

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Nezglyal 13,7 mg/ml perorálna suspenzia

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 13,7 mg leriglitazónu vo forme chloridu.  
Jedna fľaša (100 ml) obsahuje 1 370 mg leriglitazónu (vo forme chloridu).

### Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 80 mg sorbitolu (E 420).  
Každý ml obsahuje 2 mg sodíka.  
Každý ml obsahuje 1 mg benzoanu sodného (E 211).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela, homogénna suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Nezglyal je indikovaný na liečbu mozgovej adrenoleukodystrofie (*Cerebral Adrenoleukodystrophy*, cALD) u chlapcov s adrenoleukodystrofiou (*adrenoleukodystrophy*, ALD) vo veku od 2 do 12 rokov bez lézií zvýraznených gadolíniom (Gd) (t. j. Gd negatívnych) na magnetickej rezonancii (MR) mozgu s neurologickým funkčným skóre (NFS) 0 alebo 1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Nezglyal musí byť iniciovaná a monitorovaná lekárom so skúsenosťami s liečbou neurodegeneratívnych ochorení.

#### Dávkovanie

Nezglyal sa podáva raz denne. Odporúčané dávky sú založené na výške a telesnej hmotnosti, ako je uvedené nižšie v tabuľke 1 (deti vo veku 2 až 5 rokov) a tabuľke 2 (deti vo veku 6 až 12 rokov).

**Tabuľka 1: Odporúčané dávky v ml pre deti vo veku 2 až 5 rokov**

|            | Váha (kg) |         |         |         |         |         |         |
|------------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Výška (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     |

**Tabuľka 2: Odporúčané dávky v ml pre deti vo veku 6 až 12 rokov**

|            | Váha (kg) |         |         |         |         |         |          |
|------------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Výška (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      |

*Úpravy dávky u detí*

U pediatrických pacientov sa každých 6 mesiacov odporúča kontrola rastu z dôvodu úpravy dávky, pričom sa sleduje výška a hmotnosť.

*Úpravy dávky pri zmenách funkcie pečene*

Pred začatím liečby a počas nej musia byť pacienti sledovaní na zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, pričom dávka sa má upraviť podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 3. U pacientov je potrebné vykonať príslušné vyšetrenia funkcie pečene pred začatím liečby a počas liečby ich pravidelne monitorovať (pozri časť 4.4).

**Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky Nezglyalu**

| Nežiaduca reakcia                              | Závažnosť                                                                                                                                                                      | Odporúčané úpravy dávky                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zvýšené pečeňové enzýmy (pozri časť 4.4 a 4.8) | Alanínaminotransferáza (ALT) > 3,0-násobok hornej hranice normálu (ULN) potvrdená v 2 meraniach. Druhé meranie je potrebné vykonať do 3 až 5 dní od prvého zvýšeného výsledku. | Liečbu je potrebné prerušiť pri prvom zistení výrazného zvýšenia, a to až do normalizácie.<br>Po normalizácii zvážte obnovenie liečby a pokračujúce monitorovanie pečeňových enzýmov.<br>Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov, liečbu je potrebné zopakovať podľa vyššie uvedeného postupu. |

*Vynechaná dávka*

Ak sa dávka vynechá, pacientom je potrebné odporučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku a aby užili ďalšiu dávku podľa predpisu.

## Osobitné populácie

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje, bezpečnosť a účinnosť tohto lieku neboli u týchto pacientov stanovené. Použitie u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (skupiny A, B alebo C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje. Vylučovanie obličkami zohráva v klírense nezmeneného leriglitazónu malú úlohu a klinicky významná akumulácia leriglitazónu alebo aktívneho metabolitu M3 u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek je nepravdepodobná. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) = 60 – 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania.

Použitie u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) sa však neodporúča.

## Pediatrická populácia (deti mladšie ako 2 roky)

Bezpečnosť a účinnosť lieku Nezglyal u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Suspensia sa podáva raz denne, najlepšie po raňajkách, vždy v rovnakom čase. Pred každou dávkou je potrebné fľašu dobre pretrepať po dobu približne 30 sekúnd.

Suspenziu je potrebné podávať pomocou priloženej odmernej perorálnej striekačky na odmeranie príslušného objemu suspenzie, ktorý zodpovedá predpísanej dávke pre pacienta.

Ďalšie pokyny na zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na tiazolidindióny.

Srdcové zlyhanie alebo zlyhanie srdca v anamnéze (NYHA štádia I až IV) (pozri časť 4.4).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Edém/zadržiavanie tekutín a zlyhanie srdca

Edémy sa u detí pozorovali veľmi často (pozri časť 4.8). U detí sa typicky vyskytoval edém tváre alebo periorbitálny edém.

Edém sa môže objaviť do 4 týždňov od liečby, pričom u väčšiny pacientov sa prejaví do 24 týždňov. Diuretiká sa na liečbu edémov neodporúčajú, pretože môžu dekompenzovať elektrolytovú rovnováhu u pacientov, ktorí dostávajú kortikosteroidnú hormonálnu substitučnú liečbu na liečbu adrenálnej insuficiencie spojennej s ALD.

Edém sa nestabilizuje ani neustúpi znížením dávky. V prípade pretrvávajúceho alebo závažného edému sa môže zväziť ukončenie liečby, ak edém nie je tolerovaný. Pacientov je potrebné informovať, aby očakávali periférny edém alebo edém tváre.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití leriglitazónu u pacientov so zlyhaním srdca alebo s anamnézou srdcových ochorení a u pacientov s rizikovými faktormi zlyhania srdca (pozri časť 5.1). Použitie leriglitazónu u pacientov so zlyhaním srdca alebo s anamnézou srdcových ochorení je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacientov je potrebné sledovať na prejavy a príznaky retencie tekutín (po začatí liečby sa odporúča stanovenie jugulárneho venózneho tlaku a vyšetrenie na hepatomegáliu) a zlyhania srdca (NYHA štádia I až IV) alebo zvýšenia hmotnosti súvisiaceho s retenciou tekutín; najmä u pacientov s rizikovými faktormi zlyhania srdca (NYHA štádia I až IV), napr. hypertenziou, koronárnym ochorením, ochorením chlopní, rodinnou anamnézou (pozri časť 4.8). Podávanie leriglitazónu je potrebné ukončiť, ak dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu stavu srdca.

#### Pacienti podstupujúci HSCT (transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek)

Liečba leriglitazónom sa musí ukončiť najmenej päť dní pred začatím HSCT procedúr, čo je definované ako deň prvého podania myeloablatívnej kondicionačnej liečby. Čas ukončenia liečby musí potvrdiť ošetrojúci lekár na základe plánovaného kondicionačného režimu.

#### Monitorovanie funkcie pečene

Pred začatím liečby je potrebné u všetkých pacientov skontrolovať pečeňové enzýmy. Liečba sa nemá začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza (AST) alebo ALT > 2-násobok ULN), celkovým bilirubínom > 1,5-násobok ULN (pokiaľ nie je spôsobený Gilbertovým syndrómom) alebo s iným dôkazom ochorenia pečene.

Po začatí liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov; štvrtročne počas prvých 6 mesiacov a následne každých 6 mesiacov. Ak sa hladiny ALT počas liečby zvýšia na trojnásobok hornej hranice normálu, je potrebné znova prehodnotiť hladiny pečeňových enzýmov 3 až 5 dní po prvom zvýšenom výsledku. Ak hladiny ALT zostanú > 3-násobok hornej hranice normálu, liečbu je potrebné prerušiť. Liečba sa môže obnoviť po normalizácii s pokračujúcim monitorovaním pečeňových enzýmov (pozri časť 4.2).

#### Zvýšenie hmotnosti

Počas liečby leriglitazónom sa u pediatrických pacientov veľmi často vyskytuje nárast hmotnosti (pozri časť 4.8).

#### Dlhodobá bezpečnosť u pediatrickej populácie

Skúsenosti s použitím leriglitazónu u pediatrických pacientov sú obmedzené. Dlhodobé údaje o bezpečnosti u tejto populácie nie sú k dispozícii. Potenciálny vplyv leriglitazónu na minerálnu hustotu kostí a rast u pediatrických pacientov nie je známy. Pri liečbe pediatrických pacientov je potrebné zvážiť vhodné klinické monitorovanie.

#### Rakovina močového mechúra

Pre pioglitazón pri liečbe diabetu 2. typu bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny močového mechúra. V súvislosti s leriglitazónom neboli hlásené žiadne zhubné nádory močového mechúra, avšak údaje o dlhodobej bezpečnosti sú obmedzené.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa počas liečby objaví makroskopická hematúria alebo iné príznaky, ako je dyzúria alebo nutkanie na močenie.

#### Riziko zlomenín kostí

Hoci zlomeniny kostí neboli doteraz v klinických skúšaniach s leriglitzónom hlásené, zlomeniny sú známym účinkom triedy agonistov peroxizómového proliferátorom aktivovaného receptora gama (PPAR $\gamma$ ) v dôsledku účinkov na metabolizmus kostí. Pacienti so zvýšeným rizikom zlomenín majú byť primerane sledovaní.

#### Diabetes mellitus I. a II. typu

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s diabetom mellitus I. alebo II. typu neboli stanovené. Kvôli zvýšenému riziku hypoglykémie sa leriglitzón nemá používať u pacientov užívajúcich lieky znižujúce hladinu glukózy v krvi. U diabetických pacientov boli tiazolidíndióny spojené s hláseniami o novovzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme, často sprevádzanom zníženou zrakovou ostrosťou a periférnym edémom. Zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí možnosti makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy zrakovej ostrosti; je potrebné zvážiť odoslanie k oftalmológovi.

#### Pomocné látky so známym účinkom

##### *Sorbitol (E 420)*

Tento liek obsahuje 8 000 mg sorbitolu v každých 100 ml, čo zodpovedá 80 mg/ml.

Pacienti s dedičnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užívať/dostávať tento liek.

Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje 2 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,10 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

##### *Benzoan sodný (E 211)*

Tento liek obsahuje 100 mg benzoanu sodného v každých 100 ml, čo zodpovedá 1 mg/ml.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie ovplyvňujúce leriglitzón

Doteraz neboli ukončené žiadne interakčné štúdie s leriglitzónom.

Leriglitzón sa metabolizuje prevažne cytochrómom P450 (CYP2C8 a CYP3A4) a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP).

##### *Inhibitory CYP2C8 a CYP3A*

Súbežné užívanie leriglitzónu so silnými a miernymi inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozil) a silnými a miernymi inhibítormi CYP3A (napr. itrakonazol, ketokonazol, klaritromycín, ritonavír, verapamil) sa neodporúča. Osobitnú opatrnosť je potrebné venovať v prípade súbežného podávania inhibítorov CYP2C8 aj CYP3A4 spolu s leriglitzónom.

##### *Induktory CYP2C8 a CYP3A*

Súbežné užívanie leriglitzónu s induktormi CYP2C8 a/alebo CYP3A (napr. karbamazepín, rifampicín, fenytoín, fenobarbitál) sa neodporúča.

##### *Interakcia s transportérmi*

Neočakáva sa žiadny vplyv na absorpciu leriglitzónu pri súbežnom podávaní s inhibítormi P-gp alebo BCRP, pretože absolútna perorálna biologická dostupnosť je vysoká. Neočakáva sa, že inhibítory P-gp a BCRP významne zvýšia hladiny leriglitzónu v mozgu.

## Účinok leriglitzónu na iné lieky

### *Interakcia s transportérmi*

Potenciál inhibície BCRP na úrovni čreva nie je známy. Súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi týchto transportérov (vrátane, ale nie výlučne, lapatinibu, metotrexátu, rosuvastatínu, topotekanu, sulfasalazinu), môžu zvýšiť ich plazmatické koncentrácie a je potrebné ich užívať s opatrnosťou.

### *Interakcia s liekmi znižujúcimi hladinu glukózy*

Doteraz neboli ukončené žiadne interakčné štúdie s antidiabetikami s leriglitzónom. Leriglitzón zvyšuje citlivosť na inzulín, a preto súbežné užívanie s liečbou znižujúcou hladinu glukózy v krvi (napr. metformín, inzulín, gliklazid, glimepirid alebo glibenklamid) môže zvýšiť riziko hypoglykémie.

Leriglitzón sa nemá používať u pacientov užívajúcich lieky znižujúce hladinu glukózy v krvi. Ak sa súbežné užívanie považuje za nevyhnutné, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov hypoglykémie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nevzťahuje sa.

### Dojčenie

Nevzťahuje sa

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku leriglitzónu na fertilitu u ľudí. U potkanov sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu samcov, avšak bol zaznamenaný vplyv na fertilitu samíc (znížený počet živých embryí) (pozri časť 5.3)

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nezglyal má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní leriglitzónu sa môže vyskytnúť zvýšené slzenie a edém/opuch očného viečka, ktoré môžu spôsobiť poruchy zraku (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil leriglitzónu vychádza z klinických štúdií a z dodatočných klinických skúseností u pediatrických pacientov s ALD.

U detí (vo veku 2 až 12 rokov) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby leriglitzónom zvýšenie telesnej hmotnosti (8,7 %), opuch očných viečok (8,7 %), leukopénia (8,7 %) a neutropénia (8,7 %) (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť leriglitzónu u pediatrických pacientov s ALD bola hodnotená v otvorenom klinickom skúšaní fázy II MT-2-02 s 23 pacientmi vo veku od 2 do 12 rokov. Priemerná (SD) dĺžka liečby bola 76,2 (48,91) týždňov a medián bol 57,9 (Min, Max 5,4; 192,1) (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie u detí (vo veku 2 až 12 rokov) sú uvedené v tabuľke 4. Nežiaduce reakcie sú

klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené podľa frekvencie na základe nasledujúcej konvencie frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>          | <b>Nežiaduca reakcia</b>                                                                                                                                                        | <b>Frekvencia</b> |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému        | Anémia<br>Abnormálny diferenciálny počet bielych krviniek<br>Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer<br>Leukopénia<br>Lymfopénia<br>Neutropénia<br>Zvýšená hladina protrombínu | Časté             |
| Poruchy metabolizmu a výživy               | Zvýšená hmotnosť<br>Zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                       | Časté             |
| Poruchy nervového systému                  | Bolesť hlavy                                                                                                                                                                    | Časté             |
| Poruchy srdca                              | Zvýšený N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu                                                                                                                | Časté             |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva          | Nočné potenice                                                                                                                                                                  | Časté             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Edém*                                                                                                                                                                           | Veľmi časté       |

\*Edém zahŕňa periférny edém, opuch tváre a edém viečok

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Anémia*

U pacientov liečených leriglitazónom bola hlásená anémia (vrátane anémie a anémie z nedostatku železa) na základe laboratórnych testov (4,3 % u detí (vo veku 2 až 12 rokov)). U niektorých pacientov boli laboratórne nálezy v súlade s makrocytárnymi zmenami (napr. zvýšený priemerný korpuskulárny objem alebo znížená priemerná koncentrácia hemoglobínu v bunkách). Väčšina udalostí bola hlásená počas prvých 48 týždňov od začiatku liečby. Tieto udalosti boli mierne a asymptomatické.

##### *Zvýšenie hmotnosti*

Zvýšenie hmotnosti bolo hlásené u 8,7 % detí (vo veku 2 až 12 rokov). Väčšina prípadov bola zaznamenaná počas prvých 24 týždňov od začiatku liečby a mala miernu závažnosť.

##### *Edém a edém očných viečok*

Edém (vrátane edému a edému očných viečok) bol hlásený u pacientov liečených leriglitazónom (u 17,4 % detí vo veku 2 až 12 rokov). Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná počas prvých 24 týždňov od začiatku liečby a všetky mali u pediatrických pacientov miernu závažnosť.

#### Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití leriglitazónu u pacientov mladších ako 2 roky.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili všetky podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta pomocou EKG, meraní glukózy a krvného tlaku.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX23

##### Mechanizmus účinku

Leriglitzón je selektívny agonista peroxizómových proliferátormi aktivovaných receptorov gama (PPAR $\gamma$ ). Leriglitzón zmierňuje neurozápal prostredníctvom inhibície zápalovej signalizácie sprostredkovej NF- $\kappa$ B, chráni neuróny a astrocyty a znižuje aktiváciu mikroglií v *in vitro* modeloch cALD. Znížil tiež oxidačný stres a podporil mitochondriálnu funkciu v typoch nervových buniek. Leriglitzón znížil adhéziu monocytov k endotelovým bunkám v *in vitro* modeloch súvisiacich s hematoencefalickou bariérou. V *in vivo* modeli neurozápalu relevantného pre cALD leriglitzón spôsobil na dávke závislé zníženie klinických symptómov. Ochranné a regeneračné účinky na myelináciu boli preukázané v modeloch *in vitro* aj *in vivo*.

##### Klinická účinnosť

Účinnosť leriglitzónu u indikovanej populácii bola hodnotená v otvorenom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov mužského pohlavia s cALD (MT-2-02; N=23).

##### Klinické skúšanie MT-2-02

Klinické skúšanie MT-2-02 bolo otvorené klinické skúšanie u pediatrických pacientov mužského pohlavia vo veku od 2 do 12 rokov s cALD, ktorá hodnotila účinky leriglitzónu (13,7 mg/ml) na progresiu ochorenia pred HSCT. Leriglitzón sa podával jedenkrát denne perorálne, počiatkové dávky boli definované na základe veku a hmotnosti a potom upravené podľa farmakokinetických výsledkov, aby sa dosiahla cieľová expozícia (170  $\mu$ g·h/ml). Liečba pokračovala až do 96. týždňa, pokiaľ nebola ukončená skôr kvôli HSCT. Celkovo bolo zaradených 23 pacientov s nasledujúcim vekovým rozdelením: 7 pacientov vo veku 2 – 5 rokov a 16 pacientov vo veku 6 – 12 rokov; priemerný vek 23 pacientov bol 7,7 rokov (SD 2,93); východiskové premenné sú uvedené v tabuľkách nižšie. Pacienti boli na začiatku zaradení do jednej z dvoch populácií: pacienti s Gd negatívnymi mozgovými léziami (populácia 1 – gadolínium nezvýrazňuje sa [Gd negatívne];  $n = 9$ ) alebo pacienti s Gd pozitívnymi mozgovými léziami (populácia 2 – gadolínium zvýrazňuje sa [Gd pozitívne];  $n = 14$ ). Pri východiskovom stave sa skóre neurologickej funkcie (NFS) v celkovej populácii pohybovalo od 0 do 1 a MFD bolo 0 pre celú populáciu.

Traja pacienti z populácie 2 ukončili klinické skúšanie pred 24. týždňom a preto boli vylúčení z hodnotiteľného súboru, pretože nedokázali poskytnúť minimálne požadované údaje na posúdenie zastaveného ochorenia. V dôsledku toho hodnotiteľná skupina pozostávala z 20 pacientov, vrátane 9 pacientov z populácie 1 a 11 pacientov z populácie 2.

Počas klinického skúšania z 23 pacientov 14 podstúpilo HSCT alebo génovú terapiu (GT) (populácia 1,  $n=3$ ; populácia 2,  $n=11$ ).

Hodnotenia účinnosti sa vykonávali do 96. týždňa alebo do návštevy pred HSCT, podľa toho, čo nastalo skôr.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s klinicky a rádiologicky zastaveným ochorením v 96. týždni alebo pri návšteve pred HSCT na základe 10 % miery zastavenia ochorenia v prirodzenom priebehu. Klinicky a rádiologicky zastavené ochorenie („zastavené ochorenie“) bolo hodnotené pomocou vopred špecifikovaných kritérií, definovaných ako všetky nasledujúce:

- Zmena skóre neurologických funkcií (NFS) v porovnaní s východiskovým stavom  $\leq 5$  bodov;
- Absencia závažného funkčného postihnutia (MFD);
- Bez známk progresie lézií na vyšetrení MRI, vrátane :
  - Bez konverzie na gadolínium sa zvyrazňujúce lézie (Gd+) v populácii 1 (skóre intenzity gadolína (GIS) = 0);
  - Zmiznutie pretrvávajúcich Gd+ lézií v populácii 2, definované ako zmena skóre GIS z 1, 2 alebo 3 na 0, kde pretrvávajúce Gd+ lézie sú definované ako lézie prítomné na  $\geq 2$  po sebe nasledujúcich MR snímkach v priebehu minimálne 6 mesiacov;
  - Žiadny významný rast T2/FLAIR lézií v porovnaní s predchádzajúcim MR vyšetrením v žiadnej z populácií, ako bolo zistené centrálnym meraním.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvalú zmenu v porovnaní s východiskovým stavom NFS; zmenu v porovnaní s východiskovým stavom Loesovho skóre; zmenu v porovnaní s východiskovým stavom GIS.

V 96. týždni alebo pri návšteve pred HSCT z 20 hodnotiteľných subjektov spĺňalo definíciu zastaveného ochorenia 7 (35 %; 95 % IS: 15,4; 100 %). Podrobnosti o primárnom koncovom ukazovateli v 96. týždni a pri návšteve pred HSCT sú zhrnuté v tabuľke 5 pre kohortu populácia 1.

**Tabuľka 5: Klinické skúšanie MT-2-02. Výsledky primárneho koncového ukazovateľa pre kohortu populácie 1**

| <b>Primárny koncový ukazovateľ<br/>(96. týždeň alebo návšteva pred HSCT)</b> | <b>n (%)<br/>(Hodnotiteľný súbor, n=9)</b> | <b>95 % IS</b>        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Zastavené ochorenie</b>                                                   | <b>6 (66,7 %)</b>                          | <b>29,9 % – 100 %</b> |
| Zložky zastaveného ochorenia:                                                |                                            |                       |
| 1 - Zmena NFS $\leq 5$                                                       | 9 (100 %)                                  | 66,4 % – 100 %        |
| 2 – Bez MFD                                                                  | 9 (100 %)                                  | 66,4 % – 100 %        |
| 3 - Bez progresie lézií                                                      | 6 (66,7 %)                                 | 29,9 % – 92,5 %       |
| 3a - Gd negatívne                                                            | 6 (66,7 %)                                 | 29,9 % – 92,5 %       |
| 3b - Absencia významného rastu                                               | 7 (77,8 %)                                 | 40,0 % – 97,2 %       |

Na vyhodnotenie 15 oblastí neurologických funkcií sa použila pretrvávajúca zmena NFS v porovnaní s východiskovým stavom. 6 z týchto oblastí hodnotí najzávažnejšie symptómy, zhrnuté ako MFD. V populácii 1 bola mediánová hodnota NFS na začiatku klinického skúšania 0 a zostala na úrovni 0 v 96. týždni aj pri návšteve pred HSCT. U žiadneho pacienta nedošlo počas klinického skúšania k zmene hodnoty NFS o viac ako 1 bod, vrátane pacientov sledovaných dlhšie ako 96 týždňov. Všetci účastníci zostali bez MFD a počas liečby leriglitazónom nezomrel žiadny účastník, vrátane tých, ktorí boli sledovaní dlhšie ako 96 týždňov.

Na posúdenie nárastu výskytu lézií v priebehu času sa použila zmena Loesovho skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou. V populácii 1 bola mediánová hodnota Loesovho skóre na začiatku štúdie 2,0. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe do 96. týždňa, zostala stabilná (mediánová zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou 0), zatiaľ čo u pacientov podstupujúcich HSCT bola pri návšteve pred HSCT mediánová zmena 2.

Na posúdenie zmien v zvýraznení Gd sa použila zmena hodnoty GIS v porovnaní s východiskovou hodnotou. V populácii 1 zostalo u 6 z 9 pacientov (66,7 %) v 96. týždni GIS = 0. U troch pacientov, u ktorých došlo k progresii na lézie zvýraznené Gd, bola hodnota GIS 1 pri návšteve pred HSCT.

### Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní u ľudí sa leriglitazón rýchlo vstrebáva s absolútnou biologickou dostupnosťou 91,1 % po jednorazovej perorálnej dávke leriglitazónu 163,93 mg vo voľnej forme (+ intravenózne podanie 91 mcg voľnej rádioaktívne značenej zlúčeniny). Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu 3 hodiny po podaní. Pri dávkach od 27,32 do 245,9 mg leriglitazónu vo voľnej forme sa pozorovalo proporcionálne zvýšenie plazmatickej koncentrácie. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4 – 5 dňoch dávkovania. Opakované dávkovanie vedie k akumuláčnemu faktoru 1,7 – 1,8.

### Distribúcia

Leriglitazón sa u ľudí viaže na plazmatické bielkoviny z 96,4 % a pomer krvi k plazme je 0,6. Distribučný objem je 35,3 l. Leriglitazón bol detegovaný v mozgovomiechovom moku dobrovoľníkov 4 hodiny na 8. deň v koncentrácii 188 ng/ml a 332 ng/ml po poslednej dávke 135 mg a 270 mg leriglitazónium-chloridu. Približne to zodpovedá 2 % celkovej plazmatickej koncentrácie leriglitazónu. M3 prechádza hematoencefalicou bariérou len vo veľmi obmedzenej miere.

### Biotransformácia

Leriglitazón sa metabolizuje v pečeni prevažne prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4.

M3 je hlavný metabolit leriglitazónu a vzniká dehydrogenáciou alkoholovej skupiny. U dobrovoľníkov predstavuje leriglitazón 60 % až 65 % celkového množstva liečiva (2 – 24 hodín) v plazme a hlavný metabolit M3 predstavuje 30 % až 35 %. Leriglitazón a M3 sú substráty P-glykoproteínu a BCRP.

### Eliminácia

Po jednorazovej dávke 163,93 mg leriglitazónu značeného [<sup>14</sup>C] sa rádioaktivita vylučuje prevažne močom (77 %) a v menšej miere stolicou (24 %). V moči sa leriglitazón vylučoval prevažne vo forme oxidovaných metabolitov a glukuronidových konjugátov, pričom sa vyskytovali len stopové množstvá nezmeneného leriglitazónu a aktívneho metabolitu M3. V stolici sa leriglitazón vylučoval hlavne vo forme sulfátovaného metabolitu.

Po jednorazovom perorálnom podaní 180 mg leriglitazónium-chloridu + intravenóznom podaní 100 mcg <sup>14</sup>C-leriglitazónium-chloridu sa odhaduje, že celková rádioaktivita sa vylučuje žlčou do stolice v množstve 21,3 %, pričom len malé množstvá sa vylučujú v nezmenenej forme ako <sup>14</sup>C-leriglitazón alebo <sup>14</sup>C-M3. Počas eliminácie leriglitazónu a M3 je približne 22 hodín. Nameraný klírens u ľudí je 0,976 l/h.

### Osobitné populácie

#### *Staršie osoby*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V toxikologických pozorovaniach po opakovanom podávaní leriglitazónu u myší, potkanov a psov po dobu až 3, 6 a 9 mesiacov bola typická nadmerná aktivácia PPAR $\gamma$ . Štúdie konkrétne preukázali pokles červených krviniek (RBC), zvýšenie hmotnosti srdca a zvýšené ukladanie a infiltráciu tuku. Okrem toho sa v štúdiu chronickej toxicity na potkanoch u jedného samca, ktorému bola podaná vysoká dávka, zistil izolovaný subkutánný malígný sarkóm. Pri hladine NOAEL v štúdiu chronickej toxicity u potkanov bola kombinovaná systémová expozícia neviazanému leriglitazónu a jeho metabolitu M3 podobná, ako sa očakávala u pacientov.

#### Karcinogenická

V dvojročných štúdiách karcinogenity na oboch testovaných druhoch – potkanoch a myšiach – sa nezistil žiadny karcinogénny potenciál.

V dvojročnej štúdiu karcinogenity u potkanov Sprague Dawley (CrI:CD[SD]), ktorým bol podávaný leriglitazón, neboli pozorované žiadne neoplastické nálezy súvisiace s liečbou. Na základe kombinovanej expozície neviazanému leriglitazónu a M3 boli pri maximálnych testovaných dávkach u detí vypočítané bezpečnostné rozpätia 0,63 pre mužov a 1,50 pre ženy.

V dvojročnej štúdiu karcinogenity na myšiach CD-1 (ICR) – (CrI:CD1[ICR]), ktorým bol podávaný leriglitazón, neboli pozorované žiadne neoplastické nálezy súvisiace s liečbou. Na základe kombinovanej expozície neviazanému leriglitazónu a M3 boli pri maximálnych testovaných dávkach u detí vypočítané bezpečnostné rozpätia 37,5 pre mužov a 21,5 pre ženy.

#### Reprodukčná a vývojová toxicita

Štúdie embryofetálnej vývojovej toxicity sa vykonali na breživých potkanoch a králikoch a odhalili pokles telesnej hmotnosti plodu pri maximálnych testovaných dávkach (3,07-násobok a 4,40-násobok cieľovej klinickej expozície u detí, v uvedenom poradí, na základe kombinovanej expozície neviazanému leriglitazónu a M3). Neboli zistené žiadne teratogénne účinky. Pri maximálnej testovanej dávke boli nežiaduce účinky na fertilitu samíc a skorý embryonálny vývoj obmedzené na znížený počet živých embryí (10,8 embryí v porovnaní so 14,3 v kontrolnej skupine) v dôsledku zníženia priemerného počtu žltých teliesok a mierneho zvýšenia rozsahu pre- a post-implantačných strát. Bezpečnostné rozpätia pre tieto účinky boli odhadnuté na 2,7-násobok cieľovej klinickej expozície u detí na základe kombinovanej systémovej expozície neviazanému leriglitazónu a jeho metabolitu M3. Pri žiadnej z hodnotených dávok sa nepozoroval nepriaznivý vplyv na fertilitu samcov ani na skorý embryonálny vývin sprostredkovaný samcom.

#### Juvenilná toxicita

V štúdiu na mladých potkanoch, v ktorej boli potkanom podávané dávky od 22. do 91. dňa veku (čo zodpovedá 2 rokom do dospelosti u ľudí), boli pozorované toxikologické účinky podobné ako u dospelých potkanov (NOAEL 25 mg/kg/deň, 2,19-násobok cieľovej expozície u detí na základe kombinovanej systémovej expozície neviazanému leriglitazónu a jeho metabolitu M3), okrem

miernych účinkov na minerálnu hustotu kostí. Pre tento účinok neexistuje žiadna bezpečnostná rezerva (*safety margin*). Klinický význam nemožno vylúčiť.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sorbitol (E 420)  
Mikrokryštalická celulóza (E 460)  
Sodná soľ karmelózy (E 466)  
Sodná soľ sacharínu (E 954)  
Benzoan sodný (E 211)  
Citrát sodný (E 331)  
Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)  
Jahodová príchuť  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Žiadne.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

Po prvom otvorení

Skladujte maximálne 66 dní pri teplote do 25 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z jantárového skla hydrolytickej triedy III s objemom 100 ml s bielym polyetylénovým detským bezpečnostným uzáverom, s polyetylénovou perorálnou dávkovacou striekačkou s objemom 12 ml, odstupňovanou po 0,5 ml.

Veľkosť balenia je jedna fľaša.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Manipulácia

Na presné odmeranie predpísanej dávky je priložená perorálna dávkovacia striekačka s objemom 12 ml. Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník pacientovi alebo opatrovateľovi poradil, ako používať perorálnu striekačku, aby sa zabezpečilo podanie správneho objemu.

Pred každým podaním je potrebné fľašu dôkladne pretrepať po dobu približne 30 sekúnd.

Fľašu je potrebné umiestniť na vodorovný, stabilný povrch a odstrániť uzáver. Perorálnu dávkovaciu striekačku, ktorá je súčasťou balenia, je potrebné zasunúť do fľaše a odobrať predpísanú dávku. Obsah perorálnej dávkovacej striekačky je potom potrebné podať priamo do úst pacienta.

Po užití dennej dávky pacientom je potrebné fľašu zatvoriť a perorálnu dávkovaciu striekačku umyť čistou vodou a osušiť papierovou utierkou. Fľašu a perorálnu dávkovaciu striekačku je potom potrebné uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

#### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2060/001

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- Vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

## E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| Popis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Termín vykonania                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Neintervenčné klinické skúšanie bezpečnosti po registrácii (PASS): s cieľom podrobnejšie charakterizovať výskyt závažných následkov zadržiavania tekutín, vrátane edému, a dlhodobú bezpečnosť, vrátane bezpečnosti kostí, pri liečbe leriglitzonom u chlapcov s adrenoleukodystrofiou (ALD) vo veku od 2 do 12 rokov s léziami bez kontrastného zvýraznenia gadolíniom (Gd) (t. j. Gd-negatívnych) na magnetickej rezonancii (MR) mozgu a s neurologickým funkčným skóre (NFS) 0 | Ročné správy (s každoročným prehodnotením) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| alebo 1, držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykoná a predloží výsledky štúdie MT-4-01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                          |
| S cieľom podrobnejšie charakterizovať účinnosť leriglitzónu u chlapcov s adrenoleukodystrofiou (ALD) vo veku od 2 do 12 rokov s léziami bez kontrastného zvýraznenia gadolínium (Gd) (t. j. Gd-negatívnymi) na magnetickej rezonancii (MR) mozgu a s neurologickým funkčným skóre (NFS) 0 alebo 1, držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykoná a predloží výsledky multinárodného, multicentrického, neintervenčného klinického skúšania založeného na údajoch z registra pacientov s cieľom získať dlhodobé údaje o skutočnej účinnosti leriglitzónu v súlade s dohodnutým protokolom. | Každoročne (s každoročným prehodnotením) |
| S cieľom zabezpečiť primerané sledovanie bezpečnosti a účinnosti leriglitzónu pri liečbe chlapcov s adrenoleukodystrofiou (ALD) vo veku od 2 do 12 rokov s léziami bez kontrastného zvýraznenia gadolínium (Gd) (t. j. Gd-negatívnymi) na magnetickej rezonancii (MR) mozgu a s neurologickým funkčným skóre (NFS) 0 alebo 1, držiteľ povolenia na uvedenie na trh (MAH) poskytne každoročné aktualizácie týkajúce sa všetkých nových informácií o bezpečnosti a účinnosti leriglitzónu.                                                                                                | Každoročne (s každoročným prehodnotením) |

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Nezglyal 13,7 mg/ml perorálna suspenzia  
leriglitazón

**2. LIEČIVÁ**

Každý ml obsahuje 13,7mg leriglitazónu (vo forme chloridu).  
Jedna fľaša (100 ml) obsahuje 1 370 mg leriglitazónu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež sorbitol (E 420), sodík a benzoan sodný (E 211). **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Perorálna suspenzia**

1 x 100 ml fľaša

1 x 12 ml perorálna dávkovacia striekačka

**5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.

Pred použitím dobre pretrepávajte po dobu 30 sekúnd.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení: Skladujte maximálne 66 dní pri teplote do 25 °C.

Dátum prvého otvorenia: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2060/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nezglyal

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE****ŠTÍTOK FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Nezglyal 13,7 mg/ml perorálna suspenzia  
leriglitazón

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml obsahuje 13,7 mg leriglitazónu (vo forme chloridu).  
Jedna fľaša (100 ml) obsahuje 1 370 mg leriglitazónu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež E 211, E 420 a sodík. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Perorálna suspenzia.**  
100 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím dobre pretrepávajte po dobu 30 sekúnd.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení: Skladujte maximálne 66 dní pri teplote do 25 °C.  
Dátum prvého otvorenia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2060/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Šarža

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nezglyal

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Nezglyal 13,7 mg/ml perorálna suspenzia leriglitzón

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pred podaním tohto lieku vášmu dieťaťu, pretože obsahuje dôležité informácie pre vás a vaše dieťa.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže im to uškodiť, dokonca aj vtedy, ak majú rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nezglyal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nezglyal
3. Ako užívať Nezglyal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nezglyal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Nezglyal a na čo sa používa

Nezglyal obsahuje liečivo leriglitzón. Je súčasťou skupiny liekov známych ako agonisty peroxisómového proliferátorom aktivovaného receptora gama (PPAR $\gamma$ ).

Nezglyal je liek na liečbu zriedkavého ochorenia mozgu u chlapcov nazývaného mozgová adrenoleukodystrofia (cALD).

Nezglyal sa používa u chlapcov vo veku od 2 do 12 rokov s cALD, ktorí majú mozgové lézie bez známk narušenia hematoencefalickej (krvno-mozgovej) bariéry, označované ako „Gd negatívne“ lézie (ide o oblasti, ktoré nevychytávajú kontrastnú látku gadolínium a preto sa nezvýrazňujú na magnetickej rezonancii (MR)), a ktorí nemajú žiadne, alebo len mierne klinické príznaky (t. j. Neurologické funkčné skóre (NFS) 0 alebo 1). Mozgová adrenoleukodystrofia (cALD) je forma dedičného ochorenia nazývaného adrenoleukodystrofia, pri ktorom sa tukové látky známe ako „mastné kyseliny s veľmi dlhým reťazcom“ hromadia v tkanivách v celom tele, najmä v mozgu, mieche a nadobličkách (dvoch žľazách umiestnených nad obličkami). Pri cALD spôsobuje hromadenie týchto látok v mozgu zápal a poškodenie ochranného obalu (myelínu), ktorý chráni nervové bunky a napomáha ich signalizácii. To vedie k vzniku mozgových lézií.

U ľudí s ALD sa môže v detstve vyvinúť cALD. U ľudí sa môžu vyvinúť Gd-negatívne lézie, ktoré môžu byť bez klinických príznakov alebo s miernymi príznakmi. Tieto lézie sa môžu ďalej rozvinúť do závažnejšieho ochorenia, ktoré môže byť život ohrozujúce.

Liečivo v lieku Nezglyal, leriglitzón, pôsobí tak, že sa viaže na cieľ (receptor) v tele a aktivuje ho. Tento receptor je známy ako receptor PPAR $\gamma$ . Receptory PPAR $\gamma$  zohrávajú úlohu v regulácii funkcie mitochondrií (štruktúr v bunkách produkujúcich energiu), v tom, ako bunky reagujú na oxidačný stres (poškodenie spôsobené toxickými molekulami obsahujúcimi kyslík, známymi ako voľné radikály), a v

regulácii zápalu. Leriglitazón chráni nervové bunky pred poškodením spôsobeným cALD tým, že znižuje zápal, zlepšuje funkciu mitochondrií a chráni pred poškodením voľnými radikálmi.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nezglyal**

### **Nepoužívajte Nezglyal**

- ak je vaše dieťa alergické na leriglitazón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedené v časti 6).
- ak je vaše dieťa alergické na typ lieku známeho ako „tiazolidindióny“, ako je pioglitazón (používaný na zníženie hladiny cukru v krvi u ľudí s cukrovkou 2. typu).
- ak vaše dieťa má alebo malo niekedy srdcové zlyhanie.

### **Upozornenia a opatrenia**

Pred podaním lieku Nezglyal vášmu dieťaťu sa poraďte s lekárom vášho dieťaťa.

- Vedľajšie účinky liečby liekom Nezglyal sa hlásili častejšie počas prvých šiestich mesiacov liečby. Najmä vedľajšie účinky, ako je prírastok hmotnosti a zadržiavanie vody vedúce k edému (opuchu), so znakmi, ako je opuch nôh, chodidiel alebo členkov. Lekár vášho dieťaťa bude tento stav sledovať a liečba liekom Nezglyal môže byť ukončená, ak sa objavia závažné príznaky edému alebo srdcového zlyhávania.
- U niektorých pacientov, ktorí trpia zadržiavaním vody, sa môže vyvinúť zlyhanie srdca. Ak sa u vášho dieťaťa objavia príznaky zlyhania srdca, ako je nezvyčajná dýchavičnosť; zvýšený opuch nôh, chodidiel alebo členkov napriek opatreniam prijatým lekárom; nepríjemné pocity alebo opuch brucha; problémy so spánkom s dýchavičnosťou pri ležaní na chrbte v posteli; bolesť na hrudníku alebo búšenie srdca; častý suchý, dráždivý kašeľ; čo najskôr informujte lekára vášho dieťaťa
- Liečbu liekom Nezglyal je potrebné ukončiť najmenej 5 dní predtým, ako vaše dieťa začne užívať lieky na prípravu organizmu pred transplantáciou hematopoetických (krvotvorných) kmeňových buniek – ide o postup, pri ktorom sa z kostnej drene pacienta odstráni bunky a nahradia sa kmeňovými bunkami, aby sa vytvorila nová kostná dreň.
- Ak má vaše dieťa zhoršenú funkciu pečene, jeho lekár starostlivo zváži, či je tento liek preň vhodný, a môže chcieť dieťa dôkladne sledovať.
- Ak počas liečby zistíte prítomnosť krvi v moči vášho dieťaťa alebo ak sa u neho vyskytne bolestivé alebo sťažené močenie, okamžite o tom informujte jeho lekára. Predtým, ako začnete podávať Nezglyal vášmu dieťaťu, odoberú mu krv na kontrolu funkcie pečene. Túto kontrolu je možné opakovať v pravidelných intervaloch. Ak sa u vášho dieťaťa objavia príznaky ochorenia pečene, ako je nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha, úbytok hmotnosti, tmavý moč alebo zožltnutie kože (žltáčka), okamžite informujte lekára vášho dieťaťa.
- Ak má vaše dieťa osteoporózu alebo mu hrozí zlomenina kostí, poraďte sa s jeho lekárom. Lieky z rovnakej triedy boli spájané so zvýšeným rizikom zlomenín kostí. Nie je známe, či Nezglyal môže ovplyvniť vývoj kostí alebo pevnosť kostí u detí. Lekár bude počas liečby sledovať rast a zdravie kostí vášho dieťaťa.
- Nezglyal sa nesmie užívať spolu s liekmi znižujúcimi hladinu cukru v krvi, pretože to môže zvýšiť riziko príliš nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia). Ak má vaše dieťa cukrovku 1. alebo 2. typu a užívate antidiabetické lieky, jeho lekár zváži, či je tento liek pre vaše dieťa vhodný, a môže ho počas liečby starostlivo sledovať.
- Ak má určitý typ očného ochorenia nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka), jeho lekár ho môže odporučiť na očné vyšetrenie a rozhodnúť, či má liečba pokračovať.

### **Deti do 2 rokov**

Tento liek sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky, pretože nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

## Iné lieky a Nezglyal

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to jeho lekárovi.

Tieto lieky môžu zvýšiť vedľajšie účinky Nezglyalu:

- gemfibrozil (používaný na liečbu vysokého cholesterolu)
- itraconazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
- metformín (používaný na liečbu cukrovky) alebo iné lieky, ktoré znižujú hladinu cukru v krvi, ako inzulín, gliklazid, glimepirid alebo glibenklamid

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť lieku Nezglyal:

- karbamazepín (používaný na liečbu určitých typov záchvatov pri epilepsii, bolesti pri neuralgii trojklaného nervu alebo mánie pri bipolárnej poruche)
- rifampicín (používaný na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, vrátane tuberkulózy)
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie)
- fenobarbital (používaný na liečbu epilepsie)

Nasledujúce lieky môžu vyžadovať osobitné monitorovanie pri súčasnom užívaní s liekom Nezglyal:

- rosuvastatín (používaný na liečbu vysokého cholesterolu)
- metotrexát (používaný na liečbu niektorých zápalových ochorení a niektorých druhov rakoviny)
- sulfasalazín (používaný na liečbu zápalových ochorení čriev)

**Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či sa tieto lieky môžu užívať súbežne a môže vaše dieťa dôkladnejšie sledovať.**

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať a obsluhovať stroje. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú vedľajšie účinky ovplyvňujúce jeho zrak, nemalo by jazdiť na bicykli ani obsluhovať stroje, kým sa jeho zrak nevráti do normálu (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

## Nezglyal obsahuje sorbitol, sodík a benzoan sodný

Tento liek obsahuje 8 000 mg sorbitolu v každých 100 ml, čo zodpovedá 80 mg/ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár vášho dieťaťa povedal, že vaše dieťa má intoleranciu na niektoré cukry alebo ak bola vášmu dieťaťu diagnostikovaná dedičná intolerancia fruktózy (HFI), čo je zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže rozkladať fruktózu, poraďte sa s jeho lekárom predtým, ako vaše dieťa užije alebo dostane tento liek.

Tento liek obsahuje 200 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každých 100 ml, čo zodpovedá 2 mg/ml. To zodpovedá 0,10 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelého.

Tento liek obsahuje 100 mg benzoanu sodného v každých 100 ml, čo zodpovedá 1 mg/ml.

## 3. Ako užívať Nezglyal

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u jeho lekára.

Liečbu týmto liekom má začať a dohliadať na ňu lekár so skúsenosťami v liečbe ochorení, ktoré spôsobujú, že nervové bunky prestávajú správne fungovať.

Nezglyal je dostupný vo forme suspenzie, ktorá sa užíva perorálne (cez ústa) raz denne.

Odporúčanú dennú dávku vypočíta lekár vášho dieťaťa na základe veku, hmotnosti a výšky vášho dieťaťa. Vaše dieťa sa bude musieť pravidelne zúčastňovať na preventívnych prehliadkach u svojho lekára, aby bolo isté, že aj počas rastu stále dostáva správnu dávku.

Nezglyal podávajte vášmu dieťaťu každý deň v rovnakom čase, najlepšie po raňajkách.

Lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik vám ukáže, ako odmerať správnu dávku. Na meranie vašej alebo dennej dávky vášho dieťaťa použite dávkovaciu injekčnú striekačku, ktorá je súčasťou balenia lieku Nezglyal.

#### **Návod na použitie**

- Pred každou dávkou fľašu vždy dobre pretrepte po dobu približne 30 sekúnd.
- Fľašu položte na vodorovný, stabilný povrch a odstráňte uzáver.
- Vložte dávkovaciu striekačku, ktorá je súčasťou balenia, do fľaše a natiahnite odporúčanú dennú dávku.
- Vyprázdňte obsah perorálnej dávkovacej striekačky do úst vášho dieťaťa a uistite sa, že dávku prehltnie.
- Po podaní dávky vášmu dieťaťu fľašu zatvorte. Perorálnu dávkovaciu striekačku umyte čistou vodou a osušte papierovou utierkou. Fľašu a perorálnu dávkovaciu striekačku vráťte do pôvodného balenia, aby ste ju ochránili pred svetlom.

#### **Ak podáte vášmu dieťaťu viac Nezglyalu, ako je potrebné**

Ak náhodou podáte vášmu dieťaťu priveľa lieku, alebo ak niekto iný alebo iné dieťa užije tento liek, okamžite sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom a vezmite tento príbalový leták so sebou.

#### **Ak zabudnete podať Nezglyal vášmu dieťaťu**

Ak vaše dieťa vynechá dávku, jednoducho pokračujte v užívaní ďalšej dávky ako obvykle. Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak vaše dieťa prestane užívať Nezglyal**

Nezglyal je potrebné užívať každý deň, aby správne účinkoval. Pred ukončením tejto liečby sa poraďte s lekárom vášho dieťaťa.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky sú častejšie na začiatku liečby a môžu vyžadovať sledovanie lekárom vášho dieťaťa.

U detí liečených Nezglyalom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

#### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- opuch spôsobený zadržiavaním tekutín v tele vrátane opuchu dolných končatín, tváre a/alebo očných viečok (edém)

#### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zmeny v krvných testoch, ako napríklad:
  - nízka hladina červených krviniek (anémia)
  - nezvyčajná rovnováha rôznych typov bielych krviniek
  - krv sa zráža dlhšie (zvýšený medzinárodne normalizovaný pomer – INR)
  - nízka hladina bielych krviniek (leukopénia)
  - nízka hladina lymfocytov, typu bielych krviniek (lymfopénia)
  - nízka hladina neutrofilov, typu bielych krviniek (neutropénia)
  - zvýšená hladina protrombínu (bielkoviny potrebnej na zrážanie krvi)
  - zvýšená hladina markeru v krvnom teste súvisiaceho so srdcom (N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu)

- zvýšená chuť do jedla
- nárast hmotnosti
- bolesť hlavy
- nočné potenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo chirurga. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Nezglyal**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Skladujte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení: Spotrebujte do 66 dní pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Nezglyal obsahuje**

Liečivo je leriglitzón.

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 13,7 mg leriglitzónu (vo forme chloridu).

Jedna fľaša (100 ml) obsahuje 1 370 mg leriglitzónu (vo forme chloridu).

Ďalšie zložky sú sorbitol (E 420), mikrokryštalická celulóza (E 460i) a sodná soľ karmelózy (E 466), sodná soľ sacharínu (E 954), benzoan sodný (E 211), citrát sodný (E 331), monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), jahodová príchuť a čistená voda (pozri tiež časť 2 „Nezglyal obsahuje sorbitol, sodík a benzoan sodný“).

### **Ako vyzerá Nezglyal a obsah balenia**

Nezglyal je homogénna (rovnorodá) biela perorálna suspenzia.

Fľaša z jantárového skla hydrolytickej triedy III s objemom 100 ml s bielym polyetylénovým detským bezpečnostným uzáverom, s polyetylénovou perorálnou dávkovacou striekačkou s objemom 12 ml, odstupňovanou po 0,5 ml.

Veľkosť balenia je jedna fľaša.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelona

Španielsko

Tel.: +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

### **Výrobca**

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330  
Huningue  
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**España**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tel: +33 1 53 62 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)

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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 Portugalsko, 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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

#### **PRÍLOHA IV**

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA  
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE  
LIEKY**

### **Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:**

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.