

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații de siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 cu privire la modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține leriglitazonă 13,7 mg (sub formă de clorhidrat).
Un flacon (100 ml) conține leriglitazonă 1 370 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține 80 mg sorbitol (E420).
Fiecare ml conține 2 mg de sodiu.
Fiecare ml conține 1 mg benzoat de sodiu (E211).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie albă, omogenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nezglyal este indicat pentru tratamentul Adrenoleucodistrofiei Cerebrale (cALD) la persoane de sex masculin cu adrenoleucodistrofie (ALD) cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, fără leziuni cu intensificare la Gadolinium (Gd) (adică, negative la Gd) la Imagistica prin Rezonanță Magnetică (RMN) la nivel cerebral, cu un Scor Funcțional Neurologic (NFS) de 0 sau 1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nezglyal trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în gestionarea bolilor neurodegenerative.

Doze

Tratamentul cu leriglitazonă trebuie administrat o dată pe zi. Doza recomandată la copii, se bazează pe înălțime și greutate corporală, așa cum se arată mai jos în Tabelul 1 (copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani) și Tabelul 2 (copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani).

Tabelul 1: Doze recomandate în ml pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani

	Greutate corporală (kg)						
Înălțime (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

Tabelul 2: Doze recomandate în ml pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani

	Greutate corporală (kg)						
Înălțime (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

Modificări ale dozei pediatrice

Se recomandă controale ale creșterii pacienților copii și adolescenți la fiecare 6 luni pentru ajustarea dozei, cu monitorizarea înălțimii și a greutății.

Modificări ale dozei pentru modificări ale funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului și în timpul acestuia, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea enzimelor hepatice, cu modificări ale dozei conform recomandărilor prezentate în Tabelul 3. Trebuie efectuate teste adecvate ale funcției hepatice la pacienți atât înainte de inițierea tratamentului, cât și monitorizate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Tabelul 3: Întreruperea recomandată a dozei de Nezgylal

Reacție adversă	Severitate	Modificări recomandate ale dozei
Creșterea enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Alanin aminotransferază (ALT) > 3,0 ori limita superioară a normalului (LSN) confirmată în 2 măsurători. A doua măsurare trebuie efectuată în termen de 3 până la 5 zile de la primul rezultat crescut.	Tratamentul trebuie întrerupt la prima măsurare a unei creșteri majore până la normalizare. După normalizare, se va lua în considerare reluarea tratamentului și monitorizarea continuă a enzimelor hepatice. Dacă apar recidive în creșterea enzimelor hepatice, gestionarea trebuie repetată ca mai sus.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, pacienților trebuie să li se recomande să nu ia o doză dublă și să ia următoarea doză conform prescripției.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind subiecții cu insuficiență hepatică; prin urmare, siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (grupele de clasificare Child-Pugh A, B sau C) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date privind subiecții cu insuficiență renală. Excreția renală joacă un rol minor în clearance-ul leriglitazonei nemodificate, iar acumularea relevantă clinic a leriglitazonei sau a metabolitului activ M3 la pacienții cu insuficiență renală ușoară este puțin probabilă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară (RFG) = 60-89 ml/min).

Cu toate acestea, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (RFG <60 ml/min).

Populația pediatrică (copii cu vârsta <2 ani)

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Utilizare orală.

Suspensia trebuie administrată de preferință după micul dejun la aceeași oră a zilei în fiecare zi. Flaconul trebuie agitat bine timp de aproximativ 30 de secunde înainte de fiecare doză.

Suspensia trebuie administrată folosind seringă gradată pentru administrare orală furnizată, pentru a măsura volumul adecvat de suspensie, corespunzător dozei prescrise pacientului.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind manipularea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la tiazolidindione.

Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Edem/retenție de lichide și insuficiență cardiacă

Evenimentele de edem au fost observate foarte frecvent la copii (vezi pct. 4.8). Copiii au avut evenimente tipice de edem facial sau periorbital.

Edemul poate apărea în decurs de 4 săptămâni de tratament, majoritatea pacienților prezentând evenimentul în decurs de 24 de săptămâni. Diureticele nu sunt recomandate pentru tratamentul

edemului, deoarece pot decompensa echilibrul electrolitic la pacienții care primesc substituție hormonală cu corticosteroizi pentru insuficiență suprarenală asociată cu ALD.

Edemul nu se stabilizează și nu se rezolvă prin reducerea dozei. În caz de edem persistent sau sever, se poate lua în considerare întreruperea tratamentului dacă edemul nu este tolerat. Pacienții trebuie informați că se pot aștepta la edeme periferice sau faciale.

Nu există date privind utilizarea leriglitazonei la pacienții cu insuficiență cardiacă sau antecedente cardiace și la pacienții cu factori de risc pentru insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1). Utilizarea leriglitazonei la pacienții cu insuficiență cardiacă sau antecedente cardiace este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de retenție de lichide (se recomandă evaluarea presiunii venoase jugulare și examinarea pentru hepatomegalie după inițierea tratamentului) și insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV) sau creștere în greutate asociată cu retenția de lichide; în special acei pacienți cu factori de risc pentru insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV), de exemplu hipertensiune arterială, boală coronariană, valvulopatie, antecedente familiale (vezi pct. 4.8).

Administrarea de leriglitazonă trebuie întreruptă dacă apare o deteriorare semnificativă clinic a stării cardiace.

Pacienți supuși transplantului de celule stem hematopoietice (HSCT)

Tratamentul cu leriglitazonă trebuie întrerupt cu cel puțin cinci zile înainte de inițierea procedurilor HSCT, definite ca ziua primei administrări de medicamente de condiționare mieloablativă. Momentul întreruperii tratamentului trebuie confirmat de medicul curant pe baza regimului de pregătire planificat.

Monitorizarea funcției hepatice

Enzimele hepatice trebuie verificate înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu niveluri inițiale crescute ale enzimelor hepatice (aspartat aminotransferază (AST) sau ALT >2 ori LSN), bilirubină totală >1,5 ori LSN (cu excepția cazului în care este cauzată de sindromul Gilbert) sau cu orice alte dovezi de boală hepatică.

După inițierea tratamentului, se recomandă monitorizarea periodică a enzimelor hepatice; trimestrial în primele 6 luni și ulterior la fiecare 6 luni. Dacă nivelurile ALT cresc de 3 ori limita superioară a valorilor normale în timpul tratamentului, nivelurile enzimelor hepatice trebuie reevaluate în decurs de 3 până la 5 zile după primul rezultat cu valori crescute. Dacă nivelurile ALT rămân >3 ori limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat după normalizare, cu monitorizare continuă a enzimelor hepatice (vezi pct. 4.2).

Creșterea în greutate

Creșterea în greutate apare foarte frecvent la pacienții copii în timpul tratamentului cu leriglitazonă (vezi pct. 4.8).

Siguranța pe termen lung la copii și adolescenți

Există experiență limitată cu leriglitazonă la copii. Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la această populație. Impactul potențial al leriglitazonei asupra densității minerale osoase și a creșterii la pacienții copii și adolescenți nu este cunoscut. În cazul tratamentului pacienților copii, trebuie luată în considerare monitorizarea clinică adecvată.

Cancerul vezicii urinare

S-a raportat un risc crescut de cancer de vezică urinară în cazul utilizării pioglitazonei în tratamentul diabetului zaharat de tip II. Nu au fost raportate afecțiuni maligne ale vezicii urinare pentru leriglitazonă, cu toate acestea, datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului lor dacă, în timpul tratamentului, apare hematurie macroscopică sau alte simptome, cum ar fi disurie sau urinare imperioasă.

Riscul de fracturi osoase

Deși până în prezent nu au fost raportate fracturi osoase în cazul utilizării leriglitazonei în studiile clinice, fracturile reprezintă un efect de clasă recunoscut al agoniștilor receptorilor gamma activați de proliferatori (PPAR γ) datorită efectelor asupra metabolismului osos. Pacienții cu risc crescut de fracturi trebuie monitorizați corespunzător.

Diabetul zaharat de tip I și de tip II

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu diabet zaharat de tip I sau II nu au fost stabilite. Leriglitazona nu trebuie utilizată la pacienții care urmează tratamente pentru scăderea glicemiei, din cauza riscului crescut de hipoglicemie. La pacienții diabetici, tiazolidindionele au fost asociate cu raportări de edem macular diabetic nou apărut sau agravat, adesea însoțit de scăderea acuității vizuale și edem periferic. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează tulburări de acuitate vizuală; trebuie luată în considerare o trimitere la un medic oftalmolog adecvat.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Sorbitol (E 420)

Acest medicament conține 8000 mg sorbitol în fiecare 100 ml, echivalent cu 80 mg/ml.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IFF) nu trebuie să ia/să li se administreze acest medicament.

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele administrate oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente administrate concomitent pe cale orală.

Sodiu

Acest medicament conține 2 mg de sodiu per ml, echivalent cu 0,10% din doza zilnică maximă recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) de 2 g de sodiu pentru un adult.

Benzoat de sodiu (E 211)

Acest medicament conține 100 mg benzoat de sodiu în fiecare 100 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care afectează leriglitazona

Până în prezent, nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase cu leriglitazonă.

Leriglitazona este metabolizată predominant de citocromul P450 (CYP2C8 și CYP3A4) și este un substrat al glicoproteinei P (P-gp) și al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Inhibitori ai CYP2C8 și CYP3A

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a leriglitazonei cu inhibitori puternici și moderați ai CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil) sau inhibitori puternici și moderați ai CYP3A (de ex., itraconazol, ketoconazol, claritromicină, ritonavir, verapamil). Trebuie acordată o atenție specială atunci când inhibitorii atât ai CYP2C8, cât și ai lui 3A4 sunt administrați simultan cu leriglitazona.

Inductorii CYP2C8 și CYP3A

Utilizarea concomitentă a leriglitazonei cu inductori CYP2C8 și/sau CYP3A (de exemplu, carbamazepină, rifampicină, fenitoină, fenobarbital) nu este recomandată.

Interacțiuni cu transportorul

Nu se așteaptă niciun efect asupra absorbției leriglitazonei atunci când este administrată concomitent cu inhibitori ai glicoproteinei P sau ai BCRP, deoarece biodisponibilitatea orală absolută este mare. Nu se așteaptă ca inhibitorii P-gp și BCRP să crească semnificativ nivelurile de leriglitazonă din creier.

Efectul leriglitazonei asupra altor medicamente

Interacțiuni cu transportorul

Potențialul de inhibare a BCRP la nivelul intestinului este necunoscut. Medicamentele administrate concomitent, care sunt substraturi ale acestor transportori (inclusiv, dar fără a se limita la, lapatinib, metotrexat, rosuvastatină, topotecan, sulfasalazină), pot crește concentrațiile plasmatice ale acestora și trebuie administrate cu precauție.

Interacțiuni cu medicamente care reduc nivelul glicemiei

Până în prezent, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase cu leriglitazonă în cazul medicamentelor antidiabetice. Leriglitazona crește sensibilitatea la insulină și, prin urmare, utilizarea concomitentă cu tratamente hipoglicemice (de exemplu, metformin, insulină, glicazidă, glimepiridă sau glibenclamidă) poate crește riscul de hipoglicemie.

Leriglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează medicamente hipoglicemice. Dacă utilizarea concomitentă este considerată inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipoglicemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este cazul.

Alăptarea

Nu este cazul.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date umane privind efectul leriglitazonei asupra fertilității. La șobolani, nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi; cu toate acestea, s-a observat un efect asupra fertilității la femele (embrioni vii în număr redus) (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nezglyal are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În urma administrării leriglitazonei, pot apărea creșterea lacrimației, precum și edeme/umflarea pleoapelor, care pot cauza tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al leriglitazonei se bazează pe studii clinice și pe experiența clinică suplimentară dobândită în cazul pacienților copii cu ALD.

La copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani), cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu leriglitazonă au fost creșterea în greutate, edemul pleoapelor, leucopenia și neutropenia (8,7% pentru fiecare) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța leriglitazonei la pacienții copii și adolescenți cu ALD a fost evaluată într-un studiu deschis de fază II MT-2-02, care a inclus 23 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani. Durata medie (DS) a tratamentului a fost de 76,2 (48,91) săptămâni, iar mediana a fost de 57,9 (Min, Max 5,4, 192,1) (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani) sunt enumerate în Tabelul 4. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de clasa de sisteme și organe MedDRA și de frecvență. În cadrul fiecărei clase de sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, conform următoarei convenții de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani)

Clasa de aparate și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie Număr anormal de leucocite diferențiale Raport internațional normalizat crescut Leucopenie Limfopenie Neutropenie Nivel crescut de protrombină	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție*	Creșterea în greutate Apetit crescut	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări cardiace	Valori crescute ale peptidului natriuretic cerebral de tip prohormon N-terminal	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Transpirații nocturne	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem*	Foarte frecvente

*Edemul include edemul periferic, umflarea feței și a pleoapelor

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemie

Anemia (inclusiv anemia și anemia feriprivă) a fost raportată în urma testelor de laborator la pacienții tratați cu leriglitazonă (4,3% la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani). La unii pacienți, rezultatele analizelor de laborator au fost compatibile cu modificări macrocitare (de exemplu, creșterea volumului corpuscular mediu sau scăderea concentrației medii de hemoglobină celulară). Majoritatea evenimentelor au fost raportate în primele 48 de săptămâni de la începerea tratamentului. Aceste evenimente au fost ușoare și asimptomatice.

Creșterea în greutate

Creșterea în greutate a fost raportată la 8,7% la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani). Majoritatea evenimentelor au fost raportate în primele 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului și au fost de severitate ușoară.

Edem și edem al pleoapelor

La pacienții tratați cu leriglitazonă (17,4% dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani) au fost raportate cazuri de edem (inclusiv edem și edem al pleoapelor). Majoritatea evenimentelor au fost raportate în primele 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului și au fost toate de severitate ușoară la copii.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea leriglitazonei la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului prin ECG, evaluarea glicemiei și a tensiunii arteriale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul alimentar și metabolism, Diverse produse pentru tractul alimentar și metabolism, Codul ATC: A16AX23

Mecanism de acțiune

Leriglitazona este un agonist selectiv al receptorilor gamma activați de proliferatorii de peroxizomi (PPAR γ). Leriglitazona scade neuroinflamația prin inhibarea semnalizării inflamatorii mediate de NF- κ B, a protejat neuronii și astrocitele și a redus activarea microgliei în modelele *in vitro* de cALD. De asemenea, a redus stresul oxidativ și a promovat funcția mitocondrială în tipurile de celule neuronale. Leriglitazona a redus aderența monocitelor la celulele endoteliale în modelele *in vitro* legate de bariera hematoencefalică. Într-un model *in vivo* de neuroinflamație relevantă pentru cALD, leriglitazona a cauzat o reducere dependentă de doză a simptomelor clinice. Efectele protectoare și restauratoare asupra mielinizării au fost demonstrate atât în modele *in vitro*, cât și *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea leriglitazonei la populația indicată a fost evaluată în cadrul unui studiu deschis la pacienți copii și adolescenți de sex masculin cu cALD (MT-2-02; N=23).

Studiul MT-2-02

Studiul MT-2-02 a fost un studiu în regim deschis la pacienți copii de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani cu cALD, pentru a evalua efectele leriglitazonei (13,7 mg/ml) asupra progresiei bolii înainte de HSCT. Leriglitazona a fost administrată o dată pe zi, prin administrare orală, dozele inițiale au fost definite în funcție de vârstă și greutate și apoi ajustate în funcție de rezultatele farmacocinetice

pentru a atinge expunerea țintă (170 µg h/ml). Tratamentul a fost continuat până în săptămâna 96, cu excepția cazului în care a fost întrerupt mai devreme din cauza HSCT. Un total de 23 de pacienți au fost înrolați, cu următoarea distribuție pe vârste: 7 pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani și 16 pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani; vârsta medie a celor 23 de pacienți era de 7,7 ani (AS 2,93); variabilele inițiale sunt prezentate în tabelele de mai jos. Pacienții au fost repartizați la momentul inițial într-una din două populații: cei cu leziuni cerebrale Gd negative (Populația 1 – gadolinu fără contrast [Gd negativ]; $n=9$) sau cei cu leziuni cerebrale Gd pozitive (Populația 2 – gadolinu cu contrast [Gd pozitiv]; $n=14$). La momentul inițial, Scorul funcției neurologice (NFS) a variat de la 0 la 1 în populația generală, iar MFD a fost 0 pentru întreaga populație.

Trei pacienți din Populația 2 au întrerupt studiul înainte de săptămâna 24 și, prin urmare, au fost excluși din setul evaluabil, deoarece nu au putut furniza datele minime necesare pentru a evalua stadiul de stopare a bolii. Prin urmare, setul evaluabil a cuprins 20 de pacienți, inclusiv 9 pacienți din Populația 1 și 11 pacienți din Populația 2.

În timpul studiului, dintre cei 23 de pacienți, 14 au fost supuși HSCT sau terapiei genice (GT) (Populația 1, $n=3$; Populația 2, $n=11$).

Evaluările eficacității au fost efectuate până în săptămâna 96 sau până la vizita anterioară HSCT, oricare dintre acestea a avut loc prima.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți cu oprire clinică și radiologică a bolii în săptămâna 96 sau la vizita anterioară HSCT, pe baza ratei de oprire a bolii de 10% în istoricul natural. Boala oprită clinic și radiologic („boala oprită”) a fost evaluată folosind criterii predefinite, definite ca fiind toate cele de mai jos:

- Modificare față de valoarea inițială a Scorului Funcției Neurologice (NFS) ≤ 5 puncte;
- Absența dizabilității funcționale majore (DMF);
- Nicio dovadă de progresie a leziunii la RMN, inclusiv:
 - Nicio conversie la leziuni cu substanță de contrast cu gadolinu (Gd+) în Populația 1 (scorul intensității gadoliniului (scorul GIS) = 0);
 - Dispariția leziunilor persistente cu Gd+ în Populația 2, definită ca o modificare a scorului GIS de la 1, 2 sau 3 la 0, unde leziunile persistente cu Gd+ sunt definite ca leziuni prezente pe ≥ 2 RMN-uri consecutive pe o perioadă de minimum 6 luni;
 - Nicio creștere semnificativă a leziunilor T2/FLAIR comparativ cu RMN-ul anterior la niciuna dintre populații, conform evaluării prin citire centrală.

Criteriile de evaluare secundare au inclus modificarea susținută față de valoarea inițială a NFS; modificarea față de valoarea inițială a scorului Loes și modificarea față de valoarea inițială a GIS.

La săptămâna 96 sau la vizita anterioară HSCT, dintre cei 20 de subiecți evaluabili, 7 (35%; Î 95%: 15,4, 100%) subiecți au îndeplinit definiția bolii stopate și s-a atins criteriul de evaluare principal. Detaliile privind criteriul principal de evaluare în săptămâna 96 și la vizita anterioară HSCT sunt prezentate în Tabelul 5 pentru cohorta din Populația 1.

Tabelul 5: Studiul MT-2-02. Rezultate criteriu principal de evaluare pentru cohorta din Populația 1

Obiectiv primar: (săptămâna 96 sau vizita dinaintea transplantului de celule stem hematopoietice)	n (%) (Set evaluabil, n=9)	Î 95%
Boală stopată	6 (66,7%)	29,9% - 100%
Componente care au oprit boala:		
1 - Modificare NFS ≤ 5	9 (100%)	66,4% - 100%
2 - Fără MFD	9 (100%)	66,4% - 100%
3 - Lipsa progresiei leziunii	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%

3a - Gd negativ (GIS=0)	6 (66,7%)	29,9% - 92,5%
3b - Absența unei creșteri semnificative	7 (77,8%)	40,0% - 97,2%

Schimbarea susținută față de momentul inițial a NFS a fost utilizată pentru a evalua 15 domenii ale funcției neurologice; 6 dintre aceste domenii evaluează cele mai grave simptome, rezumate ca MFD. În cadrul populației 1, mediana NFS a fost 0 în momentul inițial și a rămas 0 în săptămâna 96 și la vizita anterioară HSCT. Niciun pacient nu a prezentat o modificare a NFS mai mare de 1 punct în timpul studiului, inclusiv cei cu urmărire după 96 de săptămâni. Toți subiecții au rămas fără dizabilitate funcțională majoră (MFD) și niciun subiect nu a decedat în timpul tratamentului cu leriglitazonă, inclusiv cei cu o urmărire după 96 de săptămâni.

Modificarea scorului Loes față de momentul inițial a fost utilizată pentru a evalua creșterea încărcăturii lezionale în timp. În cadrul populației 1, mediana scorului Loes a fost 2,0 la momentul inițial. Acesta a rămas stabil la pacienții care au continuat tratamentul până la săptămâna 96 (schimbare mediană de la valoarea inițială 0), în timp ce la pacienții care au fost supuși HSCT, modificarea mediană față de momentul inițial a fost 2 la vizita anterioară HSCT.

Modificarea față de momentul inițial în GIS a fost utilizată pentru a evalua modificările creșterii nivelului de Gd. În Populația 1, 6 din 9 pacienți (66,7%) au rămas la GIS=0 în săptămâna 96. La trei pacienți care au progresat la leziuni evidențiate cu Gd, GIS a fost 1 la vizita anterioară HSCT.

Circumstanțe excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală la om, leriglitazona se absoarbe rapid, demonstrând o biodisponibilitate absolută de 91,1% după o singură doză de leriglitazonă 163,93 mg sub formă liberă (+ administrare intravenoasă a 91 µg de compus radiomarcant sub formă liberă). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 3 ore după administrare. Creșteri proporționale ale concentrației plasmatice au fost observate pentru doze de la 27,32 la 245,9 mg leriglitazonă sub formă liberă. Starea de echilibru se atinge după 4-5 zile de administrare. Dozarea repetată are ca rezultat un factor de acumulare de 1,7-1,8.

Distribuție

Leriglitazona se leagă de proteinele plasmatice umane într-un procent de 96,4%, iar raportul sânge/plasmă este de 0,6. Volumul de distribuție este de 35,3 l. Leriglitazona a fost detectată în lichidul cefalorahidian (LCR) al voluntarilor umani la 4 ore după administrarea dozei, în ziua a 8-a, la concentrații de 188 ng/ml și, respectiv, 332 ng/ml, după administrarea ultimei doze de 135 mg și, respectiv, 270 mg de clorhidrat de leriglitazonă. Aceasta corespunde aproximativ cu 2% din concentrația plasmatică totală de leriglitazonă. M3 traversează bariera hematoencefalică doar într-o măsură foarte limitată.

Metabolizare

Leriglitazona este metabolizată hepatic predominant prin intermediul CYP2C8 și CYP3A4.

M3 este principalul metabolit al leriglitazonei și se formează prin dehidrogenarea funcției alcoolice. La voluntarii umani, leriglitazona reprezintă 60 până la 65% din totalul substanțelor medicamentoase

(2-24 ore) din plasmă, iar metabolitul principal M3 reprezintă 30 până la 35%. Leriglitazona și M3 sunt substraturi ale glicoproteinei P și BCRP.

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 163,93 mg de leriglitazonă marcată cu [^{14}C], radioactivitatea este excretată în principal prin urină (77%) și într-o măsură mai limitată prin materiile fecale (24%). În urină, leriglitazona a fost excretată predominant sub formă de metaboliți oxidați și conjugați de glucuronide, cu doar urme neschimbate de leriglitazonă și metabolit activ M3. În fecale, leriglitazona a fost excretată în principal ca metabolit sulfatat.

După administrarea orală unică a 180 mg clorhidrat de leriglitazonă + administrarea intravenoasă a 100 μg clorhidrat de ^{14}C -leriglitazonă, estimarea excreției biliare în materiile fecale este de 21,3% pentru radioactivitatea totală și doar cantități mici sub formă de ^{14}C -leriglitazonă nemodificată sau ^{14}C -M3. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al leriglitazonei și M3 este de ~22 ore. Clearance-ul măsurat la om este de 0,976 l/h.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt disponibile date.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind farmacologia pentru siguranță și genotoxicitate.

Observațiile toxicologice după doze repetate la șoareci, șobolani și câini cărora li s-a administrat leriglitazonă timp de până la 3, 6 și respectiv 9 luni au fost tipice pentru o activare excesivă a PPAR γ . Anume, studiile au arătat o scădere a numărului de eritrocite (RBC), o creștere a greutateii inimii și o creștere a depunerii și infiltrației de grăsime. În plus, în studiul de toxicitate cronică efectuat la șobolani, s-a descoperit un sarcom malign subcutanat izolat la un mascul căruia i s-a administrat doza mare. La NOAEL din cadrul studiilor de toxicitate cronică la șobolan, expunerea sistemică combinată la leriglitazonă nelegată și metabolitul său M3 a fost similară cu cea așteptată la pacienți.

Carcinogeneză

Nu s-a constatat niciun potențial carcinogen în cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de 2 ani la cele două specii testate, șobolan și șoarece.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat pe șobolani Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) tratați cu leriglitazonă, nu s-au observat modificări neoplazice legate de tratament. La dozele maxime testate la copii, marjele de siguranță calculate au fost de 0,63 și 1,50 pentru persoane de sex masculin, respectiv feminin, pe baza expunerii combinate la leriglitazonă nelegată și M3.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șoareci CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) tratați cu leriglitazonă, nu s-au observat modificări neoplazice legate de tratament. La dozele maxime testate la copii, marjele de siguranță calculate au fost de 37,5 și 21,5 pentru persoane de sex masculin, respectiv feminin, pe baza expunerii combinate la leriglitazonă nelegată și M3.

Toxicitate reproductivă și de dezvoltare

Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale au fost efectuate la femele gestante de șobolan și iepure și au evidențiat o scădere a greutateii corporale fetale la dozele maxime testate (de 3,07 și, respectiv, 4,40 ori față de expunerea clinică țintă la copii, pe baza expunerii combinate la leriglitazonă nelegată și M3). Nu au existat efecte teratogene. La doza maximă testată, efectele adverse asupra fertilității feminine și a dezvoltării embrionare incipiente au fost embrioni vii în număr redus (10,8 embrioni comparativ cu 14,3 în populația de control) din cauza reducerii numărului mediu de corpora lutea și a unor creșteri ale gradului de pierdere pre- și post-implantare. Marjele de siguranță pentru aceste efecte au fost estimate la 2,7 ori expunerea clinică țintă la copii, pe baza expunerii sistemice combinate la leriglitazonă nelegată și metabolitul său M3. Nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculine și efecte mediate de sex masculin asupra dezvoltării embrionare incipiente la nicio doză evaluată.

Toxicitate juvenilă

Într-un studiu efectuat pe șobolani tineri, în care s-au administrat doze de la 22 la 91 de zile (echivalentul a 2 ani până la vârsta adultă la om), efectele toxicologice observate au fost similare cu cele la șobolanii adulți (NOAEL 25 mg/kg/zi, de 2,19 ori expunerea țintă la copii, pe baza expunerii sistemice combinate la leriglitazonă nelegată și metabolitul său M3), cu excepția unor efecte ușoare asupra densității minerale osoase. Nu există o marjă de siguranță pentru acest efect. Relevanța clinică nu poate fi exclusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E420)
Celuloză microcristalină (E 460)
Croscarmeloză sodică (E466)
Zaharină sodică (E954)
Benzoat de sodiu (E 211)
Citrat de sodiu (E331)
Acid citric monohidrat (E330)
Aromă de căpșuni
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere: până la 66 de zile la temperaturi sub 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul și seringă de dozare orală trebuie depozitate în ambalajul original pentru a fi ferite de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă chihlimbarie, clasa hidrolitică III, cu capacitate de 100 ml, cu capac alb din polietilenă, cu sistem de siguranță pentru copii, ambalat cu o seringă dozatoare orală din polietilenă de 12 ml, gradată la fiecare 0,5 ml.

Dimensiunea ambalajului este de un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

O seringă pentru administrare orală cu capacitatea de 12 ml este furnizată pentru măsurarea precisă a dozei prescrise. Se recomandă ca profesionistul din domeniul sănătății să instruiască pacientul sau îngrijitorul cu privire la modul de utilizare a seringii pentru administrare orală, pentru a se asigura că se administrează volumul corect.

Înainte de fiecare administrare, flaconul trebuie agitat bine timp de aproximativ 30 de secunde.

Flaconul trebuie așezat pe o suprafață orizontală, stabilă, iar capacul este îndepărtat. Seringa de dozare orală oferită în ambalaj trebuie introdusă în flacon și folosită pentru a extrage doza prescrisă. Conținutul seringii orale de dozare trebuie apoi administrat direct în gura pacientului.

După ce pacientul și-a administrat doza zilnică, flaconul trebuie închis, iar seringă pentru administrare orală trebuie spălată cu apă curată și uscată cu un prosop de hârtie. Flaconul și seringă dozatoare orală trebuie apoi păstrate în ambalajul original pentru a îl feri de lumină.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2060/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Delpharm Huningue SAS
26, Rue de la Chapelle 68330
Huningue
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială. (Vezi Anexa I, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cerințele pentru depunerea RPAS (Rapoarte periodice actualizate privind siguranța) pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (PASS): pentru a caracteriza mai departe incidența consecințelor grave ale retenției de lichide, inclusiv edemul și siguranța pe termen lung, inclusiv siguranța osoasă, ale leriqlitazonei la pacienți de	Rapoarte anuale (cu

sex masculin cu adrenoleucodistrofie (ALD) cu vârsta între 2 și 12 ani, cu leziuni neaccentuate cu Gadolinu (Gd) (adică negative pentru Gd) în imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) cerebrală, cu un Scor Funcțional Neurologic (NFS) de 0 sau 1, MAH trebuie să efectueze și să trimită rezultatele studiului MT-4-01.	reevaluare anuală)
Pentru a caracteriza mai departe eficacitatea leriglitazonei la pacienții de sex masculin cu adrenoleucodistrofie (ALD) cu vârste între 2 și 12 ani, cu leziuni care nu pot fi evidențiate cu gadolinu (Gd) (adică Gd negative) în imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM), cu un Scor Neurologic Funcțional (NFS) de 0 sau 1, MAH va efectua și trimite rezultatele unui studiu multinațional, multicentric, non-intervențional, pe baza datelor provenite dintr-un registru de pacienți, pentru a colecta date pe termen lung privind eficacitatea în condiții reale de utilizare a leriglitazonei conform protocolului convenit.	Anual (cu o reevaluare anuală)
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității leriglitazonei în tratamentul la pacienții de sex masculin cu Adrenoleucodistrofie (ALD) cu vârste între 2 și 12 ani cu leziuni care nu se evidențiază cu gadolinu (Gd) (adică negative la Gd) în imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM), cu un Scor Funcțional Neurologic (NFS) de 0 sau 1, MAH va furniza actualizări anuale privind orice informație nouă privind siguranța și eficacitatea leriglitazonei.	Anual (cu reevaluare anuală)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie orală
leriglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține leriglitazonă 13,7 mg (sub formă de clorhidrat).
Un flacon (100 ml) conține 1 370 mg de leriglitazonă (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, sorbitol (E420), sodiu și benzoat de sodiu (E211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
1 sticlă de 100 ml
1 seringă dozatoare orală de 12 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.
Agitați viguros timp de 30 de secunde înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere: până la 66 de zile la temperaturi sub 25 °C.

Data primei deschideri: ____ / ____ / ____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Minoryx Therapeutics SL
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2060/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nezglyal

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie orală
leriglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține leriglitazonă 13,7 mg (sub formă de clorhidrat).
Un flacon (100 ml) conține 1 370 mg de leriglitazonă (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, E211, E420 și sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală.
100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.
Agitați viguros timp de 30 de secunde înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere: până la 66 de zile la temperaturi sub 25 °C.
Data primei deschideri: ____/____/____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Minoryx Therapeutics SL
Av Ernest Lluch, 32, TCM3
08302 Mataró, Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2060/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nezglyal 13,7 mg/ml suspensie orală leriglitazonă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații de siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi sfârșitul punctului 4 pentru informații despre cum se raportează reacțiile adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să administrați acest medicament copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nezglyal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nezglyal
3. Cum să luați Nezglyal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nezglyal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nezglyal și pentru ce se utilizează

Nezglyal conține substanța activă leriglitazonă. Aceasta face parte dintr-un grup de medicamente cunoscute sub numele de agoniști ai receptorilor gamma activați de proliferatorii peroxizomilor (PPAR γ).

Nezglyal este un tratament pentru o boală cerebrală rară la băieți, numită adrenoleucodistrofie cerebrală (cALD).

Nezglyal este utilizat la băieți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani cu cALD, care au leziuni cerebrale ce nu prezintă nicio perturbare a barierei hematoencefalice, denumite leziuni „Gd negative” (acestea sunt zone care nu preiau substanța de contrast gadolinu și, prin urmare, nu se aprind la examinarea prin imagistică prin rezonanță magnetică (RMN)) și care au simptome clinice ușoare sau absente (ceea ce înseamnă un Scor Funcțional Neurologic (NFS) de 0 sau 1).

Adrenoleucodistrofia cerebrală (cALD) este o formă a unei boli ereditare numite adrenoleucodistrofie, în care substanțe grase cunoscute sub numele de „acizi grași cu catenă foarte lungă” se acumulează în țesuturile din întregul organism, în principal în creier, măduva spinării și glandele suprarenale (două glande situate deasupra rinichilor). În cALD, acumularea acestor substanțe în creier determină inflamație și distrugerea tecii protectoare (mielina) care izolează și ajută la transmiterea semnalelor de către celulele nervoase. Aceasta duce la apariția leziunilor cerebrale.

Persoanele cu ALD pot dezvolta cALD în copilărie. Persoanele pot dezvolta leziuni Gd negative, cu simptome clinice ușoare sau absente. Aceste leziuni pot evolua ulterior către o boală mai gravă, care poate pune viața în pericol.

Substanța activă din Nezglyal, leriglitazona, acționează prin legarea de și activarea unei ținte (receptor) din organism cunoscută sub numele de receptor PPAR γ . Receptorii PPAR γ au un rol în reglarea funcției mitocondriilor (structuri producătoare de energie din celule), a modului în care celulele răspund la stresul oxidativ (afectare cauzată de molecule toxice care conțin oxigen, cunoscute sub numele de radicali liberi) și a inflamației. Leriglitazona protejează celulele nervoase de afectarea cauzată de cALD prin reducerea inflamației, îmbunătățirea funcției mitocondriale și protecția împotriva afectării cauzate de radicalii liberi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nezglyal

Nu utilizați Nezglyal

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la leriglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă copilul dumneavoastră este alergic la un tip de medicament cunoscut sub numele de „tiazolidindione”, cum ar fi pioglitazona (utilizată pentru scăderea nivelului de zahăr din sânge la persoanele cu diabet zaharat de tip 2).
- dacă copilul dumneavoastră are sau a avut vreodată insuficiență cardiacă.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de a-i administra Nezglyal.

- Reacțiile adverse asociate tratamentului cu Nezglyal au fost raportate mai frecvent în primele șase luni de tratament. În special, reacții adverse de creștere în greutate și retenție de apă care duc la edem, cu semne precum umflarea picioarelor, labelor piciorului sau gleznelor. Medicul copilului dumneavoastră va monitoriza acest lucru, iar tratamentul cu Nezglyal poate fi întrerupt dacă apar simptome severe de edem sau insuficiență cardiacă.
- Unii pacienți care prezintă retenție de apă pot dezvolta insuficiență cardiacă. Informați medicul copilului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă copilul dumneavoastră prezintă semne de insuficiență cardiacă, precum dificultăți de respirație neobișnuite, umflare crescută a picioarelor, labelor piciorului sau gleznelor în ciuda măsurilor luate de medic, disconfort sau umflare a abdomenului, dificultăți de somn cu dificultăți de respirație în poziție culcat în pat, dureri în piept sau palpitații, tuse uscată și seacă frecventă.
- Tratamentul cu Nezglyal trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte ca începerea de către copilul dumneavoastră a medicamentelor de condiționare utilizate în transplantul de celule stem hematopoietice, o procedură prin care măduva osoasă a pacientului este golită de celule și înlocuită cu celule stem pentru a forma măduvă osoasă nouă.
- Dacă copilul dumneavoastră are funcție hepatică afectată, medicul acestuia va evalua cu atenție dacă acest medicament este potrivit pentru el și este posibil să dorească să îl monitorizeze atent.
- Informați medicul copilului dumneavoastră imediat dacă observați sânge în urina copilului dumneavoastră sau dacă acesta are dureri sau dificultăți la urinare în timpul tratamentului. Înainte de a administra copilului dumneavoastră Nezglyal, i se va recolta o probă de sânge pentru a i se verifica funcția hepatică. Această verificare poate fi repetată la intervale regulate. Informați imediat medicul copilului dumneavoastră dacă acesta prezintă simptome de boală hepatică, cum ar fi greață inexplicabilă, vărsături sau dureri abdominale, pierdere în greutate, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii (icter).
- Dacă copilul dumneavoastră are osteoporoză sau este expus riscului de fracturi osoase, discutați cu medicul acestuia. Medicamentele din aceeași clasă au fost asociate cu un risc crescut de fracturi osoase. Nu se cunoaște dacă Nezglyal poate afecta dezvoltarea sau rezistența oaselor la copii. Medicul va monitoriza creșterea și sănătatea oaselor copilului dumneavoastră în timpul tratamentului.
- Nezglyal nu trebuie utilizat împreună cu niciun medicament care scade glicemia, deoarece acest lucru poate crește riscul de scădere a zahărului din sânge (hipoglicemie). Dacă copilul dumneavoastră are diabet zaharat de tip 1 sau 2 și ia orice medicament

- antidiabetic, medicul copilului dumneavoastră va evalua cu atenție dacă acest medicament este potrivit pentru el și este posibil să dorească să îl monitorizeze atent.
- Dacă copilul dumneavoastră are un tip special de boală oculară numită edem macular (umflarea părții din spate a ochiului), medicul acestuia îl poate îndruma către un examen oftalmologic și poate decide dacă tratamentul trebuie continuat.

Copii sub vârsta de 2 ani

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor sub vârsta de 2 ani, deoarece nu a fost testat la această grupă de vârstă.

Nezglyal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă acesta ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse ale Nezglyal:

- gemfibrozil (utilizat pentru tratarea nivelului ridicat de colesterol)
- itraconazol (utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice)
- claritromicină (utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
- metformin (utilizat pentru tratarea diabetului zaharat) sau alte medicamente care scad glicemia, cum ar fi insulina, gliclazida, glimepirida sau glibenclamida

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Nezglyal:

- carbamazepină (utilizată pentru tratarea anumitor tipuri de convulsii la persoanele cu epilepsie, a durerii în nevralgia de trigemen sau a maniei în tulburarea bipolară)
- rifampicină (utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene, inclusiv tuberculoza)
- fenitoină (utilizată pentru tratarea epilepsiei)
- fenobarbital (utilizat pentru tratarea epilepsiei)

Următoarele medicamente pot necesita monitorizare specială atunci când sunt luate împreună cu Nezglyal:

- rosuvastatină (utilizată pentru tratarea nivelului ridicat de colesterol)
- metotrexat (utilizat pentru tratarea anumitor boli inflamatorii și a unor tipuri de cancer)
- sulfasalazină (utilizată pentru tratarea bolii inflamatorii intestinale)

Medicul copilului dumneavoastră va decide dacă aceste medicamente pot fi luate împreună și îl poate monitoriza mai atent.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta și de a folosi utilaje. Dacă copilul dumneavoastră prezintă reacții adverse care îi afectează vederea, acesta nu trebuie să conducă vehicule, să meargă cu bicicleta sau să folosească utilaje până când vederea sa nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Nezglyal conține sorbitol, sodiu și benzoat de sodiu

Acest medicament conține 8000 mg sorbitol în fiecare 100 ml, echivalent cu 80 mg/ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a spus că acesta are intoleranță la anumite zaharuri sau dacă a fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul acestuia înainte ca acesta să ia sau să primească acest medicament.

Acest medicament conține 200 mg sodiu (componenta principală a sării de masă/de gătit) în fiecare 100 ml, echivalent cu 2 mg/ml. Aceasta este echivalentă cu 0,10% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 100 mg benzoat de sodiu în fiecare 100 ml, echivalent cu 1 mg/ml.

3. Cum să luați Nezglyal

Administrați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul copilului dumneavoastră. Consultați-vă medicul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul bolilor care cauzează oprirea funcționării corecte a celulelor nervoase.

Nezglyal este disponibil sub formă de suspensie care se administrează oral, o dată pe zi.

Doza zilnică recomandată va fi calculată de către medicul copilului dumneavoastră în funcție de vârsta, greutatea și înălțimea copilului. Copilul dumneavoastră va trebui să participe la consultații regulate cu medicul său pentru a vă asigura că i se administrează în continuare doza corectă pe măsură ce crește.

Administrați Nezglyal copilului dumneavoastră la aceeași oră în fiecare zi, de preferință după micul dejun.

Medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul vă va arăta cum să măsurați doza corectă. Folosiți seringă dozatoare furnizată împreună cu Nezglyal pentru a măsura doza zilnică a copilului dumneavoastră.

Instrucțiuni de utilizare

- Agitați întotdeauna bine flaconul timp de aproximativ 30 de secunde înainte de fiecare doză.
- Așezați flaconul pe o suprafață orizontală și stabilă și scoateți capacul.
- Introduceți seringă dozatoare orală furnizată în cutie în flacon și extrageți doza zilnică recomandată.
- Goliți conținutul seringii dozatoare orale în gura copilului dumneavoastră și asigurați-vă că acesta înghite doza.
- După ce ați administrat copilului dumneavoastră doza, închideți flaconul. Spălați seringă dozatoare orală cu apă curată și uscați-o cu un prosop de hârtie. Puneți flaconul și seringă dozatoare înapoi în ambalajul original pentru a le proteja de lumină.

Dacă administrați copilului dumneavoastră mai mult Nezglyal decât trebuie

Dacă ați administrat accidental copilului dumneavoastră prea mult medicament sau dacă o alta persoană sau un alt copil ia medicamentul, adresați-vă imediat unui medic sau farmacist și luați acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să administrați copilului dumneavoastră Nezglyal

Dacă copilul dumneavoastră sare o doză, continuați cu următoarea doză ca de obicei. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă copilul dumneavoastră încetează să ia Nezglyal

Nezglyal trebuie administrat zilnic pentru a acționa corect. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de a opri acest tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse sunt mai frecvente la începutul tratamentului și pot necesita monitorizare din partea medicului copilului dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la copii tratați cu Nezglyal:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Umflare cauzată de retenția de lichide, inclusiv umflarea părții inferioare a picioarelor, feței și/sau pleoapelor copilului dumneavoastră (edem)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Modificări ale analizelor de sânge, cum ar fi:
 - Număr scăzut de globule roșii (anemie)
 - Raport neobișnuit între diferite tipuri de globule albe
 - Sângele se coagulează mai lent (valoare crescută a raportului internațional normalizat – INR)
 - Niveluri scăzute de globule albe (leucopenie)
 - Niveluri scăzute de limfocite, un tip de globulă albă (limfopenie)
 - Niveluri scăzute de neutrofile, un tip de globulă albă (neutropenie)
 - Niveluri crescute de protrombină (o proteină necesară pentru coagularea sângelui)
 - Niveluri crescute ale unui marker de testare pentru afecțiuni cardiace (peptida natriuretică cerebrală de tip prohormon N-terminal)
- Apetit crescut
- Creștere în greutate
- Cefalee
- Transpirații nocturne

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau chirurgului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.^{*} Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nezglyal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

După prima deschidere: a se utiliza până la 66 de zile sub 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care copilul dumneavoastră nu le mai folosește. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nezglyal

Substanța activă este leriglitzona (sub formă de clorhidrat).

Fiecare ml de suspensie orală conține leriglitazonă 13,7 mg (sub formă de clorhidrat).
Un flacon (100 ml) conține leriglitazonă 1 370 mg (sub formă de clorhidrat).

Celelalte ingrediente sunt sorbitol (E420), celuloză microcristalină (E460i) și carmeloză sodică (E466), zaharină sodică (E954), benzoat de sodiu (E211), citrat de sodiu (E331), acid citric monohidrat (E330), aromă de căpșuni și apă purificată (vezi și pct. 2 „Nezglyal conține sorbitol, sodiu și benzoat de sodiu”).

Cum arată Nezglyal și conținutul ambalajului

Nezglyal este o suspensie orală omogenă, albă.

Flacon din sticlă chihlimbarie, clasa hidrolitică III, cu capacitate de 100 ml, cu capac alb din polietilenă, cu sistem de siguranță pentru copii, ambalat cu o seringă dozatoare orală din polietilenă de 12 ml, gradată la fiecare 0,5 ml.

Dimensiunea ambalajului este de un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Delpharm Huningue SAS
26, Rue de la Chapelle 68330
Huningue
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.: +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 BV
Tel.: +31 70 208 5211

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

Franța

Neuraxpharm France
Tel: +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
Simi: +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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri web despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.