

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nezglyal 13,7 mg/mL, suspension buvable
leriglitzone

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension buvable contient 13,7 mg de leriglitzone (sous forme de chlorhydrate).

Un flacon (100 mL) contient 1 370 mg de leriglitzone (sous forme de chlorhydrate).

Excipients à effet notoire

Chaque mL contient 80 mg de sorbitol (E 420).

Chaque mL contient 2 mg de sodium.

Chaque mL contient 1 mg de benzoate de sodium (E 211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension blanche et homogène.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nezglyal est indiqué dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc) chez les garçons atteints d'adrénoleucodystrophie (ALD) âgés de 2 à 12 ans, ne présentant aucune lésion rehaussée par le gadolinium (Gd) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (c'est-à-dire Gd négatif), et présentant un score fonctionnel neurologique (NFS) de 0 ou 1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nezglyal doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies neurodégénératives.

Posologie

Nezglyal doit être administré une fois par jour. Les doses recommandées sont basées sur la taille et le poids corporel, comme indiqué ci-dessous dans le Tableau 1 (enfants de 2 à 5 ans) et le Tableau 2 (enfants de 6 à 12 ans).

Tableau 1 : Doses recommandées en mL pour les enfants de 2 à 5 ans

	Poids corporel (kg)						
Taille (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

Tableau 2 : Doses recommandées en mL pour les enfants de 6 à 12 ans

	Poids corporel (kg)						
Taille (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

Ajustements posologiques chez l'enfant

Il est recommandé de contrôler la croissance des patients pédiatriques tous les 6 mois afin d'ajuster la dose, en surveillant la taille et le poids.

Ajustements posologiques en cas de modifications de la fonction hépatique

Avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci, il convient de surveiller l'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients et d'ajuster la posologie conformément aux recommandations présentées dans le Tableau 4. Des tests de la fonction hépatique appropriés doivent être effectués chez les patients avant l'instauration du traitement et faire l'objet d'une surveillance régulière pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau 3 : Recommandations relatives à l'arrêt du traitement par Nezglyal

Effet indésirable	Gravité	Ajustements posologiques recommandés
Augmentation des enzymes hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Alanine aminotransférase (ALAT) > 3,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN) confirmée par deux mesures. La deuxième mesure doit être effectuée dans les 3 à 5 jours suivant le premier résultat élevé.	Le traitement doit être suspendu dès la première mesure d'une élévation importante jusqu'à normalisation. Après normalisation, envisager la reprise du traitement et la poursuite de la surveillance des enzymes hépatiques. En cas de récurrence d'une élévation des enzymes hépatiques, la prise en charge doit être répétée comme décrit ci-dessus.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il convient de conseiller aux patients de ne pas prendre de double dose et de prendre la dose suivante comme prescrit.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ; par conséquent, la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ces patients.

L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (groupes A, B ou C de la classification de Child-Pugh) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets présentant une insuffisance rénale. L'excrétion rénale joue un rôle mineur dans la clairance de la leriglitzone sous forme inchangée et une accumulation cliniquement significative de leriglitzone ou du métabolite actif M3 chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est peu probable. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire (DFG) = 60 à 89 mL/min).

Toutefois, l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 mL/min) n'est pas recommandée.

Population pédiatrique (enfants de moins de 2 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Nezglyal chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

La suspension est administrée une fois par jour, de préférence après le petit-déjeuner, à la même heure chaque jour.

Le flacon doit être bien agité pendant environ 30 secondes avant chaque prise.

La suspension doit être administrée à l'aide de la seringue orale graduée fournie, afin de mesurer le volume approprié de suspension correspondant à la dose prescrite au patient.

Pour plus d'informations sur la manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux thiazolidinediones.

Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (stades I à IV de la NYHA) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Œdème/rétention liquidienne et insuffisance cardiaque

Des cas d'œdème ont été observés très fréquemment chez les enfants (voir rubrique 4.8). Chez les enfants, les cas concernaient généralement un œdème facial ou périorbitaire.

L'œdème peut apparaître dans les 4 semaines suivant le début du traitement, la majorité des patients présentant ce symptôme dans les 24 semaines. Les diurétiques ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'œdème, car ils peuvent perturber l'équilibre électrolytique chez les patients recevant un traitement hormonal substitutif par corticostéroïdes pour une insuffisance surrénale associée à une ALD.

L'œdème ne se stabilise pas et ne disparaît pas à la suite d'une réduction de la dose. En cas d'œdème persistant ou sévère, l'arrêt du traitement peut être envisagé si l'œdème n'est pas toléré. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent présenter un œdème périphérique ou facial.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la leriglitazone chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou des antécédents cardiaques, ni chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). L'utilisation de la leriglitazone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou des antécédents cardiaques (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les signes et symptômes de rétention liquidienne (une évaluation de la pression veineuse jugulaire et un examen visant à détecter une hépatomégalie sont recommandés après le début du traitement) et d'insuffisance cardiaque (stades I à IV de la NYHA) ou une prise de poids liée à la rétention liquidienne ; en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque (stades I à IV de la NYHA), p. ex. l'hypertension, une maladie coronarienne, une valvulopathie ou des antécédents familiaux (voir rubrique 4.8).

Le traitement par la leriglitazone doit être interrompu en cas de détérioration cliniquement significative de l'état cardiaque.

Patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Le traitement par la leriglitazone doit être interrompu au moins cinq jours avant le début des procédures de GCSH, défini comme le jour de la première administration du traitement de conditionnement myéloablatif. Le moment de l'arrêt du traitement doit être confirmé par le médecin traitant en fonction du schéma de conditionnement prévu.

Surveillance de la fonction hépatique

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant le début du traitement chez tous les patients. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une élévation des taux d'enzymes hépatiques à la référence (aspartate aminotransférase (ASAT) ou ALAT > 2 fois la référence), une bilirubine totale > 1,5 fois la référence (sauf en cas de syndrome de Gilbert) ou tout autre signe de maladie hépatique.

Après le début du traitement, il est recommandé de surveiller périodiquement les enzymes hépatiques ; tous les trimestres pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois. Si les taux d'ALAT augmentent jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement, les taux d'enzymes hépatiques doivent être réévalués dans un délai de 3 à 5 jours après les premiers résultats élevés. Si les taux d'ALAT restent supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être suspendu. Le traitement peut être repris après normalisation, avec une surveillance continue des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2).

Prise de poids

Une prise de poids survient très fréquemment chez les patients pédiatriques pendant le traitement par la leriglitazone (voir rubrique 4.8).

Sécurité à long terme dans la population pédiatrique

L'expérience avec la leriglitzone chez les patients pédiatriques est limitée. Les données de sécurité à long terme dans cette population ne sont pas disponibles. L'impact potentiel de la leriglitzone sur la densité minérale osseuse et la croissance chez les patients pédiatriques est inconnu. Lors du traitement de patients pédiatriques, une surveillance clinique appropriée doit être envisagée.

Cancer de la vessie

Une augmentation du risque de cancer de la vessie a été rapportée avec la pioglitazone dans le traitement du diabète de type II. Aucun cas de tumeur maligne de la vessie n'a été rapporté avec la leriglitzone ; toutefois, les données de sécurité à long terme sont limitées.

Il convient de conseiller aux patients de consulter sans délai leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes, tels qu'une dysurie ou une urgence mictionnelle, apparaissent au cours du traitement.

Risque de fractures osseuses

Bien qu'aucune fracture osseuse n'ait été rapportée avec la leriglitzone dans les études à ce jour, les fractures constituent un effet de classe reconnu des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs gamma (PPAR γ) en raison de leurs effets sur le métabolisme osseux. Les patients présentant un risque accru de fracture doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Diabète sucré de type I et de type II

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients atteints de diabète sucré de type I ou II n'ont pas été établies. La leriglitzone ne doit pas être utilisée chez les patients sous traitements hypoglycémisants, en raison du risque accru d'hypoglycémie. Chez les patients diabétiques, les thiazolidinediones ont été associées à des cas d'œdème maculaire diabétique d'apparition récente ou d'aggravation, souvent accompagnés d'une diminution de l'acuité visuelle et d'un œdème périphérique. Les professionnels de santé doivent être attentifs à la possibilité d'un œdème maculaire si les patients signalent des troubles de l'acuité visuelle ; une consultation ophtalmologique appropriée doit être envisagée.

Excipients à effet notoire

Sorbitol (E420)

Ce médicament contient 8 000 mg de sorbitol par 100 mL, ce qui équivaut à 80 mg/mL.

Les patients atteints d'intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/se voir administrer ce médicament.

Il convient de tenir compte de l'effet additif des produits administrés en concomitance contenant du sorbitol (ou du fructose) et de l'apport alimentaire en sorbitol (ou en fructose).

La teneur en sorbitol des médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés en concomitance.

Sodium

Ce médicament contient 2 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,10 % de l'apport quotidien maximal de 2 g de sodium recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour un adulte.

Benzoate de sodium (E211)

Ce médicament contient 100 mg de benzoate de sodium par 100 mL, ce qui équivaut à 1 mg/mL.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions affectant la leriglitzone

À ce jour, aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la leriglitzazone.

La leriglitzazone est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP2C8 et CYP3A4) et constitue un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Inhibiteurs des enzymes CYP2C8 et CYP3A

L'utilisation concomitante de leriglitzazone avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP2C8 (par exemple, le gemfibrozil) ou des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A (par exemple, l'itraconazole, le kétoconazole, la clarithromycine, le ritonavir, le vérapamil) n'est pas recommandée. Une attention particulière doit être portée lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 sont administrés simultanément avec la leriglitzazone.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A

L'utilisation concomitante de leriglitzazone avec des inducteurs du CYP2C8 et/ou du CYP3A (par exemple, la carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est pas recommandée.

Interactions avec les transporteurs

Aucun effet n'est attendu sur l'absorption de la leriglitzazone en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP, étant donné que la biodisponibilité orale absolue est élevée. Les inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP ne devraient pas augmenter de manière significative les concentrations de leriglitzazone dans le cerveau.

Effet de la leriglitzazone sur d'autres médicaments

Interactions avec les transporteurs

Le potentiel d'inhibition de la BCRP au niveau intestinal est inconnu. Les médicaments administrés de façon concomitante qui sont des substrats de ces transporteurs (y compris, mais sans s'y limiter, le lapatinib, le méthotrexate, la rosuvastatine, le topotécan et la sulfasalazine) peuvent voir leurs concentrations plasmatiques augmenter et doivent être utilisés avec prudence.

Interactions avec les médicaments hypoglycémisants

Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec des médicaments antidiabétiques n'a été réalisée à ce jour avec la leriglitzazone. La leriglitzazone augmente la sensibilité à l'insuline ; par conséquent, l'utilisation concomitante avec des traitements hypoglycémisants (p. ex., la metformine, l'insuline, le gliclazide, le glimépiride ou le glibenclamide) peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

La leriglitzazone ne doit pas être utilisée chez les patients recevant des médicaments hypoglycémisants. Si l'utilisation concomitante est jugée inévitable, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d'hypoglycémie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sans objet.

Allaitement

Sans objet.

Fertilité

Aucune donnée chez l'humain concernant l'effet de la leriglitzazone sur la fertilité n'est disponible. Chez le rat, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles ; en revanche, un effet sur la fertilité a été noté chez les femelles (nombre réduit d'embryons vivants) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nezglyal a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Une augmentation du larmoiement ainsi qu'un œdème/gonflement de la paupière pouvant entraîner des troubles visuels potentiels peuvent survenir après l'administration de leriglitzone (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de la leriglitzone repose sur les données issues des études cliniques ainsi que sur l'expérience clinique complémentaire acquise chez des patients pédiatriques atteints d'ALD.

Chez les enfants (âgés de 2 à 12 ans), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par la leriglitzone ont été une prise de poids (8,7 %), un œdème des paupières (8,7 %), une leucopénie (8,7 %) et une neutropénie (8,7 %) (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité d'emploi de la leriglitzone chez les patients pédiatriques atteints d'ALD a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase II (MT-2-02) portant sur 23 patients âgés de 2 à 12 ans. La durée moyenne (écart-type) du traitement était de 76,2 (48,91) semaines et la médiane était de 57,9 (min., max. 5,4 ; 192,1) (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables chez les enfants (âgés de 2 à 12 ans) sont répertoriés dans le Tableau 4. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA et leur fréquence. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par fréquence, selon la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Anomalie de la formule leucocytaire Augmentation du rapport international normalisé Leucopénie Lymphopénie Neutropénie Augmentation du taux de prothrombine	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids Augmentation de l'appétit	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Affections cardiaques	Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueurs nocturnes	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème*	Très fréquent

*L'œdème comprend l'œdème périphérique, le gonflement du visage et l'œdème de la paupière.

Description de certains effets indésirables

Anémie

Des cas d'anémie (y compris l'anémie et l'anémie ferriprive) ont été rapportés chez des patients traités par la leriglitzazone, d'après les analyses de laboratoire (4,3 % chez les enfants (âgés de 2 à 12 ans)). Chez certains patients, les résultats de laboratoire étaient compatibles avec des modifications macrocytarques (p. ex., augmentation du volume globulaire moyen ou diminution de la concentration moyenne d'hémoglobine). La plupart des événements ont été signalés au cours des 48 premières semaines suivant le début du traitement. Ces événements étaient légers et asymptomatiques.

Prise de poids

Une prise de poids a été rapportée chez 8,7 % des enfants (âgés de 2 à 12 ans). La plupart des événements ont été rapportés au cours des 24 premières semaines suivant le début du traitement et étaient d'intensité légère.

Œdème et œdème des paupières

Des œdèmes (notamment œdème et œdème des paupières) ont été rapportés chez les patients traités par la leriglitzazone (17,4 % des patients chez les enfants (âgés de 2 à 12 ans)). La plupart des effets indésirables ont été rapportés au cours des 24 premières semaines suivant le début du traitement et étaient tous d'intensité légère chez les enfants.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation de la leriglitzazone chez les patients âgés de moins de 2 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient par ECG et par des contrôles de la glycémie et de la pression artérielle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du tube digestif et du métabolisme, Produits divers du tube digestif et du métabolisme, Code ATC : A16AX23

Mécanisme d'action

La leriglitzazone est un agoniste sélectif du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ).

La leriglitzazone réduit la neuroinflammation en inhibant la signalisation inflammatoire médiée par le NF- κ B, protège les neurones et les astrocytes, et diminue l'activation des microglies dans des modèles *in vitro* d'ALDc. Elle a également réduit le stress oxydatif et favorisé la fonction mitochondriale dans différents types de cellules neuronales. La leriglitzazone a diminué l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales dans des modèles *in vitro* liés à la barrière hémato-encéphalique. Dans un modèle *in vivo* de neuroinflammation pertinent pour l'ALDc, la leriglitzazone a entraîné une réduction dose-dépendante des symptômes cliniques. Des effets protecteurs et réparateurs sur la myélinisation ont été démontrés dans des modèles *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité clinique

L'efficacité de la leriglitzone dans la population concernée par l'indication a été évaluée dans une étude ouverte menée chez des patients pédiatriques de sexe masculin atteints d'ALDc (MT-2-02 ; N = 23).

Étude MT-2-02

L'étude MT-2-02 était une étude ouverte menée chez des patients pédiatriques de sexe masculin âgés de 2 à 12 ans atteints d'ALDc afin d'évaluer les effets de la leriglitzone (13,7 mg/mL) sur la progression de la maladie avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). La leriglitzone a été administrée une fois par jour par voie orale ; les doses initiales ont été définies en fonction de l'âge et du poids, puis ajustées en fonction des résultats pharmacocinétiques afin d'atteindre l'exposition cible (170 mcg·h/mL). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la semaine 96, sauf en cas d'arrêt prématuré pour une GCSH. Au total, 23 patients ont été inclus, avec la répartition d'âge suivante : 7 patients âgés de 2 à 5 ans et 16 patients âgés de 6 à 12 ans ; l'âge moyen des 23 patients était de 7,7 ans (ET : 2,93) ; les caractéristiques initiales sont présentées dans les tableaux ci-dessous. À l'inclusion, les patients ont été répartis dans l'une de deux populations : ceux présentant des lésions cérébrales Gd-négatives (population 1 – sans rehaussement au gadolinium [Gd négatif] ; $n = 9$) ou ceux présentant des lésions cérébrales Gd-positives (population 2 – rehaussement au gadolinium [Gd positif] ; $n = 14$). À l'inclusion, le score de fonction neurologique (NFS) variait de 0 à 1 dans l'ensemble de la population, et le score d'invalidité fonctionnelle majeure (Major Functional Disability, MFD) était de 0 pour l'ensemble de la population.

Trois patients de la population 2 ont interrompu l'étude avant la semaine 24 et ont donc été exclus de l'ensemble évaluable, car ils ne pouvaient pas fournir les données minimales requises pour évaluer la stabilisation de la maladie. En conséquence, l'ensemble évaluable comprenait 20 patients, dont 9 patients de la population 1 et 11 patients de la population 2.

Au cours de l'étude, sur les 23 patients, 14 ont bénéficié d'une GCSH ou d'une thérapie génique (TG) (Population 1, $n = 3$; Population 2, $n = 11$).

Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées jusqu'à la semaine 96 ou jusqu'à la visite précédant la GCSH, selon la première éventualité.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients présentant une maladie cliniquement et radiologiquement stabilisée à la semaine 96 ou lors de la visite précédant la GCSH, sur la base du taux de stabilisation de la maladie de 10 % observé dans l'évolution naturelle. La stabilisation clinique et radiologique de la maladie (« maladie stabilisée ») a été évaluée à l'aide de critères prédéfinis, définis comme réunissant l'ensemble des critères suivants :

- Variation du score de fonction neurologique (NFS) ≤ 5 points par rapport au score à l'inclusion;
- Absence d'invalidité fonctionnelle majeure (MFD) ;
- Absence de signe de progression des lésions à l'IRM, notamment :
 - Aucune conversion en lésions rehaussées par le gadolinium (Gd+) dans la population 1 (score d'intensité du gadolinium (GIS) = 0) ;
 - Disparition des lésions Gd+ persistantes dans la population 2, définie comme un changement du score GIS de 1, 2 ou 3 à 0, les lésions Gd+ persistantes étant définies comme des lésions présentes sur au moins 2 IRM consécutives couvrant une période minimale de 6 mois ;
 - Absence de croissance significative des lésions T2/FLAIR par rapport à l'IRM précédente dans l'une ou l'autre des populations, telle qu'évaluée par lecture centrale.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation durable par rapport à la valeur initiale pour le NFS ; la variation du score de Loes par rapport au score à l'inclusion et la variation du GIS par rapport au score à l'inclusion.

À la semaine 96 ou à la visite précédant la GCSH, sur 20 patients évaluable, 7 (35 % ; IC à 95 % : 15,4, 100 %) patients répondaient à la définition de « maladie stabilisée » et le critère d'évaluation principal a été atteint. Les résultats détaillés relatifs aux critères d'évaluation principal sont résumés dans le Tableau 5 pour la cohorte de la population 1.

Tableau 5 : Étude MT-2-02. Résultats du critère d'évaluation principal pour la cohorte de la population 1

Critère d'évaluation principal (semaine 96 ou visite précédant la GCSH)	n (%) (Ensemble évaluable, n = 9)	IC à 95 %
Maladie stabilisée	6 (66,7 %)	29,9 % à 100 %
Composantes de la maladie stabilisée :		
1 - Variation du NFS $\leq$ 5	9 (100 %)	66,4 % à 100 %
2 - Absence de MFD	9 (100 %)	66,4 % à 100 %
3 - Absence de progression des lésions	6 (66,7 %)	29,9 % à 92,5 %
3a - Gd négatif (GIS = 0)	6 (66,7 %)	29,9 % à 92,5 %
3b - Absence de croissance significative	7 (77,8 %)	40,0 % à 97,2 %

La variation durable du NFS par rapport au score à l'inclusion a été utilisée pour évaluer 15 domaines de la fonction neurologique ; 6 de ces domaines évaluent les symptômes les plus graves, résumés sous le terme MFD. Dans la population 1, le score NFS médian était de 0 à l'inclusion et est resté à 0 à la semaine 96 ainsi que lors de la visite précédant la GCSH. Aucun patient n'a présenté de variation de plus d'un point du score NFS pendant l'étude, y compris ceux ayant fait l'objet d'un suivi au-delà de 96 semaines.

Tous les patients sont restés exempts de MFD et aucun patient n'est décédé pendant le traitement par la leriglitzone, y compris ceux ayant fait l'objet d'un suivi au-delà de 96 semaines.

La variation du score de Loes par rapport au score à l'inclusion a été utilisée pour évaluer l'augmentation de la charge lésionnelle au fil du temps. Dans la population 1, le score de Loes médian était de 2,0 à l'inclusion. Il est resté stable chez les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 96 (variation médiane par rapport à l'inclusion : 0), tandis que chez les patients ayant bénéficié d'une GCSH, la variation médiane était de 2 lors de la visite précédant la GCSH.

La variation du GIS par rapport au score à l'inclusion a été utilisée pour évaluer les modifications du rehaussement au Gd. Dans la population 1, 6 patients sur 9 (66,7 %) ont conservé un GIS = 0 à la semaine 96. Chez les trois patients ayant évolué vers des lésions avec rehaussement au Gd, le GIS était de 1 lors de la visite précédant la GCSH.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale chez l'homme, la leriglitzone est rapidement absorbée, présentant une biodisponibilité absolue de 91,1 % après une dose unique de 163,93 mg de leriglitzone sous forme libre par voie orale (+ administration intraveineuse de 91 mcg de composé radiomarqué sous forme

libre). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 3 heures après l'administration. Des augmentations proportionnelles de la concentration plasmatique ont été observées pour des doses comprises entre 27,32 et 245,9 mg de leriglitzazone sous forme libre. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 5 jours de traitement. L'administration répétée de doses entraîne un facteur d'accumulation de 1,7 à 1,8.

Distribution

La leriglitzazone se lie aux protéines plasmatiques humaines à hauteur de 96,4 % et le rapport sang/plasma est de 0,6. Le volume de distribution est de 35,3 L. La leriglitzazone a été détectée dans le liquide céphalorachidien (LCR) de volontaires humains 4 heures après la dose du jour 8, à des concentrations de 188 ng/mL et 332 ng/mL, après la dernière dose de 135 et 270 mg de chlorhydrate de leriglitzazone, respectivement. Cela correspond approximativement à 2 % de la concentration plasmatique totale de leriglitzazone. Le M3 ne traverse la barrière hémato-encéphalique que de manière très limitée.

Biotransformation

La leriglitzazone subit un métabolisme hépatique principalement via le CYP2C8 et le CYP3A4.

Le M3 est le principal métabolite de la leriglitzazone ; il est formé par déshydrogénation de la fonction alcool. Chez des volontaires humains, la leriglitzazone représente 60 à 65 % de la matière totale liée au médicament (2 à 24 h) dans le plasma et le principal métabolite M3 représente 30 à 35 %. La leriglitzazone et le M3 sont des substrats de la glycoprotéine P et du BCRP.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 163,93 mg de leriglitzazone marquée au [^{14}C], la radioactivité est principalement excrétée dans l'urine (77 %) et, dans une moindre mesure, dans les selles (24 %). Dans les urines, la leriglitzazone a été excrétée principalement sous forme de métabolites oxydés et de conjugués glucuronides, contenant seulement des traces de leriglitzazone inchangée et de métabolite actif M3. Dans les fèces, la leriglitzazone a été excrétée principalement sous forme d'un métabolite sulfaté.

Après une administration orale unique de 180 mg de chlorhydrate de leriglitzazone + une administration intraveineuse de 100 mcg de chlorhydrate de leriglitzazone marqué au ^{14}C , l'excrétion biliaire estimée dans les selles est de 21,3 % de la radioactivité totale, et seules de faibles quantités sont excrétées sous forme inchangée de leriglitzazone marquée au ^{14}C ou de M3 marqué au ^{14}C . La demi-vie d'élimination de la leriglitzazone et du M3 est d'environ 22 h. La clairance mesurée chez l'homme est de 0,976 L/h.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité.

Les observations toxicologiques après administration répétée de leriglitzone chez la souris, le rat et le chien pendant respectivement jusqu'à 3, 6 et 9 mois étaient typiques d'une activation excessive du PPAR γ . À savoir, les études ont montré une diminution du nombre de globules rouges (GR), une augmentation du poids cardiaque ainsi qu'une augmentation des dépôts et de l'infiltration graisseux. De plus, dans l'étude de toxicité chronique chez le rat, un sarcome malin sous-cutané isolé a été observé chez un mâle ayant reçu la dose élevée. Au NOAEL de l'étude de toxicité chronique sur le rat, l'exposition systémique combinée à la leriglitzone non liée et à son métabolite M3 était similaire à celles attendues chez les patients.

Cancérogénicité

Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence dans les études de cancérogénicité de deux ans menées chez les deux espèces étudiées, le rat et la souris.

Dans une étude de carcinogenèse de 2 ans menée chez des rats Sprague Dawley (CrI:CD[SD]) traités par la leriglitzone, aucun signe néoplasique lié au traitement n'a été observé. Aux doses maximales testées chez l'enfant, les marges de sécurité calculées étaient de 0,63 et 1,50 pour les mâles et les femelles, respectivement, sur la base de l'exposition combinée à la leriglitzone non liée et au M3.

Dans une étude de carcinogenèse de 2 ans menée chez des souris CD-1 (ICR) - (CrI:CD1[ICR]) traitées par la leriglitzone, aucun signe néoplasique lié au traitement n'a été observé. Aux doses maximales testées chez l'enfant, les marges de sécurité calculées étaient de 37,5 et 21,5 pour les mâles et les femelles, respectivement, sur la base de l'exposition combinée à la leriglitzone non liée et au M3.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal ont été menées chez des rates et des lapines gravides et ont révélé une diminution du poids corporel fœtal aux doses maximales testées (respectivement 2,61 et 3,74 fois l'exposition clinique cible, sur la base de l'exposition combinée à la leriglitzone non liée et au M3). Aucun effet tératogène n'a été observé. À la dose maximale testée, les effets indésirables sur la fertilité féminine et le développement embryonnaire précoce étaient un nombre réduit d'embryons vivants (10,8 embryons contre 14,3 chez les témoins) due à une réduction du nombre moyen de corps jaunes et à une augmentation de l'ampleur des pertes pré- et post-implantation. Les marges de sécurité pour ces effets ont été estimées à 2,7 fois l'exposition clinique cible chez l'enfant, sur la base de l'exposition systémique combinée à la leriglitzone non liée et à son métabolite M3. Aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles ni aucun effet sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé à aucune des doses évaluées.

Toxicité juvénile

Dans une étude menée chez des rats juvéniles, auxquels le produit a été administré du 22^e au 91^e jour de vie (ce qui équivaut à 2 ans jusqu'à l'âge adulte chez l'homme), les effets toxicologiques observés étaient similaires à ceux observés chez les rats adultes (NOAEL 25 mg/kg/jour, soit 2,19 fois l'exposition cible chez l'enfant, sur la base de l'exposition systémique combinée à la leriglitzone non liée et à son métabolite M3), à l'exception de légers effets sur la densité minérale osseuse. Il n'existe aucune marge de sécurité pour cet effet. Une pertinence clinique ne peut être exclue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E 420)
Cellulose microcristalline (E 460)
Carmellose sodique (E 466)
Saccharine sodique (E 954)
Benzoate de sodium (E 211)
Citrate de sodium (E 331)
Acide citrique monohydraté (E 330)
Arôme de fraise
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après première ouverture

Jusqu'à 66 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré de classe hydrolytique III de 100 mL muni d'un bouchon en polyéthylène blanc avec fermeture de sécurité enfant, conditionné avec une seringue doseuse orale en polyéthylène de 12 mL graduée tous les 0,5 mL.

Conditionnement : un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manipulation

Une seringue doseuse orale de 12 mL est fournie pour mesurer avec précision la dose prescrite. Il est recommandé que le professionnel de santé explique au patient ou à son aidant comment utiliser la seringue orale afin de garantir l'administration du volume correct.

Avant chaque administration, le flacon doit être bien agité pendant environ 30 secondes.

Le flacon doit être placé sur une surface horizontale et stable, puis le bouchon doit être retiré. La seringue doseuse pour administration orale fournie dans l'emballage doit être insérée dans le flacon et utilisée pour prélever la dose prescrite. Le contenu de la seringue doseuse pour administration orale doit ensuite être administré directement dans la bouche du patient.

Une fois que le patient a pris sa dose quotidienne, le flacon doit être refermé et la seringue doseuse orale lavée à l'eau claire puis séchée à l'aide d'un essuie-tout. Le flacon et la seringue doseuse orale doivent ensuite être conservés dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ*

EU/1/26/2060/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/EC et toutes les mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

- Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non-interventionnelle (PASS) : afin de mieux caractériser l'incidence des conséquences graves de la rétention hydrique, y compris les œdèmes, ainsi que la sécurité à long terme, notamment la sécurité osseuse, de la leriglitazone chez les garçons âgés de 2 à 12 ans atteints d'adrénoleucodystrophie	Rapports annuels(avec réévaluation annuelle)

(ALD), présentant des lésions ne prenant pas le gadolinium (Gd) (c.-à-d. Gd négatives) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et ayant un score fonctionnel neurologique (Neurological Functional Score [NFS]) de 0 ou 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) devra mener l'étude MT-4-01 et en soumettre les résultats.	
Afin de mieux caractériser l'efficacité de la leriglitzone chez les garçons âgés de 2 à 12 ans atteints d'adrénoleucodystrophie (ALD), présentant des lésions ne prenant pas le gadolinium (Gd) (c.-à-d. Gd négatives) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et ayant un score fonctionnel neurologique (Neurological Functional Score [NFS]) de 0 ou 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) devra mener une étude non interventionnelle multinationale et multicentrique fondée sur les données d'un registre de patients, conformément à un protocole approuvé, afin de recueillir des données en vie réelle à long terme sur l'efficacité de la leriglitzone, et en soumettre les résultats.	Tous les ans (avec réévaluation annuelle).
Afin de garantir une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité du leriglitzone dans le traitement des garçons âgés de 2 à 12 ans atteints d'adrénoleucodystrophie (ALD), présentant des lésions ne prenant pas le gadolinium (Gd) (c.-à-d. Gd négatives) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et ayant un score fonctionnel neurologique (Neurological Functional Score [NFS]) de 0 ou 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) devra fournir des mises à jour annuelles concernant toute nouvelle information relative à la sécurité et à l'efficacité de la leriglitzone.	Tous les ans (avec réévaluation annuelle).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nezglyal 13,7 mg/mL, suspension buvable
leriglitazone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque mL contient 13,7 mg de leriglitazone (sous forme de chlorhydrate).
Un flacon (100 mL) contient 1 370 mg de leriglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sorbitol (E 420), du sodium et du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
1 flacon de 100 mL
1 seringue doseuse orale de 12 mL

5. MODE ET VOIES D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Bien agiter pendant 30 secondes avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après première ouverture : jusqu'à 66 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

Date de première ouverture : ____ / ____ / ____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2060/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nezglyal

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nezglyal 13,7 mg/mL, suspension buvable
leriglitazone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 13,7 mg de leriglitazone (sous forme de chlorhydrate).
Un flacon (100 mL) contient 1 370 mg de leriglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du E 211, du E 420 et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable.
100 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Bien agiter pendant 30 secondes avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après première ouverture : jusqu'à 66 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.
Date de première ouverture : ____/____/____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2060/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nezglyal

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Nezglyal 13,7 mg/mL, suspension buvable leriglitazone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de commencer à donner ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nezglyal et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nezglyal ?
3. Comment prendre Nezglyal ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nezglyal ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nezglyal et dans quels cas est-il utilisé ?

Nezglyal contient la substance active leriglitazone. Il fait partie d'un groupe de médicaments appelés agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes gamma (PPAR γ).

Nezglyal est indiqué dans le traitement d'une maladie cérébrale rare touchant les garçons, appelée adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc).

Nezglyal est utilisé chez les garçons âgés de 2 à 12 ans atteints d'ALDc avec des lésions cérébrales ne montrant aucune atteinte de la barrière hémato-encéphalique, désignées comme étant « Gd-négatives » (il s'agit de zones qui ne captent pas le produit de contraste à base de gadolinium, et qui, par conséquent, ne s'illuminent pas à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]), ainsi que chez les patients ne présentant aucun symptôme clinique ou seulement des symptômes légers (c'est-à-dire un score fonctionnel neurologique [NFS] de 0 ou 1).

L'adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc) est une forme d'une maladie héréditaire appelée adrénoleucodystrophie, dans laquelle des substances grasses appelées « acides gras à très longue chaîne » s'accumulent dans les tissus de l'organisme, principalement dans le cerveau, la moelle épinière et les glandes surrénales (deux glandes situées au-dessus des reins). Dans l'ALDc, l'accumulation de ces substances dans le cerveau provoque une inflammation et la destruction de la gaine protectrice (myéline) qui isole les cellules nerveuses et permet la transmission des signaux nerveux. Cela entraîne l'apparition de lésions cérébrales.

Les personnes atteintes d'ALD peuvent développer une ALDc pendant l'enfance. Elles peuvent présenter des lésions Gd négatives, accompagnées d'aucun symptôme clinique ou seulement de symptômes cliniques légers. Ces lésions peuvent ensuite évoluer vers une forme plus grave de la maladie, susceptible d'engager le pronostic vital.

La substance active de Nezglyal, la leriglitzone, agit en se fixant sur une cible (récepteur) de l'organisme appelée récepteur PPAR γ et en l'activant. Les récepteurs PPAR γ jouent un rôle dans la régulation du fonctionnement des mitochondries (structures cellulaires produisant l'énergie), de la réponse des cellules au stress oxydatif (lésions causées par des molécules toxiques contenant de l'oxygène, appelées radicaux libres) et de l'inflammation. La leriglitzone protège les cellules nerveuses des dommages causés par l'ALDc en réduisant l'inflammation, en améliorant le fonctionnement des mitochondries et en protégeant contre les dommages induits par les radicaux libres.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nezglyal ?

N'utilisez jamais Nezglyal

- si votre enfant est allergique à la leriglitzone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si votre enfant est allergique à une classe de médicaments appelés « thiazolidinediones », tels que la pioglitazone (utilisée pour réduire la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2) ;
- si votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant de donner Nezglyal à votre enfant.

- Les effets indésirables liés au traitement par Nezglyal ont été signalés plus fréquemment au cours des six premiers mois de traitement. Il s'agit notamment d'une prise de poids et d'une rétention d'eau entraînant un œdème, se manifestant par des signes tels qu'un gonflement des jambes, des pieds ou des chevilles. Le médecin de votre enfant surveillera l'apparition de ces effets et le traitement par Nezglyal pourra être interrompu en cas de symptômes sévères d'œdème ou d'insuffisance cardiaque.
- Certains patients présentant une rétention d'eau peuvent développer une insuffisance cardiaque. Informez le médecin de votre enfant dès que possible si votre enfant présente des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel, une augmentation du gonflement des jambes, des pieds ou des chevilles malgré les mesures prises par le médecin, une gêne ou un gonflement au niveau de l'abdomen, des troubles du sommeil accompagnés d'essoufflement en position allongée, des douleurs thoraciques ou des palpitations, ou une toux sèche et rauque fréquente.
- Le traitement par Nezglyal doit être arrêté au moins 5 jours avant le début de l'administration à votre enfant des médicaments de conditionnement utilisés dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, une procédure au cours de laquelle la moelle osseuse du patient est débarrassée de ses cellules, puis remplacée par des cellules souches qui formeront une nouvelle moelle osseuse.
- Si votre enfant présente une insuffisance hépatique, le médecin de votre enfant évaluera soigneusement si ce médicament lui convient et pourra souhaiter le surveiller de près.
- Informez immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez la présence de sang dans les urines de votre enfant ou si votre enfant ressent une miction douloureuse ou difficile pendant le traitement.
- Avant de donner Nezglyal à votre enfant, un prélèvement sanguin sera effectué pour vérifier la fonction hépatique de votre enfant. Ce contrôle pourra être répété à intervalles réguliers. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes de maladie hépatique tels que des nausées inexplicables, des vomissements ou des douleurs abdominales, une perte de poids, des urines foncées ou un jaunissement de la peau (ictère).
- Si votre enfant souffre d'ostéoporose ou présente un risque de fracture osseuse, parlez-en au médecin de votre enfant. Les médicaments de la même classe ont été associés à un risque accru de fractures osseuses. On ignore si Nezglyal peut affecter le développement osseux ou la solidité

des os chez les enfants. Le médecin surveillera la croissance et la santé osseuse de votre enfant pendant le traitement.

- Nezglyal ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments hypoglycémisants, car cela pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Si votre enfant souffre de diabète de type 1 ou 2 et que votre enfant prend un médicament antidiabétique, le médecin de votre enfant évaluera soigneusement si ce médicament lui convient et pourra décider de le surveiller de près.
- Si votre enfant souffre d'une affection oculaire particulière appelée œdème maculaire (gonflement de la partie arrière de l'œil), le médecin de votre enfant pourra lui prescrire un examen ophtalmologique et décider s'il convient de poursuivre le traitement.

Enfants âgés de moins de 2 ans

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de moins de 2 ans, car il n'a pas été testé chez ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Nezglyal

Informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre d'autres médicaments.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Nezglyal :

- gemfibrozil (utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie)
- itraconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- clarithromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
- metformine (utilisée pour traiter le diabète) ou d'autres médicaments qui abaissent la glycémie, tels que l'insuline, le gliclazide, le glimépiride ou le glibenclamide

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Nezglyal :

- carbamazépine (utilisée pour traiter certains types de crises chez les personnes atteintes d'épilepsie, les douleurs liées à la névralgie du trijumeau ou la manie dans le trouble bipolaire)
- rifampicine (utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, notamment la tuberculose)
- phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
- phénobarbital (utilisé pour traiter l'épilepsie)

Les médicaments suivants peuvent nécessiter une surveillance particulière lorsqu'ils sont pris avec Nezglyal :

- rosuvastatine (utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol)
- méthotrexate (utilisé pour traiter certaines maladies inflammatoires et certains cancers)
- sulfasalazine (utilisée pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin)

Le médecin de votre enfant décidera si ces médicaments peuvent être pris en même temps et pourra surveiller votre enfant de plus près.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut avoir une influence mineure sur la capacité à conduire, à faire du vélo et à utiliser des machines. Si votre enfant ressent des effets indésirables affectant sa vision, il ne doit pas faire du vélo ou utiliser des machines jusqu'à ce que sa vision soit revenue à la normale (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Nezglyal contient du sorbitol, du sodium et du benzoate de sodium

Ce médicament contient 8 000 mg de sorbitol par 100 mL, ce qui équivaut à 80 mg/mL. Le sorbitol est une source de fructose. Si le médecin de votre enfant vous a indiqué que votre enfant présente une intolérance à certains sucres ou si une intolérance héréditaire au fructose (IHF) a été diagnostiquée à votre enfant (il s'agit d'une maladie génétique rare dans laquelle une personne ne peut pas métaboliser le fructose), consultez son médecin avant que votre enfant ne prenne ou ne reçoive ce médicament.

Ce médicament contient 200 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par 100 mL, ce qui équivaut à 2 mg/mL. Cela correspond à 1,2 % de l'apport quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 100 mg de benzoate de sodium par 100 mL, ce qui équivaut à 1 mg/mL.

3. Comment prendre Nezglyal ?

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications du médecin de votre enfant. Vérifiez auprès de son médecin en cas de doute.

Le traitement par ce médicament doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies qui entraînent un dysfonctionnement des cellules nerveuses.

Nezglyal est disponible sous forme de suspension à prendre par voie orale une fois par jour.

La dose quotidienne recommandée sera calculée par le médecin de votre enfant en fonction de son âge, de son poids et de sa taille. Votre enfant devra se rendre à des consultations régulières chez son médecin afin qu'il continue à recevoir la dose appropriée à mesure qu'il grandit.

Donnez Nezglyal à votre enfant à la même heure chaque jour, de préférence après le petit-déjeuner.

Le médecin ou le pharmacien de votre enfant vous montrera comment mesurer la dose correcte. Utilisez la seringue doseuse fournie avec Nezglyal pour mesurer votre dose quotidienne ou celle de votre enfant.

Mode d'emploi

- Agitez toujours bien le flacon pendant environ 30 secondes avant chaque prise.
- Posez le flacon sur une surface horizontale et stable, puis retirez le bouchon.
- Insérez la seringue doseuse fournie dans l'emballage dans le flacon et prélevez la dose quotidienne recommandée.
- Videz le contenu de la seringue doseuse orale dans la bouche de votre enfant et assurez-vous qu'il avale la dose.
- Après avoir donné la dose à votre enfant, refermez le flacon. Lavez la seringue doseuse orale à l'eau claire et séchez-la à l'aide d'un essuie-tout. Remettez le flacon et la seringue doseuse orale dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.

Si vous avez donné plus de Nezglyal à votre enfant que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement donné une quantité excessive de ce médicament à votre enfant, ou si une autre personne ou un autre enfant a pris ce médicament, contactez immédiatement un médecin ou un pharmacien et prenez cette notice avec vous.

Si vous oubliez de donner Nezglyal à votre enfant

Si votre enfant manque une dose, donnez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne donnez pas de double dose à votre enfant pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si votre enfant arrête de prendre Nezglyal

Nezglyal doit être pris quotidiennement pour être efficace. Parlez au médecin de votre enfant avant d'arrêter ce traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables sont plus fréquents au début du traitement et peuvent nécessiter une surveillance par le médecin de votre enfant.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les enfants traités par Nezglyal :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Gonflement dû à une rétention d'eau, notamment au niveau des jambes, du visage et/ou des paupières de votre enfant (œdème)

–

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Modifications des résultats d'analyses sanguines, telles que :
 - Faible taux de globules rouges (anémie)Équilibre inhabituel entre les différents types de globules blancs
 - Le sang met plus longtemps à coaguler (augmentation du rapport international normalisé (INR))
 - Faible taux de globules blancs (leucopénie)
 - Faible taux de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
 - Faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie)
 - Augmentation du taux de prothrombine (une protéine nécessaire à la coagulation du sang)
 - Augmentation des taux d'un marqueur sanguin associé au cœur (Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté
- Augmentation de l'appétit
- Prise de poids
- Céphalées
- Sueurs nocturnes

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin ou au chirurgien de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nezglyal ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après première ouverture : utilisation jusqu'à 66 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que votre enfant n'utilise plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nezglyal

La substance active est la leriglitzone (sous forme de chlorhydrate).

Chaque mL de suspension buvable contient 13,7 mg de leriglitzone (sous forme de chlorhydrate).

Un flacon (100 mL) contient 1 370 mg de leriglitzone (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont le sorbitol (E 420), la cellulose microcristalline (E 460i) et la carmellose sodique (E 466), la saccharine sodique (E 954), benzoate de sodium (E 211), citrate de sodium (E 331), acide citrique monohydraté (E 330), arôme de fraise et eau purifiée (voir également la rubrique 2 « Nezglyal contient du sorbitol, du sodium et du benzoate de sodium »).

Comment se présente Nezglyal et contenu de l'emballage extérieur

Nezglyal est une suspension buvable homogène et blanche.

Flacon en verre ambré de classe hydrolytique III de 100 mL muni d'un bouchon en polyéthylène blanc avec fermeture de sécurité enfant, conditionné avec une seringue doseuse orale en polyéthylène de 12 mL graduée tous les 0,5 mL.

Conditionnement : un flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Minoryx Therapeutics S.L.

Av Ernest Lluch, 32, TCM3

08302 Mataró, Barcelone

Espagne

Tél. : +34 93 544 14 66

pharmacovigilanceEU@minoryx.com

Fabricant

Delpharm Huningue S.A.S.

26, Rue de la Chapelle 68330

Huningue

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgique

Tél. : +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tél. : +34 93 475 96 00

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tél. : +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France

Tél. : +32 474 62 24 24

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tél. : +420 739 232 258

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tél. : +36 (30) 542 2071

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB

Tél. : +46 (0)8 30 91 41

(Sverige)

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tél. : +34 93 475 96 00

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tél. : +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tél. : +31 70 208 5211

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Tél. : +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél. : +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Irlande

Neuraxpharm Irlande Ltd.
Tél. : +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Tél. : +302109931458

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finlande

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.