 60-89 ml/min). No entanto, a utilização em doentes com compromisso renal moderado a grave (TFG < 60 ml/min) não é recomendada.

População pediátrica (crianças < 2 anos de idade)

A segurança e eficácia de Nezglyal em crianças < 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

A suspensão é administrada uma vez por dia, de preferência após o pequeno-almoço, sempre à mesma hora.

Agite bem o frasco durante cerca de 30 segundos antes de cada dose.

A suspensão deve ser administrada utilizando a seringa oral graduada fornecida para medir o volume adequado da suspensão correspondente à dose prescrita para o doente.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade às tiazolidinedionas.

Insuficiência cardíaca ou antecedentes de insuficiência cardíaca (NYHA em estadio I-IV) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Edema retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

Foram observados episódios de edema muito frequentemente em crianças (ver secção 4.8). As crianças apresentaram episódios típicos de edema facial ou periorbitário.

O edema pode surgir nas primeiras 4 semanas de tratamento, sendo que a maioria dos doentes apresenta este sintoma em 24 semanas. Os diuréticos não são recomendados para o tratamento do edema, uma vez que podem desequilibrar o equilíbrio eletrolítico em doentes que recebem terapêutica de substituição hormonal com corticosteroides para insuficiência suprarrenal associada à ALD.

O edema não se estabiliza nem desaparece com a redução da dose. Em caso de edema persistente ou grave, a suspensão do tratamento pode ser considerada se o edema não for tolerado. Os doentes devem ser informados de que podem vir a apresentar edema periférico ou facial.

Não existem dados sobre a utilização de leriglitazona em doentes com insuficiência cardíaca ou com antecedentes cardíacos e em doentes com fatores de risco para insuficiência cardíaca (ver secção 5.1). A utilização de leriglitazona em doentes com insuficiência cardíaca ou com antecedentes cardíacos é contraindicada (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de retenção de líquidos (recomenda-se a avaliação da pressão da veia jugular e o exame para hepatomegalia após o início do tratamento) e de insuficiência cardíaca (NYHA em estadio I-IV) ou aumento de peso relacionado com a retenção de líquidos; particularmente aqueles doentes com fatores de risco para insuficiência cardíaca (NYHA em estadio I-IV), como hipertensão, doença coronária, doença valvar, antecedentes familiares (ver secção 4.8).

A administração de leriglitazona deve ser descontinuada se ocorrer uma deterioração clinicamente significativa do estado cardíaco.

Doentes submetidos a TCTH (transplante de células estaminais hematopoiéticas)

O tratamento com leriglitazona deve ser descontinuado durante pelo menos cinco dias antes do início dos procedimentos de TCTH, definido como o dia da primeira administração da medicação de condicionamento mieloablativo. O momento da descontinuação deve ser confirmado pelo médico responsável, com base no regime de condicionamento planeado.

Monitorização da função hepática

As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica em todos os doentes. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com os níveis da enzima hepática do início do estudo aumentados (aspartato aminotransferase (AST) ou ALT > 2 vezes o limite superior normal), bilirrubina total > 1,5 vezes o limite superior normal (exceto em casos de síndrome de Gilbert) ou com qualquer outra evidência de doença hepática.

No seguimento do início do tratamento, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente; trimestralmente durante os primeiros 6 meses e, posteriormente, a cada 6 meses. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 vezes o limite superior normal durante a terapêutica, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados no prazo de 3 a 5 dias após o primeiro resultado elevado. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 vezes o limite superior normal, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento pode ser retomado após a normalização, com monitorização contínua das enzimas hepáticas (ver secção 4.2).

Aumento de peso

O aumento de peso ocorre muito frequentemente em doentes pediátricos durante o tratamento com leriglitazona (ver secção 4.8).

Segurança a longo prazo na população pediátrica

A experiência com leriglitazona em doentes pediátricos é limitada. Não existem dados disponíveis sobre a segurança a longo prazo nesta população. O impacto potencial da leriglitazona na densidade mineral óssea e no crescimento em doentes pediátricos é desconhecido. No tratamento de doentes pediátricos, deve-se considerar a monitorização clínica adequada.

Cancro da bexiga

Foi notificado um aumento do risco de cancro da bexiga com a utilização de pioglitazona no tratamento da diabetes tipo 2. Não foram notificados casos de malignidade da bexiga com a utilização de leriglitzona, porém os dados de segurança a longo prazo são limitados.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou micção imperiosa, durante o tratamento.

Risco de fraturas ósseas

Embora não tenham sido notificadas fraturas ósseas com a utilização de leriglitzona em ensaios clínicos até ao momento, as fraturas são um efeito secundário reconhecido dos agonistas do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR γ) devido aos seus efeitos no metabolismo ósseo. Doentes com risco aumentado de fratura devem ser monitorizados adequadamente.

Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2

A segurança e a eficácia em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 não foram estabelecidas. A leriglitzona não deve ser utilizada em doentes em tratamento para redução da glicemia, devido ao risco aumentado de hipoglicemia. Em doentes diabéticos, as tiazolidinedionas têm sido associadas a notificações de edema macular diabético de início recente ou agravamento do edema macular diabético, frequentemente acompanhado por diminuição da acuidade visual e edema periférico. Os profissionais de saúde devem estar atentos à possibilidade do aparecimento de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por um oftalmologista.

Excipientes com efeito conhecido

Sorbitol (E 420)

Este medicamento contém 8000 mg de sorbitol em cada 100 ml, o que equivale a 80 mg/ml.

Doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/receber este medicamento.

Deve-se ter em consideração o efeito cumulativo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão alimentar de sorbitol (ou frutose).

O teor de sorbitol em medicamentos de utilização oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos de utilização oral administrados concomitantemente.

Sódio

Este medicamento contém 2 mg de sódio por ml, o que equivale a 0,10% da ingestão diária máxima recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto.

Benzoato de sódio (E 211)

Este medicamento contém 100 mg de benzoato de sódio em cada 100 ml, o que equivale a 1 mg/ml.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações que afetam a leriglitzona

Até ao momento, não foram concluídos estudos clínicos de interação medicamentosa com leriglitzona.

Inibidores da CYP2C8 e CYP3A

Não se recomenda a utilização concomitante de leriglitzona com inibidores fortes e moderados de CYP2C8 (por ex.: genfibrozil) ou inibidores fortes e moderados de CYP3A (por ex.: itraconazol, cetoconazol, claritromicina, ritonavir, verapamil). Devem ser tomadas precauções especiais quando os inibidores da CYP2C8 e da CYP3A são coadministrados simultaneamente com leriglitzona.

Indutores de CYP2C8 e CYP3A

Não se recomenda a utilização concomitante de leriglitzona com indutores de CYP2C8 e/ou CYP3A (por ex.: carbamazepina, rifampicina, fenitoína, fenobarbital).

Interações com transportadores

Não se prevê qualquer efeito na absorção de leriglitzona quando administrado concomitantemente com inibidores da P-gp ou da BCRP, visto que a biodisponibilidade oral absoluta é elevada. Não se prevê que os inibidores de P-gp e BCRP aumentem significativamente os níveis de leriglitzona no cérebro.

Efeito de leriglitzona sobre outros medicamentos

Interações com transportadores

O potencial de inibição da BCRP a nível do intestino é desconhecido. Os medicamentos concomitantes que sejam substratos destes transportadores (incluindo, entre outros, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, topotecana e sulfassalazina) podem aumentar as suas concentrações plasmáticas e devem ser tomados com precaução.

Interações com medicamentos hipoglicemiantes

Até ao momento, não foram concluídos estudos de interação medicamentosa entre medicamentos antidiabéticos e leriglitzona. A leriglitzona aumenta a sensibilidade à insulina e, portanto, a utilização concomitante com tratamentos hipoglicemiantes (por ex.: metformina, insulina, gliclazida, glimepirida ou glibenclamida) pode aumentar o risco de hipoglicemia.

A leriglitzona não deve ser utilizada em doentes que estejam a receber medicamentos hipoglicemiantes.

Caso a utilização concomitante seja considerada inevitável, os doentes devem ser monitorizados de perto quanto a sinais e sintomas de hipoglicemia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não aplicável.

Amamentação

Não aplicável.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de leriglitzona na fertilidade em humanos. Em ratos, não se observou qualquer efeito na fertilidade dos machos; no entanto, observou-se um efeito na fertilidade das fêmeas (número reduzido de embriões viáveis) (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Nezglyal tem uma influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. **Hipersecreção lacrimal**, bem como edema/inchaço da pálpebra, que podem causar distúrbios visuais, podem ocorrer após a administração de leriglitzona (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança da leriglitzona baseia-se em estudos clínicos e em experiência clínica adicional em doentes pediátricos com ALD.

Em crianças (dos 2 aos 12 anos de idade), as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com leriglitzona foram aumento de peso (8,7%), edema palpebral (8,7%), leucopenia (8,7%) e neutropenia (8,7%) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de leriglitzona em doentes pediátricos com ALD foi avaliada num estudo aberto de Fase II, MT-2-02, com 23 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos. A duração média (DP) do tratamento foi de 76,2 (48,91) semanas e a mediana foi de 57,9 (mín., máx. 5,4, 192,1) (ver secção 5.1).

As reações adversas em crianças (dos 2 aos 12 anos de idade) estão listadas na Tabela 4. As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA e a frequência. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas por frequência, com base na seguinte convenção de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Tabela 4: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Contagem e fórmula leucocitária anormais Relação normalizada internacional aumentada Leucopenia Linfopenia Neutropenia Nível de protrombina aumentado	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Peso aumentado Apetite aumentado	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
Doenças cardíacas	Pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral aumentado	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Suores noturnos	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema*	Muito frequentes

- Edema inclui edema periférico, inchaço facial e edema palpebral.

Descrição de reações adversas selecionadas

Anemia

Foi notificada anemia (incluindo anemia e anemia por carência de ferro) em doentes tratados com leriglitzona a partir de análises laboratoriais (4,3% em crianças (dos 2 aos 12 anos de idade). Em alguns doentes, os achados laboratoriais foram consistentes com alterações macrocíticas (por ex.: volume globular médio aumentado ou concentração de hemoglobina globular média diminuída). A maioria dos acontecimentos foi notificada nas primeiras 48 semanas após o início do tratamento. Estes acontecimentos foram ligeiros e assintomáticos.

Aumento de peso

O aumento de peso foi notificado em 8,7% das crianças (dos 2 aos 12 anos de idade). A maioria dos acontecimentos foi notificada nas primeiras 24 semanas após o início do tratamento e apresentou gravidade ligeira.

Edema e edema palpebral

Foi notificado edema (incluindo edema e edema palpebral) em doentes tratados com leriglitzona (17,4% dos doentes em crianças (dos 2 aos 12 anos de idade)). A maioria das reações adversas foi notificada nas primeiras 24 semanas após o início do tratamento e todas foram de gravidade ligeira nos doentes pediátricos.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de leriglitzona em doentes com menos de 2 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado com ECG, medição da glucose e tensão arterial.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos do tubo digestivo e do metabolismo, vários medicamentos do tubo digestivo e do metabolismo, Código ATC: A16AX23

Mecanismo de ação

A leriglitzona é um agonista seletivo do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ).

A leriglitzona diminuiu a neuroinflamação através da inibição da sinalização inflamatória mediada por NF- κ B, protegeu os neurónios e os astrócitos e reduziu a ativação da microglia em modelos *in vitro* de cALD. Além disso, reduziu o stress oxidativo e promoveu a função mitocondrial em tipos de células neurais. A leriglitzona diminuiu a aderência de monócitos às células endoteliais em modelos *in vitro* relacionados com a barreira sanguínea cerebral. Num modelo *in vivo* de neuroinflamação relevante para a cALD, a leriglitzona causou uma redução dependente da dose dos sintomas clínicos. Os efeitos protetores e restauradores na mielinização foram demonstrados tanto em modelos *in vitro* como *in vivo*.

Eficácia clínica

A eficácia de leriglitzona na população indicada foi avaliada num estudo em regime aberto em doentes pediátricos do sexo masculino com cALD (MT-2-02; N=23).

Estudo MT-2-02

O estudo MT-2-02 foi um estudo em regime aberto em doentes pediátricos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, com cALD, para avaliar os efeitos da leriglitazona (13,7 mg/ml) na progressão de doença antes do transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCTH). A leriglitazona foi administrada uma vez por dia por via oral; as doses iniciais foram definidas com base na idade e no peso e, em seguida, ajustadas pelos resultados farmacocinéticos para atingir a exposição alvo (170 mcg·h/ml). O tratamento foi mantido até à semana 96, a menos que tivesse sido descontinuado antes para TCTH. Foram incluídos no estudo um total de 23 doentes, com a seguinte distribuição etária: 7 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos e 16 doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos; a idade média dos 23 doentes foi de 7,7 anos (DP 2,93); as variáveis de início do estudo são apresentadas nas tabelas abaixo. Os doentes foram distribuídos por uma de duas populações no início do estudo: aqueles com lesões cerebrais negativas para gadolínio (população 1 – sem realce por gadolínio [Gd negativo]; $n=9$) ou aqueles com lesões cerebrais positivas para gadolínio (população 2 – com realce por gadolínio [Gd positivo]; $n=14$). No início do estudo, a NFS (Neurological Function Score) variou de 0 a 1 na população geral, e incapacidade funcional grave (MFD) foi de 0 para toda a população.

Três doentes da população 2 descontinuaram o estudo antes da semana 24 e, portanto, foram excluídos do conjunto avaliável, uma vez que não puderam fornecer os dados mínimos necessários para avaliar a doença estabilizada. Consequentemente, o conjunto avaliável foi composto por 20 doentes, incluindo 9 doentes da população 1 e 11 doentes da população 2.

Durante o estudo, dos 23 doentes, 14 foram submetidos ao TCTH ou terapia genética (TG) (população 1, $n=3$; população 2, $n=11$).

As avaliações de eficácia foram realizadas até à semana 96 ou até à consulta anterior ao TCTH, o que ocorrer primeiro.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a proporção de doentes com doença clínica e radiologicamente controlada na semana 96 ou na consulta anterior ao TCTH, com base na taxa de controlo da doença de 10% na história natural da doença. A doença clínica e radiologicamente estabilizada ("doença estabilizada") foi avaliada utilizando critérios pré-especificados, definidos como todos os seguintes:

- Alteração em relação ao início do estudo na NFS ≤ 5 pontos;
- Ausência de incapacidade funcional grave (MFD);
- Ausência de evidências de progressão da lesão na IRM, incluindo:
 - Nenhuma conversão para lesões com realce por gadolínio (Gd+) na população 1 (pontuação GIS (Gadolinium Intensity Score) = 0);
 - Desaparecimento de lesões persistentes com realce por gadolínio (Gd+) na população 2, definido como uma alteração na pontuação GIS de 1, 2 ou 3 para 0, sendo que as lesões persistentes com realce por gadolínio são definidas como lesões presentes em ≥ 2 IRM consecutivas, abrangendo um período mínimo de 6 meses;
 - Não houve crescimento significativo das lesões T2/FLAIR em comparação com a IRM anterior em qualquer uma das populações, conforme avaliação da leitura central.

Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a alteração sustentada em relação ao início do estudo para o NFS; a alteração em relação ao início do estudo na pontuação de Loes e a alteração em relação ao início do estudo no GIS.

Na semana 96 ou na consulta anterior ao TCTH, dos 20 participantes avaliáveis, 7 (35%; IC de 95%: 15,4, 100%) preencheram a definição de doença controlada e o parâmetro de avaliação primário foi atingido. Os detalhes do parâmetro de avaliação primário estão resumidos na Tabela 5 para a coorte da população 1.

Tabela 5: Estudo MT-2-02. Resultados dos parâmetros de avaliação primários para a coorte da população 1.

Parâmetro de avaliação primário (semana 96 ou consulta anterior ao TCTH)	n (%) (Conjunto avaliável, n=9)	IC de 95%
Doença estabilizada	6 (66,7%)	29,9% - 100%
Componentes que estabilizaram a doença:		
1 - Alteração NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Livre de MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Ausência de progressão de lesão	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3a - Gd negativo (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3b - Ausência de crescimento significativo	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

A alteração sustentada em relação ao início do estudo no NFS foi utilizada para avaliar 15 domínios da função neurológica; 6 destes domínios classificam os sintomas mais graves, resumidos como MFD. Na população 1, a mediana no NFS foi de 0 no início do estudo e manteve-se de 0 na semana 96 e na consulta anterior ao TCTH. Nenhum dos doentes apresentou alteração no NFS superior a 1 ponto durante o estudo, incluindo aqueles com seguimento superior a 96 semanas.

Todos os participantes permaneceram livres de MFD e nenhum deles faleceu durante o tratamento com leriglitzona, incluindo aqueles com acompanhamento superior a 96 semanas.

A alteração na pontuação de Loes em relação ao início do estudo foi utilizada para avaliar o aumento da carga de lesões ao longo do tempo. Na população 1, a mediana da pontuação de Loes foi de 2,0 no início do estudo. Manteve-se estável nos doentes que continuaram o tratamento até à semana 96 (alteração mediana em relação ao início do estudo de 0), enquanto que, para os doentes submetidos a TCTH, a alteração mediana foi de 2 na consulta anterior ao TCTH.

A alteração em relação ao início do estudo no GIS foi utilizada para avaliar as alterações no realce por Gd. Na população 1, 6 em 9 doentes (66,7%) permaneceram com GIS=0 na semana 96. Nos três doentes que progrediram para lesões com realce por gadolínio, o GIS foi de 1 na consulta anterior ao TCTH.

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais».

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral em humanos, a leriglitzona é rapidamente absorvida, apresentando uma biodisponibilidade absoluta de 91,1% após uma dose única de 163,93 mg de leriglitzona na forma livre (mais administração intravenosa de 91 mcg do composto radiomarcado na forma livre). Foram atingidas concentrações plasmáticas máximas 3 horas após a administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses de 27,32 a 245,9 mg de leriglitzona

na forma livre. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 5 dias da dosagem. A dosagem repetida resulta num fator de acumulação de 1,7 a 1,8.

Distribuição

A leriglitzona está ligada às proteínas plasmáticas humanas em 96,4% dos casos e a relação sangue/plasma é de 0,6. O volume de distribuição é de 35,3 l. A leriglitzona foi detetada no líquido cefalorraquidiano (LCR) de voluntários humanos 4 horas após a administração da última dose, no dia 8, em concentrações de 188 ng/ml e de 332 ng/ml após a última dose de 135 mg e 270 mg de cloridrato de leriglitzona, respetivamente. Corresponde aproximadamente a 2% da concentração plasmática total de leriglitzona. O M3 atravessa a barreira hematoencefálica apenas de forma muito limitada.

Biotransformação

A leriglitzona sofre uma metabolização no fígado predominantemente através do CYP2C8 e do CYP3A4.

O M3 é o principal metabólito de leriglitzona e é formado pela desidrogenação da função álcool. Em voluntários humanos, a leriglitzona representa de 60 a 65% do total de material relacionado com o medicamento (2-24 h) no plasma e o principal metabólito M3 representa 30 a 35%. A leriglitzona e o M3 são substratos da glicoproteína P e da BCRP.

Eliminação

Após uma dose única de 163,93 mg de leriglitzona marcada com [^{14}C], a radioatividade é excretada principalmente na urina (77%) e, em menor extensão, nas fezes (24%). Na urina, a leriglitzona foi excretada predominantemente sob a forma de metabolitos oxidados e conjugados de glucuronídeos, e apenas em quantidades vestigiais, como leriglitzona inalterada e do metabólito ativo M3. Na excreção fecal, leriglitzona foi excretada principalmente em metabolitos sulfatados.

Após administração oral única de 180 mg de cloridrato de leriglitzona + administração intravenosa de 100 mcg de cloridrato de leriglitzona (^{14}C), a estimativa de excreção biliar nas fezes é de 21,3% para a radioatividade total, e de apenas pequenas quantidades como ^{14}C -leriglitzona inalterada ou ^{14}C -M3. A semivida de eliminação de leriglitzona e do M3 é de aproximadamente 22 horas.

A depuração medida em humanos é de 0,976 L/h.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados disponíveis.

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal

Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade.

As observações toxicológicas de doses repetidas em ratos, ratazanas e cães que receberam leriglitzona durante um período de até 3, 6 e 9 meses, respetivamente, foram típicas de ativação excessiva de PPAR γ . Especificamente, os estudos mostraram diminuição na contagem de glóbulos vermelhos (GV), aumento do peso do coração e aumento da deposição e infiltração de gordura. Além

disso, no estudo de toxicidade crónica em ratos, foi encontrado um sarcoma maligno subcutâneo isolado num macho que recebeu a dose elevada. Nos estudos de toxicidade crónica em ratos, aos NOAEL, a exposição sistémica combinada à leriglitzona livre e ao seu metabolito M3 foi semelhante às esperadas nos doentes.

Carcinogenicidade

Não foi encontrado potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ambas as espécies testadas, rato e ratinho.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) tratados com leriglitzona, não foram observados achados neoplásicos relacionados com o tratamento. Nas doses máximas testadas em crianças, as margens de segurança calculadas foram de 0,63 e 1,50 para ratos machos e fêmeas, respetivamente, com base na exposição combinada à leriglitzona não ligada e ao M3.

Num estudo de carcinogenicidade em ratinhos CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) tratados com leriglitzona, com a duração de 2 anos, não foram observadas alterações neoplásicas relacionadas com o tratamento. Nas doses máximas testadas em crianças, as margens de segurança calculadas foram de 37,5% e 21,5% para rapazes e raparigas, respetivamente, com base na exposição combinada à leriglitzona livre e ao M3.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Foram realizados estudos de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos fêmea e coelhos fêmeas grávidas, que revelaram uma diminuição do peso corporal fetal nas doses máximas testadas (3,07 e 4,40 vezes acima da exposição clínica alvo, respetivamente, com base na exposição combinada à leriglitzona não ligada e ao M3). Não foram observados efeitos teratogénicos. Na dose máxima testada, os efeitos adversos na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial foram um número reduzido de embriões viáveis (10,8 embriões em comparação com 14,3 no grupo de controlo) devido à redução no número médio de corpos lúteos e a aumentos na extensão da perda pré e pós-implantação. As margens de segurança para estes efeitos foram estimadas em 2,7 vezes a exposição clínica alvo em crianças, com base na exposição sistémica combinada à leriglitzona não ligada e ao seu metabolito M3. Sem efeitos indesejáveis na fertilidade masculina nem efeitos mediados em homens no desenvolvimento embrionário inicial em nenhuma das doses avaliadas.

Toxicidade juvenil

Num estudo com ratos jovens, em que os animais receberam doses entre os 22 e os 91 dias de idade (equivalente a 2 anos até à idade adulta em humanos), os efeitos toxicológicos observados foram semelhantes aos observados em ratos adultos (NOAEL 25 mg/kg/dia, 2,19 vezes a exposição alvo em crianças, com base na exposição sistémica combinada à leriglitzona não ligada e ao seu metabolito M3), com exceção de efeitos ligeiros na densidade mineral óssea. Não existe margem de segurança para este efeito. A relevância clínica não pode ser descartada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sorbitol (E 420)
Celulose microcristalina (E 460)
Carmelose sódica (E 466)
Sacarina sódica (E 954)
Benzoato de sódio (E 211)
Citrato de sódio (E 331)
Ácido cítrico monoidratado (E 330)

Sabor a morango
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Após a primeira abertura:

Conservar durante um período de até 66 dias abaixo de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar hidrolítico classe III de 100 ml com tampa de polietileno branca segura para as crianças, embalado com uma seringa de dosagem para uso oral de polietileno de 12 ml graduada a cada 0,5 ml.

Embalagem num frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento

É fornecida uma seringa de dosagem para uso oral de 12 ml para a medição precisa da dose prescrita. Recomenda-se que o profissional de saúde oriente o doente ou cuidador sobre como utilizar a seringa para uso oral para garantir a administração do volume correto.

Antes de cada administração, agite bem o frasco durante aproximadamente 30 segundos.

Coloque o frasco sobre uma superfície horizontal e estável e retire a tampa. Introduza a seringa doseadora oral fornecida na embalagem no frasco e utilize-a para retirar a dose prescrita. O conteúdo da seringa doseadora oral deve então ser administrado diretamente na boca do doente.

Após o doente tomar a dose diária, o frasco deve ser fechado e a seringa de dosagem para uso oral lavada com água limpa e seca com uma toalha de papel. O frasco e a seringa de dosagem para uso oral devem, em seguida, ser armazenados na embalagem original para os proteger da luz.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Minoryx Therapeutics S.L.
Av Ernest Lluch, 32, TCM3

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2060/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÃO ESPECÍFICA DE CONCLUIR MEDIDAS PÓS-AUTORIZAÇÃO PARA A AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Considerando que esta aprovação foi concedida em circunstâncias excecionais e nos termos do artigo 14.º, n.º 8, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da Autorização de Comercialização (TAC) deverá proceder, dentro do prazo estipulado, às seguintes medidas:

Descrição	Data de validade
Estudo de segurança pós-autorização não intervencionista (PASS): para avaliar melhor a incidência de consequências graves da retenção de líquidos, incluindo edema, e a segurança a longo prazo, incluindo a segurança óssea, do	Relatórios anuais (com reavaliação anual)

uso de leriglitzona em doentes do sexo masculino com adrenoleucodistrofia cerebral (ALD) com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, com lesões não captantes de gadolínio (Gd) (i.e., Gd negativas) na ressonância magnética (RM) cerebral e com uma Escala de Função Neurológica (NFS) de 0 ou 1, o titular da autorização de introdução no mercado (DAC) deverá conduzir e submeter os resultados do estudo MT-4-01.	
Melhor caracterizar a eficácia da leriglitzona em doentes do sexo masculino com adrenoleucodistrofia (ALD) com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, com lesões não captantes de gadolínio (Gd) (i.e., Gd negativas) em ressonância magnética (RM) cerebral, com uma pontuação na Escala de Função Neurológica (NFS) de 0 ou 1, o titular da autorização de introdução no mercado deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo multinacional, multicêntrico e não intervencionista, baseado em dados de um estudo registo de doentes, para recolher dados de eficácia a longo prazo de leriglitzona no mundo real, de acordo com um protocolo previamente acordado.	Anualmente (com reavaliação anual)
Para garantir a monitorização adequada da segurança e eficácia da leriglitzona no tratamento de doentes do sexo masculino com adrenoleucodistrofia (ALD) com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, com lesões não captantes de gadolínio (Gd) (ou seja, Gd negativas) na ressonância magnética (RM) cerebral e com uma Escala de Função Neurológica (NFS) de 0 ou 1, o titular da autorização de introdução no mercado (DAC) deverá fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia da leriglitzona.	Anualmente (com reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensão oral
leriglitazona

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada ml contém 13,7 mg de leriglitazona (como cloridrato).
Um frasco (100 ml) contém 1370 mg de leriglitazona (como cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também sorbitol (E 420), sódio e benzoato de sódio (E 211). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral
1 frasco de 100 ml
1 seringa de dosagem para uso oral de 12 ml

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Agitar durante 30 segundos antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura: conservar durante um período de até 66 dias abaixo de 25 °C.

Data da primeira abertura: ____/____/____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2060/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Nezglyal

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensão oral
leriglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 13,7 mg de leriglitazona (como cloridrato).
Um frasco (100 ml) contém 1370 mg de leriglitazona (como cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também E 211, E 420 e sódio. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.
100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Agitar durante 30 segundos antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura: conservar durante um período de até 66 dias abaixo de 25 °C.
Data da primeira abertura: ____/____/____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2060/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Nezglyl 13,7 mg/ml suspensão oral leriglitzona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Ver o final da Secção 4 para obter instruções sobre como notificar efeitos secundários.

Leia com atenção todo este folheto antes de dar este medicamento ao/à seu/sua filho/a, pois contém informação importante para ele/ela.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico do/a seu/sua filho/a.
- Este medicamento foi receitado apenas para o/a seu/sua filho/a. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se o/a seu/sua filho/a tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Nezglyl e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nezglyl
3. Como tomar Nezglyl
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nezglyl
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nezglyl e para que é utilizado

Nezglyl contém a substância ativa leriglitzona. Faz parte de um grupo de medicamentos conhecidos como agonistas do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ).

Nezglyl é um tratamento utilizado para uma doença cerebral rara em rapazes chamada adrenoleucodistrofia cerebral (cALD).

Nezglyl é utilizado em rapazes dos 2 aos 12 anos com cALD, que apresentam lesões cerebrais que não demonstram rotura da barreira hematoencefálica, denominadas lesões “negativas para Gd” (áreas que não absorvem o agente de contraste gadolínio e, por isso, não aparecem na RM) e que não apresentam sintomas clínicos ou apresentam sintomas ligeiros (i.e., uma pontuação na Escala de Função Neurológica (NFS) de 0 ou 1).

A adrenoleucodistrofia cerebral (cALD) é uma forma de doença hereditária denominada adrenoleucodistrofia, na qual se acumulam substâncias gordurosas conhecidas como “ácidos gordos de cadeia muito longa” nos tecidos de todo o corpo, principalmente no cérebro, na medula espinhal e nas glândulas suprarrenais (duas glândulas situadas acima dos rins). Na cALD, a acumulação destas substâncias no cérebro provoca inflamação e a destruição da bainha protetora (mielina) que isola e facilita a transmissão de sinais pelas células nervosas. Isto provoca lesões cerebrais.

As pessoas com ALD podem desenvolver cALD na infância. As pessoas podem desenvolver lesões negativas para o gadolínio, com sintomas clínicos ligeiros ou sem sintomas. Estas lesões podem progredir para doenças mais graves que pode ser fatal.

A substância ativa do Nezglyl, a leriglitzona, atua ligando-se a um alvo (recetor) no organismo conhecido como recetor PPAR γ e ativando-o. Os recetores PPAR γ desempenham um papel na regulação da função das mitocôndrias (estruturas produtoras de energia nas células), na forma como as

células respondem ao stress oxidativo (danos causados por moléculas tóxicas que contêm oxigénio, conhecidas como radicais livres) e na inflamação. A leriglitzona protege as células nervosas dos danos causados pela cALD, reduzindo a inflamação, melhorando o funcionamento das mitocôndrias e protegendo contra os danos causados pelos radicais livres.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Nezglyal

Não utilize Nezglyal

- Se o/a seu/sua filho/a tem alergia à leriglitzona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se o/a seu/sua filho/a tem alergia a um tipo de medicamento conhecido como "tiazolidinedionas", como a pioglitazona (utilizada para reduzir os níveis de açúcar no sangue em pessoas com diabetes tipo 2).
- Se o/a seu/sua filho/a tem ou já teve insuficiência cardíaca.

Advertências e precauções

Fale com o médico do/a seu/sua filho/a ou cirurgião antes de dar Nezglyal o/a seu/sua filho/a.

- Foram notificados efeitos indesejáveis associados ao tratamento com Nezglyal com maior frequência durante os primeiros seis meses de tratamento. Em particular, os efeitos indesejáveis de aumento de peso e retenção de líquidos, que originam edema com sinais como inchaço nas pernas, pés ou tornozelos. O médico do/a seu/sua filho/a irá acompanhar esta situação e o tratamento do/a seu/sua filho/a com Nezglyal poderá ser interrompido caso surjam sintomas graves de edema ou insuficiência cardíaca.
- Alguns doentes que apresentam retenção de água podem desenvolver insuficiência cardíaca. Informe o médico do/a seu/sua filho/a o mais rapidamente possível se este/a tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, tumefação das pernas, dos pés ou dos tornozelos aumentada, apesar das medidas tomadas pelo médico, mal-estar ou tumefação no abdómen, dificuldade em dormir com falta de ar ao deitar-se de costas na cama, dor torácica ou palpitações, tosse seca e persistente frequente.
- O tratamento com Nezglyal deve ser interrompido pelo menos 5 dias antes de o seu filho iniciar a administração dos medicamentos de condicionamento utilizados no transplante de células estaminais hematopoiéticas, um procedimento em que a medula óssea de um doente é limpa de células e substituída por células estaminais para formar nova medula óssea.
- Se o/a seu/sua filho/a tiver função hepática alterada, o médico avaliará cuidadosamente se este medicamento é adequado para ele/a e poderá querer monitorizá-lo/a de perto.
- Informe imediatamente o médico do/a seu/sua filho/a se este/a notar sangue na urina ou se sentir dor ou dificuldade para urinar durante o tratamento. Antes de dar Nezglyal ao/a seu/sua filho/a, será colhida uma amostra de sangue para verificar a função hepática. Esta verificação pode ser repetida em intervalos regulares. Informe imediatamente o médico do/a seu/sua filho/a se este/a desenvolver sintomas de doença hepática, como náuseas inexplicáveis, vômitos ou dor abdominal, perda de peso, urina escura ou amarelecimento da pele (icterícia).
- Se o seu filho tem osteoporose ou está em risco de fratura óssea, fale com o médico. Os medicamentos da mesma classe foram associados a um risco aumentado de fraturas. Não se sabe se o Nezglyal pode afetar o desenvolvimento ou a resistência óssea em crianças. O médico irá acompanhar o crescimento e a saúde óssea do seu filho durante o tratamento.
- Nezglyal não deve ser utilizado em conjunto com medicamentos que reduzem a glicemia, pois isso pode aumentar o risco de nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Se o/a seu/sua filho/a tem diabetes tipo 1 ou 2 e está a tomar algum medicamento antidiabético, o médico avaliará cuidadosamente se este medicamento é adequado para ele/a e poderá querer monitorizá-lo/a de perto.
- Se o/a seu/sua filho/a tem um tipo específico de doença ocular chamado edema macular (tumefação na parte posterior do olho), o médico poderá encaminhá-lo/a para um exame oftalmológico e decidir se o tratamento deve ser continuado.

Crianças com idade inferior a 2 anos

Este medicamento não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade, uma vez que não foi testado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Nezglyal

Informe o médico do/a seu/sua filho/a se este/a estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis do Nezglyal:

- gemfibrozil (utilizado para o colesterol alto)
- itraconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
- claritromicina (utilizada no tratamento de infeções bacterianas)
- metformina (utilizada para tratar a diabetes) ou outros medicamentos que reduzem o açúcar no sangue, como a insulina, a gliclazida, a glimepirida ou a glibenclamida

- Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia do Nezglyal: carbamazepina (utilizada para tratar determinados tipos de convulsões em pessoas com epilepsia, dor na nevralgia do trigémeo ou mania na perturbação bipolar)
- rifampicina (utilizada no tratamento de certas infeções bacterianas, incluindo a tuberculose)
- fenitoína (utilizada no tratamento da epilepsia)
- fenobarbital (utilizado no tratamento da epilepsia)

Os seguintes medicamentos podem exigir um acompanhamento especial quando tomados em conjunto com o Nezglyal:

- rosuvastatina (utilizada no tratamento do colesterol elevado)
- metotrexato (utilizado no tratamento de certas doenças inflamatórias e de alguns tipos de cancro)
- sulfassalazina (utilizada no tratamento da doença inflamatória intestinal)

-

O médico do/a seu/sua filho/a decidirá se estes medicamentos podem ser tomados juntos e poderá monitorizá-lo/a mais de perto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode ter uma influência mínima na capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas. Se o/a seu/sua filho/a sentir efeitos secundários que afetem a sua visão, este/a não deve conduzir, andar de bicicleta nem utilizar máquinas até que a sua visão volte ao normal (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").

Nezglyal contém sorbitol, sódio e benzoato de sódio

Este medicamento contém 8000 mg de sorbitol em cada 100 ml, o que equivale a 80 mg/ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o médico do/a seu/sua filho/a lhe tiver dito que o/a seu/sua filho/a tem intolerância a alguns açúcares ou se lhe tiver sido diagnosticada intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara na qual a pessoa não consegue metabolizar a frutose, fale com o médico do/a seu/sua filho/a antes de este/a tomar ou receber este medicamento.

Este medicamento contém 200 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada 100 ml, o que equivale a 2 mg/ml. Isso equivale a 0,10% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 100 mg de benzoato de sódio em cada 100 ml, o que equivale a 1 mg/ml.

3. Como tomar Nezglyal

Dê este medicamento ao/à seu/sua filho/a exatamente como indicado pelo médico. Fale com o médico do/a seu/sua filho/a se tiver dúvidas.

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doenças que fazem com que as células nervosas deixem de funcionar corretamente.

Nezglyal está disponível na forma de suspensão, a tomar por via oral uma vez por dia.

A dose diária recomendada será calculada pelo médico do/a seu/sua filho/a com base na idade, peso e altura da criança. O/A seu/sua filho/a deverá comparecer às consultas regulares com o médico para garantir que continua a receber a dose correta à medida que cresce.

Dê Nezglyal ao/à seu/sua filho/a sempre à mesma hora, de preferência após o pequeno-almoço.

O médico do/a seu/sua filho/a ou farmacêutico mostrar-lhe-á como medir a dose correta. Utilize a seringa de dosagem fornecida com o Nezglyal para medir a sua dose diária ou a do/da seu/sua filho/a.

Instruções de utilização

- Agite sempre bem o frasco durante cerca de 30 segundos antes de cada dose.
- Coloque o frasco numa superfície horizontal e estável e retire a tampa.
- Insira a seringa de dosagem fornecida na embalagem no frasco e retire a dose diária recomendada.
- Esvazie o conteúdo da seringa de dosagem para uso oral na boca do/a seu/sua filho/a e certifique-se de o/a seu/sua filho/a engole.
- Após dar a dose diária ao/à seu/sua filho/a, feche o frasco. Lave a seringa de dosagem para uso oral com água limpa e seque com uma toalha de papel. Coloque o frasco e a seringa de dosagem para uso oral novamente na embalagem original para proteger da luz.

Se der ao/à seu/sua filho/a mais Nezglyal do que deveria

Se der acidentalmente ao/à seu/sua filho/a uma dose maior do medicamento, ou se outra pessoa ou uma criança tomar este medicamento, fale imediatamente com um médico ou farmacêutico e leve este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de dar Nezglyal ao/à seu/sua filho/a

Contudo, no caso de o/a seu/sua filho/a se esquecer de uma dose, continue a dar-lhe a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se o/a seu/sua filho/a parar de tomar Nezglyal

Nezglyal deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Fale com o médico do/a seu/sua filho/a antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do/a seu/sua filho/a.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis são mais frequentes no início do tratamento e podem requerer monitorização médica.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis em crianças tratados com Nezglyal:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Tumefação devido à retenção de líquidos, incluindo tumefação das pernas, rosto e/ou pálpebras (edema)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Alterações em análises de sangue, tais como:
 - Baixos níveis de eritrócitos (anemia)
 - Alteração anormal na proporção dos diferentes tipos de leucócitos
 - O sangue demora mais tempo a coagular (aumento do índice normalizado internacional (INR))
 - Baixos níveis de glóbulos brancos (leucopenia)
 - Baixos níveis de linfócitos, um tipo de glóbulo branco (linfopenia)
 - Baixos níveis de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia)
 - Aumento dos níveis de protrombina (uma proteína necessária para a coagulação do sangue)
 - Aumento dos níveis de um marcador sanguíneo relacionado com o coração (pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral)
- Apetite aumentado
- Ganho de peso
- Cefaleias
- Suores noturnos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o/a seu/sua filho/a tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico do/a seu/sua filho/a ou cirurgião. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nezglyal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Após a primeira abertura: utilizar durante um período de até 66 dias abaixo de 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que o/a seu/sua filho/a já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Nezglyal**

A substância ativa é a leriglitzona (como cloridrato).

Cada ml de suspensão oral contém 13,7 mg de leriglitzona (como cloridrato).

Um frasco (100 ml) contém 1370 mg de leriglitzona (como cloridrato).

Os outros ingredientes são sorbitol (E 420), celulose microcristalina (E 460i) e carmelose sódica (E 466), sacarina sódica (E 954), benzoato de sódio (E 211), citrato de sódio (E 331), ácido cítrico monoidratado (E 330), aroma de morango e água purificada (ver também a secção 2 "Nezglyal contém sorbitol, sódio e benzoato de sódio").

Qual o aspeto de Nezglyal e conteúdo da embalagem

Nezglyal é uma suspensão para uso oral homogénea e branca.

Frasco de vidro âmbar hidrolítico classe III de 100 ml com tampa de polietileno branca segura para as crianças, embalado com uma seringa de dosagem para uso oral de polietileno de 12 ml graduada a cada 0,5 ml.

Embalagem num frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.