

NOTE D'INFORMATION PRESCRIPTEUR
Accès compassionnel - Nérandomilast

SOMMAIRE

NOTE D'INFORMATION PRESCRIPTEUR.....	1
Dénomination du médicament	2
Mécanisme d'action	2
Indications dans le cadre de l'accès compassionnel.....	2
Posologie et mode d'administration	2
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4
Fertilité, grossesse et allaitement	5
Effets indésirables	6

DENOMINATION DU MEDICAMENT

NERANDOMILAST 9 mg, comprimés pelliculés

NERANDOMILAST 18 mg, comprimés pelliculés

MECANISME D'ACTION

Le nérandomilast est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4 (PDE4) avec une inhibition préférentielle de l'isoenzyme PDE4B au moins 9 fois supérieure à celle des PDE4A, C et D d'après les données *in vitro*. La PDE4 hydrolyse et inactive l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'inhibition préférentielle de la PDE4B augmente la concentration intracellulaire de l'AMPc et réduit l'expression des facteurs de croissance profibrotiques et des cytokines inflammatoires qui sont surexprimés dans la fibrose pulmonaire, ce qui confère au nérandomilast un potentiel effet antifibrotique et immunomodulateur.

INDICATIONS DANS LE CADRE DE L'ACCES COMPASSIONNEL

Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique ou de la fibrose pulmonaire progressive chez les adultes dont la maladie s'aggrave malgré un traitement par anti-fibrosant, ou qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par anti-fibrosants en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La dose recommandée de NERANDOMILAST est de 18 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.

En fonction de la tolérance du patient, la dose peut être réduite à 9 mg deux fois par jour.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A :

En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose de NERANDOMILAST doit être réduite à 9 mg deux fois par jour.

Utilisation concomitante avec la pirfénidone :

L'utilisation concomitante de NERANDOMILAST avec de la pirfénidone diminue l'exposition au nérandomilast d'environ 50 %. Chez les patients utilisant de la pirfénidone, la dose recommandée de

NERANDOMILAST est de 18 mg deux fois par jour et ne doit pas être réduite à 9 mg deux fois par jour (absence d'effet).

Mode d'administration

NERANDOMILAST est destiné à un usage par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

NERANDOMILAST peut être pris avec ou sans nourriture.

Autre mode d'administration :

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés entiers, un comprimé de NERANDOMILAST peut être dispersé dans un verre contenant environ 100 mL d'eau potable non gazeuse à température ambiante. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé et la solution doit être mélangée régulièrement pendant environ 15 à 20 minutes jusqu'à la dispersion du comprimé en toutes petites particules (les comprimés ne se dissolvent pas complètement). La dispersion obtenue doit être bue dans les 2 heures suivant le mélange. Si la dispersion n'est pas bue immédiatement, le patient doit la mélanger à nouveau avant de la boire. Le verre doit être rincé avec environ 100 mL d'eau qui devront également être bus pour assurer l'administration de la dose complète.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de NERANDOMILAST, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire.

La dose maximale recommandée de 18 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

NERANDOMILAST contient du lactose

Chaque comprimé de NERANDOMILAST 9 mg contient du lactose monohydraté équivalant à 81,1 mg de lactose anhydre.

Chaque comprimé de NERANDOMILAST 18 mg contient du lactose monohydraté équivalant à 162,2 mg de lactose anhydre.

Ce médicament n'est pas adapté aux patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

NERANDOMILAST contient du sodium

NERANDOMILAST contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Contraception

D'après les études effectuées chez l'animal, NERANDOMILAST pourrait entraîner une fausse couche. Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée et que des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées pendant le traitement par NERANDOMILAST.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de NERANDOMILAST chez la femme enceinte. D'après les études effectuées chez l'animal, NERANDOMILAST pourrait entraîner une fausse couche. Chez le rat, une perte embryofœtale a été observée à une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) ; cet effet n'a pas été observé à une exposition correspondant à 3 fois l'exposition humaine.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par NERANDOMILAST. NERANDOMILAST n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Les patientes doivent prévenir leur professionnel de santé en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par NERANDOMILAST. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel de perte fœtale.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant la présence de nérandomilast dans le lait maternel ni concernant les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Les études effectuées chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de nérandomilast dans le lait.

Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement maternel doit être interrompu au cours du traitement par NERANDOMILAST.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du nérandomilast sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles à une exposition correspondant à 4 fois l'exposition humaine

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de NERANDOMILAST a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle (FIBRONEER IPF) dans lequel 1 177 patients adultes atteints de FPI ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir NERANDOMILAST 9 mg deux fois par jour, NERANDOMILAST 18 mg deux fois par jour ou le placebo correspondant, en présence ou en l'absence de traitement de fond de la FPI (nintédanib ou pirfénidone), pendant au moins 52 semaines.

Chez les patients atteints de fibroses pulmonaires progressives (FPP), la sécurité de NERANDOMILAST a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle (FIBRONEER ILD) dans lequel 1 178 patients adultes atteints de FPP ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir NERANDOMILAST 9 mg deux fois par jour, NERANDOMILAST 18 mg deux fois par jour ou le placebo correspondant, en présence ou en l'absence de traitement de fond des FPP (nintédanib), pendant au moins 52 semaines.

Les données de sécurité fournies ci-dessous sont basées sur les données à 52 semaines.

Dans les essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec NERANDOMILAST était la diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les fréquences des effets indésirables de NERANDOMILAST dans les essais FIBRONEER IPF et FIBRONEER ILD ayant évalué NERANDOMILAST 18 mg deux fois par jour. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence selon la convention suivante.

Catégories de fréquence	
Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1. Tableau des effets indésirables

<i>Terminologie des classes de systèmes d'organes MedDRA</i>	<i>Terme MedDRA selon la version 27.1 de MedDRA</i>	<i>Catégorie de fréquence selon les directives relatives aux RCP de l'UE</i>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Très fréquent
	Nausée	Fréquent
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Fréquent
<i>Investigations</i>	Poids diminué	Très fréquent
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	Dorsalgie	Fréquent