

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nezglyal 13,7 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 13,7 mg leriglitazona (v obliki klorida).
Ena steklenička (100 ml) vsebuje 1370 mg leriglitazona (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml vsebuje 80 mg sorbitola (E 420).
En ml vsebuje 2 mg natrija.
En ml vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E 211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija

Bela, homogena suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nezglyal je indicirano za zdravljenje cerebralne adrenolevkodistrofije (cALD) pri moških z adrenolevkodistrofijo (ALD), starih od 2 do 12 let, z lezijami, ki se pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) možganov ne obarvajo zaradi gadolinija (tj. so Gd-negativne), z nevrološko funkcionalno oceno (Neurological Functional Score, NFS) 0 ali 1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nezglyal mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju nevrodegenerativnih bolezni.

Odmerjanje

Zdravilo Nezglyal se uporablja enkrat na dan. Priporočeni odmerki temeljijo na višini in telesni masi, kot je prikazano spodaj v tabeli 1 (otroci, stari od 2 do 5 let) in tabeli 2 (otroci, stari od 6 do 12 let).

Tabela 1: Priporočeni odmerki v ml za otroke, stare od 2 do 5 let

	Telesna masa (kg)						
Višina (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

	Telesna masa (kg)						
Višina (cm)	9–10	11–13	14–16	17–20	21–26	27–32	33–41
93–99	2,5	2,5	3	3	3	3,5	4
100–106	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4
107–113	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4
114–121	3	3	3	3,5	4	4	4,5
122–131	3	3	3,5	3,5	4	4,5	4,5

Tabela 2: Priporočeni odmerki v ml za otroke, stare od 6 do 12 let

	Telesna masa (kg)						
Višina (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

Prilagoditev odmerka za pediatrično populacijo

Za prilagoditev odmerka je pri pediatričnih bolnikih priporočljivo preverjanje rasti vsakih 6 mesecev, pri čemer se spremljata telesna višina in telesna masa.

Prilagoditev odmerka zaradi sprememb delovanja jeter

Pred začetkom zdravljenja in med njim je treba bolnike spremljati glede povišanih jetrnih encimov, odmerke pa prilagoditi v skladu s priporočili, opisanimi v tabeli 3. Pri bolnikih je treba ustrezne teste za delovanje jeter opraviti pred začetkom zdravljenja ter jih nato redno spremljati med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Tabela 3: Priporočena prekinitve odmerjanja zdravila Nezglyal

Neželeni učinek	Resnost	Priporočene spremembe odmerka
Zvišane vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Alanin aminotransferaza (ALT) > 3,0-kratnik zgornje meje normalne vrednosti (ULN), potrjeno v 2 meritvah. Drugo meritev je treba opraviti v 3 do 5 dneh po prvem zvišanem rezultatu.	Zdravljenje je treba prekiniti ob prvi zaznavi večjega zvišanja, dokler se vrednosti ne normalizirajo. Po normalizaciji je treba razmisliti o ponovnem zdravljenju in nadaljnjem spremljanju vrednosti jetrnih encimov. Če pride do ponovnega zvišanja vrednosti jetrnih encimov, je treba ukrepati, kot je navedeno zgoraj.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ga je treba poučiti, naj ne vzame dvojnega odmerka in naj naslednjega vzame tako, kot mu je bilo predpisano.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Za osebe z okvaro jeter ni na voljo podatkov, zato varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista bili dokazani. Uporaba pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (skupine A, B ali C po Child-Pughovi lestvici) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri osebah z okvaro ledvic ni na voljo podatkov. Izločanje skozi ledvice ima manjšo vlogo pri očistku nespremenjenega leriglitazona in klinično pomembno kopičenje leriglitazona ali aktivnega presnovka M3 pri bolnikih z blago okvaro ledvic je malo verjetno. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije (GFR) = 60-89 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar pa uporaba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min) ni priporočljiva.

Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 2 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Nezglyal pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Suspenzijo je treba vzeti po možnosti po zajtrku ob istem času dneva enkrat na dan. Pred vsakim odmerkom je treba stekleničko dobro pretresti približno 30 sekund.

Suspenzijo je treba dajati s priloženo graduirano peroralno brizgo, da se odmeri ustrezen volumen suspenzije, ki ustreza predpisanemu odmerku za bolnika.

Za nadaljnja navodila glede rokovanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na tiazolidindione.

Srčno popuščanje ali srčno popuščanje v anamnezi (stopnje NYHA od I do IV) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Edem/zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Edem so zelo pogosto opazili pri otrocih (glejte poglavje 4.8). Pri otrocih so se pojavljali tipični pojavi obraznega ali periorbitalnega edema.

Edem se lahko pojavi v 4 tednih zdravljenja, pri večini bolnikov pa se pojavi v 24 tednih. Diuretiki niso priporočljivi za zdravljenje edema, saj lahko dekompenzirajo elektrolitsko ravnovesje pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroidno hormonsko nadomestno zdravljenje za insuficienco nadledvične žleze, povezano z ALD.

Edem se ne stabilizira ali izzveni z zmanjšanjem odmerka. V primeru vztrajnega ali hudega edema je mogoče razmisliti o prekinitvi zdravljenja, če bolnik edema ne prenaša. Bolnike je treba obvestiti, da lahko pričakujejo periferni ali obrazni edem.

Podatkov o uporabi leriglitazona pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali anamnezo bolezni srca ter pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno popuščanje ni (glejte poglavje 5.1). Uporaba leriglitazona pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali anamnezo bolezni srca je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba opazovati glede znakov in simptomov zastajanja tekočine (po začetku zdravljenja je priporočljiva ocena jugularnega tlaka in pregled za hepatomegalijo) in srčnega popuščanja (stopnje NYHA od I do IV) ali pridobivanja telesne mase, povezanega z zastajanjem tekočine; zlasti tiste bolnike z dejavniki tveganja za srčno popuščanje (stopnje NYHA od I do IV), npr. hipertenzija, koronarna bolezen, bolezen zaklopk, družinska anamneza (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z leriglitazonom je treba prekiniti, če se pojavi klinično pomembno poslabšanje srčnega stanja.

Bolniki, pri katerih je bila opravljena presaditev hematopoetskih matičnih celic (Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)

Zdravljenje z leriglitazonom je treba prekiniti vsaj pet dni pred začetkom postopkov HSCT, kar je opredeljeno kot dan prve uporabe mieloablativnih pripravljanih zdravil. Čas prekinitve zdravljenja mora potrditi lečeči zdravnik na podlagi načrtovanega režima pripravljalnega zdravljenja.

Spremljanje delovanja jeter

Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih preveriti vrednosti jetrnih encimov. Zdravljenja se ne sme uvesti pri bolnikih z zvišanimi izhodiščnimi ravnmi jetrnih encimov (aspartat aminotransferaza (AST) ali ALT > 2-kratnik ULN), skupnim bilirubinom > 1,5-kratnik ULN (razen če je to posledica Gilbertovega sindroma) ali s kakršnimi koli drugimi znaki bolezni jeter.

Po začetku zdravljenja je priporočljivo redno spremljanje vrednosti jetrnih encimov; četrtno v prvih 6 mesecih in nato vsakih 6 mesecev. Če se med zdravljenjem raven ALT zviša na 3-kratnik zgornje meje normalnega območja, je treba raven jetrnih encimov ponovno pregledati v 3 do 5 dneh po prvem zvišanem izvidu. Če raven ALT ostane > 3-krat višja od zgornje meje normalnega območja, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje po normalizaciji ob stalnem spremljanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.2).

Pridobivanje telesne mase

Med zdravljenjem z leriglitazonom se pri pediatričnih bolnikih zelo pogosto pojavi pridobivanje telesne mase (glejte poglavje 4.8).

Dolgoročna varnost pri pediatrični populaciji

Izkušnje z uporabo leriglitazona pri pediatričnih bolnikih so omejene. Dolgoročni podatki o varnosti pri tej populaciji niso na voljo. Možen vpliv leriglitazona na mineralno gostoto kosti in rast pri pediatričnih bolnikih ni znan. Pri zdravljenju pediatričnih bolnikov je treba razmisliti o ustreznem kliničnem spremljanju.

Rak mehurja

Pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa II s pioglitazonom so poročali o povečanem tveganju za raka mehurja. Pri uporabi leriglitazona niso poročali o malignih obolenjih mehurja, vendar so podatki o dolgoročni varnosti omejeni.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem pojavijo makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot sta disurija ali nujna potreba po uriniranju.

Nevarnost zlomov kosti

Čeprav v kliničnih preskušanjih leriglitazona doslej niso poročali o zlomih kosti, so zlomi prepoznan učinek celotne skupine agonistov receptorjev, aktiviranih s proliferatorjem gama (PPAR γ), zaradi učinkov na presnovo kosti. Bolnike s povečanim tveganjem za zlome je treba ustrezno spremljati.

Sladkorna bolezen tipa I in tipa II

Varnost in učinkovitost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I ali II nista bili dokazani. Leriglitazona se zaradi povečanega tveganja za hipoglikemijo ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo zdravila za zniževanje krvnega sladkorja. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so tiazolidindione povezovali s poročili o novonastalem ali poslabšanem diabetičnem makularnem edemu, ki ga pogosto spremljata zmanjšana ostrina vida in periferni edem. Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na možnost makularnega edema, če bolniki poročajo o motnjah ostrine vida; razmisliti je treba o ustrezni napotitvi k oftalmologu.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje 8000 mg sorbitola v 100 ml, kar je enako 80 mg/ml.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI) ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), insorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Natrij

To zdravilo vsebuje 2 mg natrija na ml, kar je enako 0,10 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Natrijev benzoat (E 211)

To zdravilo vsebuje 100 mg natrijevega benzoata v 100 ml, kar je enako 1 mg/ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki vplivajo na leriglitazon

Do danes niso bile opravljene nobene klinične študije medsebojnega delovanja zdravil z leriglitazonom.

Leriglitazon se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP2C8 in CYP3A4) in je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP).

Zaviralci CYP2C8 in CYP3A

Sočasna uporaba leriglitazona z močnimi in zmernimi zaviralci CYP2C8 (npr. gemfibrozilom) ter močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A (npr. itakonazol, ketokonazol, klaritromicin, ritonavir, verapamil) ni priporočljiva. Pri dajanju zaviralcev, ki zavirajo tako CYP2C8 kot CYP3A4, sočasno z leriglitazonom je potrebna posebna previdnost.

Induktorji CYP2C8 in CYP3A

Sočasna uporaba leriglitazona z induktorji CYP2C8 in/ali CYP3A (npr. karbamazepin, rifampicin, fenitoin, fenobarbital) ni priporočljiva.

Interakcije s prenašalci

Vpliv na absorpcijo leriglitazona pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp ali BCRP ni pričakovan, saj je absolutna peroralna biološka uporabnost visoka. Ni pričakovati, da bi se zaradi zaviralcev P-gp in BCRP znatno povečala raven leriglitazona v možganih.

Vpliv leriglitazona na druga zdravila

Interakcije s prenašalci

Potencial za zaviranje BCRP na ravni črevesja ni znan. Sočasno uporabljena zdravila, ki so substrati teh prenašalcev (vključno z lapatinibom, metotreksatom, rosuvastatinom, topotekanom in sulfasalazinom, vendar ne omejeno nanje), lahko povečajo njihove plazemske koncentracije in jih je treba jemati previdno.

Interakcije z zdravili za zniževanje krvnega sladkorja

Do danes niso bile opravljene nobene študije medsebojnega delovanja leriglitazona z antidiabetičnimi zdravili. Leriglitazon poveča občutljivost za insulin, zato lahko sočasna uporaba zdravil za zniževanje glukoze v krvi (npr. metformin, insulin, gliklazid, glimepirid ali glibenklamid) poveča tveganje za hipoglikemijo.

Leriglitazona se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zniževanje krvnega sladkorja. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov hipoglikemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Navedba smiselno ni potrebna.

Dojenje

Navedba smiselno ni potrebna.

Plodnost

Podatki o vplivu leriglitazona na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Pri podganah ni bilo vpliva na plodnost samcev; vendar pa je bil opažen vpliv na plodnost samic (zmanjšano število živih zarodkov) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nezglyal ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi leriglitazona se lahko pojavita povečano solzenje in edem/otekanje vek, kar lahko povzroči motnje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Splošni varnostni profil leriglitazona temelji na kliničnih študijah in dodatnih kliničnih izkušnjah pri pediatričnih bolnikih z ALD.

Pri otrocih (starih od 2 do 12 let) so bili najpogostejše poročani neželeni učinki med zdravljenjem z leriglitazonom pridobivanje telesne mase (8,7 %), edem vek (8,7 %), levkopenija (8,7 %) in nevtropenija (8,7 %) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Varnost leriglitzona pri pediatričnih bolnikih z ALD so ocenili v odprti študiji faze II MT-2-02, v kateri je sodelovalo 23 bolnikov, starih od 2 do 12 let. Povprečno (SD) trajanje zdravljenja je bilo 76,2 (48,91) tedna, mediana pa 57,9 (min, maks 5,4; 192,1) (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki pri otrocih (starih od 2 do 12 let) so navedeni v tabeli 4. Neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na podlagi naslednjega dogovora o pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 4: Neželeni učinki

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija nenormalno število diferencialnih belih krvničk zvišano internacionalno normalizirano razmerje levkopenija limfopenija nevtropenija povišana raven protrombina	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase povečan apetit	Pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	Pogosti
Srčne bolezni	povišana raven N-terminalnega prohormona možganskega natriuretičnega peptida	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	nočno potenje	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem*	Zelo pogosti

*Edem vključuje periferni edem, otekanje obraza in edem vek

Opis izbranih neželenih učinkov

Anemija

Pri bolnikih, zdravljenih z leriglitzonom, so na podlagi laboratorijskih preiskav poročali o anemiji (vključno z anemijo in anemijo zaradi pomanjkanja železa) (4,3 % pri otrocih (starih od 2 do 12 let)). Pri nekaterih bolnikih so bili laboratorijski izvidi skladni z makrocitnimi spremembami (npr. povečan povprečni volumen krvnih celic ali zmanjšana povprečna koncentracija hemoglobina v celicah). Večina dogodkov je bila zabeleženih v prvih 48 tednih po začetku zdravljenja. Ti dogodki so bili blagi in asimptomatski.

Povečanje telesne mase

Pri otrocih (starih od 2 do 12 let) so poročali o povečanju telesne mase pri 8,7 %. Večina dogodkov je bila zabeleženih v prvih 24 tednih po začetku zdravljenja in so bili blagi.

Edem in edem vek

Pri bolnikih, zdravljenih z leriglitzonom (17,4 % bolnikov pri otrocih (starih od 2 do 12 let)), so poročali o edemu (vključno z edemom in edemom vek). Večina neželenih učinkov je bila zabeleženih v prvih 24 tednih po začetku zdravljenja in so bili vsi blagi pri pediatričnih bolnikih.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi leriglitazona pri bolnikih, mlajših od 2 let, ni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje bolnika z EKG, meritvami glukoze in krvnega tlaka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, Razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX23

Mehanizem delovanja

Leriglitazon je selektivni agonist receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskimi proliferatorji (PPAR γ).

Leriglitazon zmanjšuje vnetje živčevja preko zaviranja vnetne signalizacije, posredovane z jedrnim dejavnikom NF- κ B, v modelih cALD *in vitro* pa so bili z leriglitazonom zaščiteni nevroni in astrociti ter zmanjšana aktivacija mikroglije. Prav tako se je zmanjšal oksidativni stres, spodbujeno pa je bilo delovanje mitohondrijev v nevronskih tipih celic. Z leriglitazonom se je v modelih *in vitro*, povezanih s krvno-možgansko pregrado, zmanjšala adhezija monocitov na endotelijske celice. V modelu *in vivo* nevrološkega vnetja, pomembnega za cALD, je z leriglitazonom prišlo do zmanjšanja kliničnih simptomov, odvisnega od odmerka. Zaščitni in obnovitveni učinki na mielinacijo so bili dokazani tako v modelih *in vitro* kot v modelih *in vivo*.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost leriglitazona v indicirani populaciji so ocenili v odprti študiji pri pediatričnih bolnikih moškega spola s cALD (MT-2-02; N = 23).

Študija MT-2-02

Študija MT-2-02 je bila odprta študija pri pediatričnih bolnikih moškega spola, starih od 2 do 12 let, s cALD, za oceno učinkov leriglitazona (13,7 mg/ml) na napredovanje bolezni pred HSCT. Leriglitazon so dajali enkrat na dan peroralno, začetni odmerki so bili določeni glede na starost in telesno maso, nato pa prilagojeni glede na farmakokinetične rezultate, da bi dosegli ciljno izpostavljenost (170 μ g·h/ml). Zdravljenje se je nadaljevalo do 96. tedna, razen če je bilo prej prekinjeno zaradi HSCT. V študijo je bilo vključenih skupno 23 bolnikov z naslednjo starostno porazdelitvijo: 7 bolnikov, starih od 2 do 5 let, in 16 bolnikov, starih od 6 do 12 let; povprečna starost 23 bolnikov je bila 7,7 let (SD 2,93); izhodiščne spremenljivke so predstavljene v spodnjih tabelah. Bolniki so bili na začetku razporejeni v eno od dveh populacij: tisti z Gd-negativnimi možganskimi lezijami (populacija 1 – odsotnost gadolinijskega kontrastnega obarvanja (Gd-negativni); $n = 9$) ali tisti z Gd-pozitivnimi možganskimi lezijami (populacija 2 – prisotnost gadolinijskega kontrastnega obarvanja [Gd-pozitivni]; $n = 14$). Ob izhodišču se je nevrološka funkcija (NFS) v celotni populaciji gibala od 0 do 1, število funkcionalnih okvar (major functional disability, MFD) pa je bilo v celotni populaciji 0.

Trije bolniki iz populacije 2 so prekinili sodelovanje v študiji pred 24. tednom in so bili zato izključeni iz nabora bolnikov, primernih za vrednotenje, saj niso mogli zagotoviti najmanjšega zahtevanega obsega podatkov za oceno zaustavitve bolezni. Posledično je nabor bolnikov, primernih za vrednotenje, obsegal 20 bolnikov, vključno z 9 bolniki iz populacije 1 in 11 bolniki iz populacije 2.

Med študijo je bilo od 23 bolnikov 14 podvrženih HSCT ali genski terapiji (GT) (populacija 1, n = 3; populacija 2, n = 11).

Ocene učinkovitosti so bile opravljene do 96. tedna ali do obiska pred HSCT, kar je bilo prej.

Primarni opazovani izid učinkovitosti je bil delež bolnikov s klinično in radiološko ustavljeno boleznijo v 96. tednu ali ob obisku pred presaditvijo HSCT na podlagi 10-odstotne stopnje ustavitve bolezni v naravnem poteku bolezni. Klinično in radiološko zaustavljena bolezen (»zaustavljena bolezen«) je bila ocenjena z uporabo vnaprej določenih meril, opredeljenih kot vse od naslednjega:

- sprememba od izhodišča v oceni nevrološke funkcije (NFS) ≤ 5 točk;
- odsotnost večje funkcionalne okvare (MFD);
- na MR-slikanju ni znakov napredovanja lezije, vključno z naslednjim:
 - v populaciji 1 ni prišlo do pretvorbe lezij v prisotnosti gadolinijskega-kontrastnega obarvanja (Gd+) (ocena intenzivnosti gadolinija (GIS) = 0);
 - izginotje perzistentnih Gd+ lezij v populaciji 2, opredeljeno kot sprememba ocene GIS z 1, 2 ali 3 na 0, pri čemer so perzistentne Gd+ lezije opredeljene kot lezije, prisotne na ≥ 2 zaporednih MR-posnetkih v obdobju najmanj 6 mesecev;
 - v primerjavi s prejšnjim MR-posnetkom v nobeni od populacij ni bilo pomembne rasti lezij T2/FLAIR, kot je bilo ocenjeno s centralnim pregledom slik.

Sekundarni opazovani izidi so vključevali trajno spremembo od izhodišča za NFS; spremembo od izhodišča za Loesovo oceno in spremembo od izhodišča za GIS.

V 96. tednu oziroma pri obisku pred HSCT je 7 preiskovancev (35 %; 95 % IZ: 15,4, 100 %) od 20, ki jih je bilo mogoče oceniti, izpolnjevalo definicijo zaustavitve bolezni in študija je dosegla primarni opazovani izid. Povzetek podrobnosti primarnega opazovanega izida za kohorto populacije 1 je v tabeli 5.

Tabela 5: Študija MT-2-02. Rezultati primarnega opazovanega izida za kohorto populacije 1

Primarni opazovani izid (96. teden ali obisk pred HSCT)	n (%) (nabor, primeren za vrednotenje, n = 9)	95-% IZ
Zaustavljena bolezen	6 (66,7 %)	29,9–100 %
Komponente zaustavitve bolezni:		
1 – Sprememba NFS ≤ 5	9 (100 %)	66,4–100 %
2 – Brez MFD	9 (100 %)	66,4–100 %
3 – Odsotnost napredovanja lezije	6 (66,7 %)	29,9–92,5 %
3a – Gd-negativno (GIS = 0)	6 (66,7 %)	29,9–92,5 %
3b – Odsotnost pomembne rasti	7 (77,8 %)	40,0–97,2 %

Za oceno 15 področij nevrološke funkcije je bila uporabljena trajna sprememba NFS od izhodišča; 6 od teh področij ocenjuje najresnejše simptome, povzete kot MFD. V populaciji 1 je bila mediana NFS 0 na začetku in v 96. tednu ter na obisku pred HSCT. Noben bolnik med študijo ni imel spremembe NFS za več kot 1 točko, vključno s tistimi, ki so bili spremljani dlje kot 96 tednov. Vsi preiskovanci so ostali brez MFD in noben preiskovanec ni umrl med zdravljenjem z leriglitzonom, vključno s tistimi, ki so bili spremljani dlje kot 96 tednov.

Sprememba Loesove ocene od izhodišča je bila uporabljena za oceno povečanja obremenitve lezij skozi čas. V populaciji 1 je bila mediana Loesove ocene na začetku 2,0. Ostala je stabilna pri bolnikih, ki so nadaljevali z zdravljenjem do 96. tedna (mediana spremembe od izhodišča 0), medtem ko je bila mediana spremembe za bolnike, pri katerih so opravili HSCT, 2, ob obisku pred HSCT.

Za oceno okrepitve Gd-obarvanja je bila uporabljena sprememba od izhodišča v GIS. V populaciji 1 je 6 od 9 bolnikov (66,7 %) ohranilo GIS = 0 v 96. tednu. Pri treh bolnikih, ki so napredovali do okrepitve Gd-obarvanih lezij, je bila GIS = 1, ob obisku pred HSCT.

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se leriglitzon pri ljudeh hitro absorbira, kar kaže na absolutno biološko uporabnost 91,1 % po enkratnem peroralnem odmerku 163,93 mg leriglitzona v prosti obliki (+ intravensko dajanje 91 µg radioaktivno označene spojine v prosti obliki). Najvišje plazemske koncentracije so dosežene 3 ure po dajanju. Pri odmerkih od 27,32 do 245,9 mg leriglitzona v prosti obliki so opazili sorazmerno povečanje koncentracije v plazmi. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 4–5 dneh odmerjanja. Ponavljajoče odmerjanje povzroči faktor kopičenja 1,7–1,8.

Porazdelitev

Leriglitzon se veže na plazemske beljakovine v 96,4 %, razmerje med krvjo in plazmo pa je 0,6. Volumen porazdelitve je 35,3 l. Leriglitzon so pri prostovoljcih zaznali v likvorju 4 ure na 8. dan, in sicer v koncentraciji 188 ng/ml oziroma 332 ng/ml po zadnjem odmerku 135 oziroma 270 mg leriglitzonijskega klorida. To ustreza približno 2 % celotne koncentracije leriglitzona v plazmi. M3 le v zelo omejeni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Leriglitzon se v jetrih presnavlja predvsem z encimi CYP2C8 in CYP3A4.

M3 je glavni presnovek leriglitzona in nastane s funkcijo dehidrogenacije alkohola. Pri prostovoljcih leriglitzon predstavlja 60 do 65 % celotne količine zdravila (2–24 ur) v plazmi, glavni presnovek M3 pa 30 do 35 %. Leriglitzon in M3 sta substrata P-glikoproteina in BCRP.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 163,93 mg leriglitzona, označenega z (¹⁴C), se radioaktivnost izloči predvsem z urinom (77 %) in v manjši meri z blatom (24 %). V urinu se je leriglitzon izločil predvsem v obliki oksidiranih presnovkov in glukuronidnih konjugatov, v obliki nespremenjenega leriglitzona ali aktivnega presnovka M3 pa le v sledovih. Z blatom se je leriglitzon izločil predvsem v obliki sulfatnih presnovkov.

Po enkratnem peroralnem dajanju 180 mg leriglitzonijskega klorida + intravenskem dajanju 100 µg ¹⁴C-leriglitzonijskega klorida je ocenjena izločitev z žolčem v blatu 21,3 % celotne radioaktivnosti in le majhne količine kot nespremenjeni ¹⁴C-leriglitzon ali ¹⁴C-M3. Razpolovni čas izločanja leriglitzona in M3 je približno 22 ur. Izmerjeni očistek pri ljudeh je 0,976 l/h.

Posebne populacije

Starejši

Podatki niso na voljo.

Jetrna okvara

Podatki niso na voljo.

Ledvična okvara

Za bolnike z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic ni na voljo podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološka opazanja pri ponavljajočih se odmerkih pri miših, podganah in psih, ki so prejeli leriglitzon do 3, 6 oziroma 9 mesecev, so bila značilna za prekomerno aktivacijo PPAR γ . Študije so namreč pokazale zmanjšanje števila eritrocitov s povečanjem teže srca ter povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Poleg tega so v študiji kronične toksičnosti pri podganah pri enem samcu, ki je prejel visok odmerek, odkrili izoliran subkutani maligni sarkom. Pri vrednostih brez opaznih učinkov (NOAEL) v študiji kronične toksičnosti pri podganah je bila kombinirana sistemska izpostavljenost nevezanemu leriglitzonu in njegovemu presnovku M3 podobna kot pri bolnikih.

Kancerogenost

V 2-letnih študijah kancerogenosti pri obeh testiranih vrstah, podganah in miših, niso dokazali kancerogenega potenciala.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah Sprague Dawley (CrI:CD(SD)), zdravljenih z leriglitzonom, niso opazili nobenih z zdravljenjem povezanih neoplastičnih sprememb. Pri največjih testiranih odmerkih pri otrocih so bile izračunane varnostne meje 0,63 za moške oziroma 1,50 za ženske, glede na skupno izpostavljenost nevezanemu leriglitzonu in M3.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri miših v CD-1 (ICR) – (CrI:CD1(ICR)), zdravljenih z leriglitzonom, niso opazili nobenih z zdravljenjem povezanih neoplastičnih sprememb. Pri največjih testiranih odmerkih pri otrocih so bile izračunane varnostne meje 37,5 za moške oziroma 21,5 za ženske, glede na skupno izpostavljenost nevezanemu leriglitzonu in M3.

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Študije toksičnosti za embriofetalni razvoj so bile opravljene pri brejih podganah in kuncih in so pokazale zmanjšanje telesne teže ploda pri največjih testiranih odmerkih (3,07-krat oziroma 4,40-krat več od ciljne klinične izpostavljenosti pri otrocih, na podlagi skupne izpostavljenosti nevezanemu leriglitzonu in M3). Teratogenih učinkov ni bilo. Pri največjem testiranem odmerku so bili neželeni učinki na plodnost samic in zgodnji embrionalni razvoj zmanjšano število živih zarodkov (10,8 zarodka v primerjavi s 14,3 v kontrolni skupini) zaradi zmanjšanja povprečnega števila rumenih teles in povečanja obsega pred- in poimplantacijske izgube. Varnostne meje za te učinke so bile ocenjene na 2,7-kratnik ciljne klinične izpostavljenosti pri otrocih, na podlagi skupne sistemske izpostavljenosti nevezanemu leriglitzonu in njegovemu presnovku M3. Pri nobenem od ocenjenih odmerkov niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev in učinkov, ki jih posredujejo samci, na zgodnji embrionalni razvoj.

Juvenilna toksičnost

V študiji na mladih podganah, kjer so podgane prejemale odmerke od 22. do 91. dne starosti (kar ustreza 2 letoma do odraslosti pri ljudeh), so bili opaženi toksikološki učinki podobni kot pri odraslih podganah (NOAEL 25 mg/kg/dan, 2,19-kratnik ciljne izpostavljenosti otrok, na podlagi skupne sistemske izpostavljenosti nevezanemu leriglitzonu in njegovemu presnovku M3), razen rahlih

učinkov na mineralno gostoto kosti. Za ta učinek ni varnostne meje. Kliničnega pomena ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E 420)
mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karmelozat (E 466)
natrijev saharinat (E 954)
natrijev benzoat (E 211)
natrijev citrat (E 331)
citronska kislina, brezvodna (E 330)
aroma jagode
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po prvem odprtju

Do 66 dni pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička iz hidrolitičnega jantarnega stekla razreda III s prostornino 100 ml, z belim polietilenskim, za otroke varnim pokrovčkom, s priloženo polietilensko peroralno dozirno brizgo s prostornino 12 ml, graduirano na vsakih 0,5 ml.

Velikost pakiranja je ena steklenička.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Rokovanje

Za natančno odmerjanje predpisanega odmerka je priložena 12-mililitrska peroralna odmerna brizga. Priporočljivo je, da zdravstveni delavec bolniku ali skrbniku svetuje, kako uporabljati peroralno brizgo, da se zagotovi dajanje pravilnega volumna.

Pred vsakim dajanjem je treba stekleničko dobro pretresati približno 30 sekund.

Stekleničko je treba postaviti na vodoravno, stabilno površino in odstraniti pokrovček. Peroralno odmerno brizgo, ki je priložena v pakiranju, je treba vstaviti v stekleničko in izvleči priporočeni

dnevni odmerek. Vsebino peroralne odmerne brizge je nato treba aplicirati neposredno v bolnikova usta.

Ko bolnik vzame dnevni odmerek, je treba stekleničko zapreti, brizgo za peroralno odmerjanje pa sprati s čisto vodo in posušiti s papirnato brisačo. Stekleničko in brizgo za peroralno odmerjanje je treba nato shraniti v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2060/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABE ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): za nadaljnjo opredelitev pogostnosti resnih posledic zastajanja tekočine, vključno z edemi, ter dolgoročne varnosti, vključno z varnostjo za kosti, leriglitzona pri fantih z adrenolevkodistrofijo (ALD), starih od 2 do 12 let, z lezijami, ki se pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) možganov ne obarvajo z gadolinijem (tj. so Gd-negativne), z nevrološko funkcionalno oceno (Neurological Functional Score,	Letna poročila (z letno ponovno oceno)

NFS) 0 ali 1, mora imetnik dovoljenja za promet izvesti študijo MT-4-01 in predložiti njene rezultate.	
Za nadaljnjo opredelitev učinkovitosti leriglitazona pri fantih z adrenolevkodistrofijo (ALD), starih od 2 do 12 let, z lezijami, ki se pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) možganov ne obarvajo z gadolinijem (tj. so Gd-negativne), z nevrološko funkcionalno oceno (Neurological Functional Score, NFS) 0 ali 1, mora imetnik dovoljenja za promet na podlagi podatkov iz registra bolnikov izvesti mednarodno, multicentrično, neintervencijsko študijo za zbiranje podatkov o dolgoročni učinkovitosti leriglitazona v dejanski klinični praksi v skladu z dogovorjenim protokolom ter predložiti njene rezultate.	Letno (z letno ponovno oceno)
Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti leriglitazona pri fantih z adrenolevkodistrofijo (ALD), starih od 2 do 12 let, z lezijami, ki se pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) možganov ne obarvajo z gadolinijem (tj. so Gd-negativne), z nevrološko funkcionalno oceno (Neurological Functional Score, NFS) 0 ali 1, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti letna poročila o vseh novih informacijah v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo leriglitazona.	Letno (z letno ponovno oceno)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Nezglyal 13,7 mg/ml peroralna suspenzija
leriglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 13,7 mg leriglitazona (v obliki klorida).
Ena steklenička (100 ml) vsebuje 1370 mg leriglitazona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sorbitol (E 420), natrij in natrijev benzoat (E 211). Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Peroralna suspenzija
1 × 100 ml steklenička
1 × 12 ml brizga za peroralno odmerjanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo dobro pretresajte 30 sekund.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju: do 66 dni pri temperaturi do 25 °C.

Datum prvega odprtja: ____/____/____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2060/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nezglyal

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

Nezglyal 13,7 mg/ml peroralna suspenzija
leriglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 13,7 mg leriglitazona (v obliki klorida).
Ena steklenička (100 ml) vsebuje 1370 mg leriglitazona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi E211, E420 in natrij. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Peroralna suspenzija.
100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo dobro pretresajte 30 sekund.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju: do 66 dni pri temperaturi do 25 °C.
Datum prvega odprtja: ____/____/____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2060/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Nezglyal

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nezglyal 13,7 mg/ml peroralna suspenzija leriglitazon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom dajanja zdravila vašemu otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas in vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne tistim, ki jih ima vaš otrok.
- Če pri svojem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nezglyal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nezglyal
3. Kako jemati zdravilo Nezglyal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nezglyal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nezglyal in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nezglyal vsebuje učinkovino leriglitazon. Spada v skupino zdravil, znanih kot agonisti receptorjev gama, aktiviranih s peroksisomskimi proliferatorji (PPAR γ).

Zdravilo Nezglyal je zdravilo za redko možgansko bolezen pri dečkih, imenovano cerebralna adrenolevkodistrofija (cALD).

Zdravilo Nezglyal se uporablja pri dečkih, starih od 2 do 12 let, s cALD in možganskimi lezijami, pri katerih se ne kažejo motnje krvno-možganske pregrade in so imenovane »Gd-negativne« lezije (to so območja, ki ne vpijejo kontrastnega sredstva gadolinija in se zato pri magnetorezonančnem slikanju (MRI) ne osvetlijo), ter brez kliničnih simptomov ali z blagimi kliničnimi simptomi (kar pomeni z nevrolško funkcionalno oceno (Neurological Functional Score, NFS) 0 ali 1).

Cerebralna adrenolevkodistrofija (cALD) je oblika dedne bolezni, imenovane adrenolevkodistrofija, pri kateri se maščobne snovi, znane kot »zelo dolgoverižne maščobne kisline« kopičijo v različnih tkivih v telesu, predvsem v možganih, hrbtenjači in adrenalnih žlezah (dve žlezi nad ledvicami). Pri cALD kopičenje teh snovi v možganih povzroči vnetje in razpad zaščitne ovojnice (mielina), ki ščiti živčne celice in sodeluje pri njihovem signaliziranju. To vodi do možganskih lezij.

Ljudje z ALD lahko razvijejo cALD v otroštvu. Ljudje lahko razvijejo Gd-negativne lezije brez kliničnih simptomov ali z blagimi kliničnimi simptomi. Te lezije lahko napredujejo do resnejše bolezni, ki je lahko življenje ogrožajoča.

Učinkovina v zdravilu Nezglyal, leriglitazon, deluje tako, da se veže na tarčo (receptor) v telesu, znano kot receptor PPAR γ , in jo aktivira. Receptorji PPAR γ sodelujejo pri uravnavanju delovanja mitohondrijev (struktur v celicah, ki proizvajajo energijo), odzivu celic na oksidativni stres (poškodbe, ki jih povzročijo toksične molekule, ki vsebujejo kisik, znane kot prosti radikali) in vnetju.

Leriglitazon ščiti živčne celice pred poškodbami, ki jih povzroča cALD, tako, da zmanjša vnetje, izboljša delovanje mitohondrijev in ščiti pred poškodbami, ki jih povzročajo prosti radikali.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nezglyal

Ne uporabljajte zdravila Nezglyal

- če je vaš otrok alergičen na leriglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je vaš otrok alergičen na vrsto zdravil, znanih kot »tiazolidindioni«, kot je pioglitazon (uporablja se za zniževanje ravni sladkorja v krvi pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2),
- če ima vaš otrok srčno popuščanje ali ga je kadar koli imel.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Nezglyal svojemu otroku se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

- O stranskih učinkih pri zdravljenju z zdravilom Nezglyal so pogosteje poročali v prvih šestih mesecih zdravljenja. Predvsem so poročali o stranskih učinkih pridobivanja teže in zadrževanja vode, kar vodi do edema z znaki, kot so otekanje nog, stopal in gležnjev. Otrokov zdravnik bo to spremljal, zdravljenje vašega otroka z zdravilom Nezglyal pa bo prekinjeno, če se bodo pojavili simptomi edema ali srčnega popuščanja.
- Pri nekaterih bolnikih, ki imajo težave z zadrževanjem vode, se lahko razvije srčno popuščanje. Čim prej obvestite otrokovega zdravnika, če pri svojem otroku opazite znake srčnega popuščanja, kot so nenavadna kratka sapa, povečano otekanje nog, stopal ali gležnjev kljub ukrepom, ki jih je sprejel zdravnik, nelagodje ali otekanje v trebuhu, težave s spanjem z zasoplostjo, ko ležite na postelji, bolečine v prsih ali palpitacije, pogost suh, dražeč kašelj.
- Zdravljenje z zdravilom Nezglyal je treba prekiniti vsaj 5 dni preden vaš otrok začne prejemati zdravila za pripravljane bolnikov, ki se uporabljajo pri presaditvi hematopoetskih matičnih celic, procesa, kjer se celice očistijo iz bolnikovega kostnega mozga in se nadomestijo z matičnimi celicami, ki tvorijo nov kostni mozeg.
- Če ima vaš otrok okvarjeno delovanje jeter, bo njegov zdravnik skrbno pretehtal, ali je to zdravilo primerno zanj, in ga bo morda želel skrbno spremljati.
- Če med zdravljenjem opazite kri v urinu svojega otroka ali če vaš otrok boleče ali težko urinira, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Preden začnete dajati zdravilo Nezglyal svojemu otroku, mu bodo odvzeli vzorec krvi za preiskavo delovanja jeter. To preiskavo boste morda morali opraviti večkrat v rednih intervalih. Takoj obvestite otrokovega zdravnika, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi bolezni jeter, kot so nepojasnjena slabost, bruhanje ali bolečine v trebuhu, izguba teže, temen urin ali porumenelost kože (zlatenica).
- Če ima vaš otrok osteoporozo ali obstaja tveganje za zlome kosti, se posvetujte z njegovim zdravnikom. Zdravila iz istega razreda so povezana s povečanim tveganjem za zlome kosti. Ni znano, ali lahko zdravilo Nezglyal vpliva na razvoj kosti ali trdnost kosti pri otrocih. Zdravnik bo med zdravljenjem spremljal rast in zdravje kosti vašega otroka.
- Zdravila Nezglyal se ne sme uporabljati skupaj z zdravili za zniževanje krvnega sladkorja, ker lahko to poveča tveganje za nizek krvni sladkor (hipoglikemijo). Če ima vaš otrok sladkorno bolezen tipa 1 ali 2 in jemlje katero koli antidiabetično zdravilo, bo njegov zdravnik skrbno pretehtal, ali je to zdravilo primerno zanj, in ga bo morda želel skrbno spremljati.
- Če ima vaš otrok posebno vrsto očesne bolezni, imenovane makularni edem (otekanje zadnjega dela očesa), ga bo njegov zdravnik morda napotil na pregled oči in odločil, ali je treba zdravljenje nadaljevati.

Otroci, mlajši od 2 let

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 2 let, ker v tej starostni skupini ni bilo preizkušeno.

Druga zdravila in zdravilo Nezglyal

Obvestite otrokovega zdravnika, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Nezglyal:

- gemfibrozil (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
- itrakonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
- klaritromicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb),
- metformin (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni) ali druga zdravila, ki znižujejo krvni sladkor, kot so insulin, gliklazid, glimepirid ali glibenklamid.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Nezglyal:

- karbamazepin (uporablja se za zdravljenje določenih vrst napadov pri ljudeh z epilepsijo, bolečin pri trigeminalni nevralgiji ali manije pri bipolarni motnji),
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje določenih bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo),
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije),
- fenobarbital (uporablja se za zdravljenje epilepsije).

Naslednja zdravila lahko zahtevajo posebno spremljanje, kadar se jemljejo skupaj z zdravilom Nezglyal:

- rosuvastatin (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
- metotreksat (uporablja se za zdravljenje določenih vnetnih bolezni in nekaterih vrst raka),
- sulfasalazin (uporablja se za zdravljenje vnetne črevesne bolezni).

Otrokov zdravnik bo odločil, ali lahko vaš otrok ta zdravila jemlje skupaj z zdravilom Nezglyal, in ga bo morda natančneje spremljal.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Če pri svojem otroku opazite neželene učinke, ki vplivajo na njegov vid, ne sme kolesariti ali upravljati strojev, dokler se njegov vid ne normalizira (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

Zdravilo Nezglyal vsebuje sorbitol, natrij in natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 8000 mg sorbitola v 100 ml, kar je enako 80 mg/ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je otrokov zdravnik povedal, da ima vaš otrok intoleranco za nekatere sladkorje ali če so mu diagnosticirali dedno intoleranco za fruktozo (HFI), redko genetsko motnjo, pri kateri oseba ne more razgraditi fruktoze, se posvetujte z njegovim zdravnikom, preden vaš otrok vzame ali prejme to zdravilo.

To zdravilo vsebuje 200 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na 100 ml, kar je enako 2 mg/ml. To je enako 0,10 % priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

To zdravilo vsebuje 100 mg natrijevega benzoata v 100 ml, kar je enako 1 mg/ml.

3. Kako jemati zdravilo Nezglyal

Pri dajanju tega zdravila svojemu otroku natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravljenje s tem zdravilom mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, ki povzročajo, da živčne celice ne delujejo več pravilno.

Zdravilo Nezglyal je na voljo kot suspenzija, ki se jemlje skozi usta enkrat na dan.

Priporočeni dnevni odmerek bo izračunal otrokov zdravnik glede na njegovo starost, maso in višino. Vaš otrok bo moral hoditi na redne preglede pri svojem zdravniku, da bo zagotovljeno, da še vedno prejema pravi odmerek glede na njegovo rast.

Zdravilo Nezglyal dajajte svojemu otroku vsak dan ob istem času, po možnosti po zajtrku.

Otrokov zdravnik ali farmacevt vam bo pokazal, kako odmeriti pravilen odmerek. Uporabite odmerno brizgo, ki je priložena zdravilu Nezglyal, da odmerite vaš dnevni odmerek ali dnevni odmerek vašega otroka.

Navodila za uporabo

- Pred vsakim odmerkom dobro pretresajte steklenico približno 30 sekund.
- Steklenico postavite na vodoravno, stabilno površino in odstranite pokrovček.
- Vstavite odmerno brizgo, ki je priložena v pakiranju, v stekleničko in izvlecite priporočeni dnevni odmerek.
- Vsebinsko peroralne odmerne brizge stresite v otrokova usta in se prepričajte, da otrok pogoltne odmerek.
- Ko date otroku dnevni odmerek, zaprite stekleničko. Peroralno odmerno brizgo operite s čisto vodo in jo posušite s papirnato brisačo. Stekleničko in brizgo za peroralno odmerjanje postavite nazaj v originalno embalažo, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

Če ste svojemu otroku dali večji odmerek zdravila Nezglyal, kot bi smeli

Če svojemu otroku pomotoma date preveč zdravila ali če to zdravilo vzame kdo drug ali drug otrok, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, in vzemite ta navodila za uporabo s seboj.

Če ste svojemu otroku pozabili dati zdravilo Nezglyal

Če vaš otrok izpusti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot običajno. Ne dajajte dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek.

Če vaš otrok preneha jemati zdravilo Nezglyal

Zdravilo Nezglyal je treba jemati vsak dan, za zagotovitev pravilnega delovanja. Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so pogostejši na začetku zdravljenja in lahko zahtevajo nadzor otrokovega zdravnika.

Pri otrocih, zdravljenih z zdravilom Nezglyal, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- otekanje zaradi zadrževanja tekočine, vključno z otekanjem otrokovih spodnjih delov nog, obraza ali očesnih vek (edem).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremembe krvnih preiskav, kot so:
 - nizka vrednost rdečih krvnih celic (anemija),
 - nenavadno ravnovesje različnih vrst belih krvnih celic,
 - kri potrebuje več časa, da se strdi (zvišano mednarodno normalizirano razmerje (INR)),
 - nizka vrednost belih krvnih celic (levkopenija),
 - nizka vrednost limfocitov, vrste belih krvnih celic (limfopenija),

- nizka vrednost nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic (nevtropenija),
- povišana vrednost protrombina (proteina, potrebnega za strjevanje krvi),
- povečane vrednosti krvnega označevalca, povezanega s srcem (N-terminalni prohormon možganskega natriuretičnega peptida)
- povečan apetit,
- pridobivanje telesne mase,
- glavobol,
- nočno znojenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nezglyal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju: uporabno do 66 dni pri temperaturi pod 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga vaš otrok ne uporablja več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nezglyal

Učinkovina je leriglitazon (v obliki klorida).

En ml peroralne suspenzije vsebuje 13,7 mg leriglitazona (v obliki klorida).

Ena steklenička (100 ml) vsebuje 1370 mg leriglitazona (v obliki klorida).

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E 420), mikrokristalna celuloza (E 460i) in natrijev karmelozat (E 466), natrijev saharinat (E 954), natrijev benzoat (E 211), natrijev citrat (E 331), citronska kislina, brezvodna (E 330), aroma jagode in prečiščena voda (glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Nezglyal vsebuje sorbitol, natrij in natrijev benzoat«).

Izgled zdravila Nezglyal in vsebina pakiranja

Zdravilo Nezglyal je homogena, bela peroralna suspenzija.

Steklenička iz hidrolitičnega jantarnega stekla razreda III s prostornino 100 ml, z belim polietilenskim, za otroke varnim pokrovčkom, s priloženo polietilensko peroralno dozirno brizgo s prostornino 12 ml, graduirano na vsakih 0,5 ml.

Velikost pakiranja je ena steklenička.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

Francija

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel.: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH TER, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.