

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jascayd 9 mg, comprimés pelliculés

Jascayd 18 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jascayd 9 mg, comprimés pelliculés

Nérandomilast 9 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé de Jascayd 9 mg contient 81,1 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Jascayd 18 mg, comprimés pelliculés

Nérandomilast 18 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé de Jascayd 18 mg contient 162,2 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Jascayd 9 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaune clair, ovales et biconvexes, portant l'inscription « F9 » gravée sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre (longueur du comprimé : 9,5 mm, largeur du comprimé : 4,6 mm).

Jascayd 18 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rouge clair, ovales et biconvexes, portant l'inscription « F18 » gravée sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre (longueur du comprimé : 12 mm, largeur du comprimé : 5,9 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et des fibroses pulmonaires progressives (FPP) :

- chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré un traitement antifibrosant,
- chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

En cas d'intolérance du patient, la dose peut être réduite à 9 mg deux fois par jour.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose doit être réduite à 9 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A, la dose recommandée est de 18 mg deux fois par jour et ne doit pas être réduite à 9 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.5).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, 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.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe ≥ 15 et < 90 mL/min, selon la formule CKD-EPI) (voir rubrique 5.2).

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min). La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2).

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du nérandomilast n'ont pas été étudiées chez ces patients.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Jascayd peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Excipients à effet notoire

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

D'après les études *in vitro*, le nérandomilast est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A (CYP3A) et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Effets d'autres médicaments sur le nérandomilast

Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A)

Conséquences cliniques	Lors de l'administration concomitante d'une dose unique de 6 mg de nérandomilast et de doses multiples d'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp) chez des volontaires sains, l'exposition au nérandomilast a été multipliée par 2,2 pour l'ASC et par 1,3 pour la C _{max} .
Intervention	En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose doit être réduite à 9 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).
Exemples	Clarithromycine, itraconazole, ritonavir

Inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 3A (CYP3A)

Conséquences cliniques	Lors de l'administration concomitante d'une dose unique de 18 mg de nérandomilast et de doses multiples de carbamazépine (un inducteur puissant du CYP3A) chez des volontaires sains, l'exposition au nérandomilast a diminué d'environ 51 % pour l'ASC et d'environ 31 % pour la C _{max} . Lors de l'administration concomitante d'une dose unique de 18 mg de nérandomilast et de doses multiples de bosentan (un inducteur modéré du CYP3A) chez des volontaires sains, l'exposition au nérandomilast a diminué d'environ 41 % pour l'ASC et d'environ 15 % pour la C _{max} .
Intervention	En cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A, la dose recommandée est de 18 mg deux fois par jour et ne doit pas être réduite à 9 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).
Exemples	Bosentan, métamizole, carbamazépine, millepertuis, rifampicine, phénytoïne

Pirfénidone

Conséquences cliniques	L'utilisation concomitante avec de la pirfénidone diminue l'exposition au nérandomilast d'environ 50 %, sur la base de la C _{min,ss} . Le mécanisme de cette interaction est actuellement inconnu. Lors de l'administration concomitante de nérandomilast et de pirfénidone chez des patients atteints de FPI dans un essai de phase III, l'efficacité n'a pas été observée à la dose de 9 mg mais a été observée avec la dose de 18 mg (voir rubrique 5.1).
Intervention	Il n'a pas été observé de différence avec le placebo lorsque la pirfénidone était administré à la dose de 9 mg deux fois par jour.

Nintédanib

L'utilisation concomitante avec du nintédanib n'a pas eu d'effet sur l'exposition au nérandomilast, d'après les concentrations résiduelles à l'état d'équilibre.

Effets du nérandomilast sur d'autres médicaments

La pharmacocinétique des substances actives suivantes n'a pas été modifiée de façon cliniquement significative lorsqu'elles ont été utilisées de façon concomitante avec le nérandomilast : pirfénidone, nintédanib et midazolam par voie orale (substrat du CYP3A4). D'après les résultats observés lors de l'utilisation concomitante avec le midazolam, le nérandomilast ne devrait pas diminuer ni augmenter l'exposition systémique aux autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A (p. ex., contraceptifs oraux).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

D'après les études effectuées chez l'animal, Jascayd pourrait entraîner une fausse couche (voir la rubrique Grossesse ci-dessous et la rubrique 5.3).

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.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du nérandomilast chez la femme enceinte. D'après les études effectuées chez l'animal, Jascayd pourrait entraîner une fausse couche (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par Jascayd. Jascayd 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 Jascayd. 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 (voir rubrique 5.3).

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

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 (voir rubrique 5.3).

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

Jascayd n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée (39 %) et la perte de poids (11 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les fréquences des effets indésirables d'après les données combinées à 52 semaines issues de deux essais cliniques de phase III randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo (FIBRONEER-IPF dans la FPI et FIBRONEER-ILD dans les FPP) ayant évalué le nérandomilast à 18 mg deux fois par jour. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Catégorie de fréquence</i>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée ^a	Très fréquent
	Nausée	Fréquent
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	Dorsalgie	Fréquent
<i>Investigations</i>	Poids diminué ^a	Très fréquent

^a Voir la rubrique *Description de certains effets indésirables*

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

FPI

Chez les patients traités dans l'essai FIBRONEER-IPF, la fréquence de la diarrhée dépendait de la présence d'un traitement de fond de la FPI et de sa nature. Chez les patients sans traitement de fond de la FPI, la diarrhée a été rapportée chez 26 % des patients traités par Jascayd 18 mg et chez 17 % des patients traités par Jascayd 9 mg., contre 8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients sous traitement de fond par nintédanib, la fréquence était de 62 % chez les patients traités par Jascayd 18 mg, de 49 % chez ceux traités par Jascayd 9 mg contre 27 % chez ceux recevant le placebo. Chez les patients sous traitement de fond par pirféridone, la fréquence était de 23 % chez les patients traités par Jascayd 18 mg contre 8 % chez ceux recevant le placebo.

Chez la plupart des patients traités par Jascayd, la diarrhée était d'intensité légère à modérée et survenait généralement dans les trois premiers mois de traitement.

Dans l'essai FIBRONEER-IPF, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquemment associé à un arrêt du traitement. Chez les patients sans traitement de fond de la FPI, la diarrhée a conduit à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients traités par Jascayd 18 mg. La diarrhée a entraîné l'arrêt du traitement plus fréquemment chez les patients recevant Jascayd 18 mg et un traitement de fond concomitant par nintédanib (13 %) par rapport aux patients recevant Jascayd 9 mg (2 %) ou le placebo (1 %) et un traitement de fond par nintédanib.

FPP

Chez les patients traités par Jascayd dans l'essai FIBRONEER-ILD, la fréquence de la diarrhée dépendait de la présence ou de l'absence d'un traitement de fond par nintédanib. Chez les patients sans traitement de fond par nintédanib, la diarrhée a été rapportée chez 27 % des patients traités par Jascayd 18 mg et chez 15 % des patients traités par Jascayd 9 mg, contre 16 % des patients recevant le placebo. Chez les patients sous traitement de fond par nintédanib, la fréquence était de 49 % chez les patients traités par Jascayd 18 mg, de 48 % chez ceux traités par Jascayd 9 mg contre 36 % chez ceux recevant le placebo.

Chez la plupart des patients traités par Jascayd, la diarrhée était d'intensité légère à modérée et survenait généralement dans les trois premiers mois de traitement.

Dans l'essai FIBRONEER-ILD, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquemment associé à un arrêt du traitement. Chez les patients sans traitement de fond par nintédanib, la diarrhée a conduit à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients traités par Jascayd 18 mg et chez aucun de ceux recevant Jascayd 9 mg. La diarrhée a entraîné l'arrêt du traitement plus fréquemment chez les patients recevant Jascayd 18 mg et un traitement de fond concomitant par nintédanib (4 %) par rapport aux patients recevant Jascayd 9 mg (3 %) ou le placebo (1 %) et un traitement de fond par nintédanib.

Poids diminué

FPI

Dans l'essai FIBRONEER-IPF, la variation absolue moyenne du poids corporel entre l'inclusion et la semaine 52 était de -2,6 kg pour les patients traités par Jascayd 18 mg, de -2,4 kg pour ceux traités par Jascayd 9 mg et de -1,8 kg pour ceux recevant le placebo.

La fréquence de la perte de poids rapportée dépendait de la présence d'un traitement de fond de la FPI et de sa nature. Chez les patients sans traitement de fond de la FPI, une perte de poids a été rapportée chez 7 % des patients traités par Jascayd 18 mg et chez 1 % des patients traités par Jascayd 9 mg, contre 6 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec un traitement de fond par nintédanib, la fréquence était de 16 % chez les patients traités par Jascayd 18 mg, de 13 % chez ceux traités par Jascayd 9 mg, contre 11 % chez ceux recevant le placebo. Chez les patients sous traitement de fond par pirféridone, la fréquence était similaire chez les patients traités par Jascayd 18 mg et chez ceux recevant le placebo (5 %).

FPP

Dans l'essai FIBRONEER-ILD, la variation absolue moyenne du poids corporel entre l'inclusion et la semaine 52 était de -3,2 kg pour les patients traités par Jascayd 18 mg, de -2,0 kg pour ceux traités par Jascayd 9 mg et de -2,0 kg pour ceux recevant le placebo.

Chez les patients sans traitement de fond par nintédanib, une perte de poids a été rapportée chez 10 % des patients traités par Jascayd 18 mg et chez 5 % des patients traités par Jascayd 9 mg, contre 4 % des patients recevant le placebo. Chez les patients sous traitement de fond par nintédanib, la fréquence était de 11 % chez les patients traités par Jascayd 18 mg, de 9 % chez ceux traités par Jascayd 9 mg contre 8 % chez ceux recevant le placebo.

Population particulière :

La sécurité n'a pas été établie chez les patients avec une insuffisance hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Symptômes

Dans les essais cliniques, des doses uniques allant jusqu'à 48 mg de nérandomilast ont été étudiées chez des volontaires sains, et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés chez des patients ayant reçu des doses allant jusqu'à 72 mg/jour pendant 17 jours maximum.

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec le profil de sécurité connu du nérandomilast.

Traitement

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme 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). Le nérandomilast exerce à la fois des effets antifibrotiques et immunomodulateurs, car 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.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À des doses uniques de nérandomilast allant jusqu'à 48 mg (2,2 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de la $C_{max,ss}$ estimée), aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (FIBRONEER-IPF) a évalué l'efficacité et la sécurité cliniques de Jascayd chez des patients adultes atteints de FPI recevant ou non un traitement de fond par nintédanib ou pirféridone. Les patients devaient avoir une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 45 % de la valeur théorique et une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) supérieure ou égale à 25 % de la valeur théorique corrigée pour l'hémoglobine (Hb). Au total, 1 177 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir Jascayd 9 mg deux fois par jour, Jascayd 18 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour pendant au moins 52 semaines. La randomisation était stratifiée sur la présence vs l'absence d'un traitement de fond par nintédanib ou pirféridone à l'inclusion. Le critère de jugement principal de l'essai était la variation absolue par rapport à l'inclusion de la capacité vitale forcée (CVF) en mL à 52 semaines comparée au placebo. Le critère de jugement secondaire clé était le délai jusqu'à la première survenue de l'un des composants du critère de jugement composite : première exacerbation aiguë de FPI, première hospitalisation pour cause respiratoire ou décès pendant la durée de l'essai. La durée médiane de suivi était de 14,6 mois au moment de l'analyse principale et de 17 mois au moment de l'analyse de fin d'essai.

La population de l'essai comptait 83 % d'hommes et 17 % de femmes avec un âge moyen de 70 ans (intervalle : 42 à 90 ans), dont 31 % de patients âgés de 75 ans et plus. La population de l'essai comptait 68 % de Caucasiens, 32 % d'Asiatiques et 0,5 % de Noirs/Afro-américains. Pour l'origine ethnique, 8 % des patients étaient identifiés comme hispaniques ou latino-américains. Une hypertension pulmonaire était présente chez 3 % des patients à l'inclusion. À l'inclusion, la CVF moyenne était de 2 843 mL et de 78 % de la valeur théorique. Parmi les patients, 78 % étaient sous traitement stable par nintédanib (46 %) ou par pirféridone (32 %), et 22 % ne recevaient aucun de ces traitements (15 % des patients étaient naïfs de traitement et 8 % avaient précédemment arrêté le traitement par nintédanib ou pirféridone).

Variation de la CVF par rapport à l'inclusion

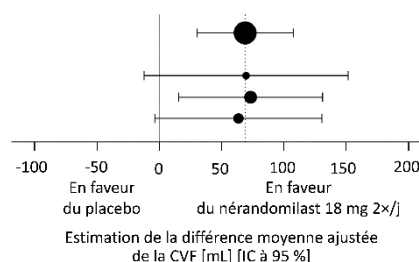
Globalement, le critère de jugement principal, à savoir la variation absolue entre la valeur initiale de la CVF (mL) et la semaine 52, était statistiquement significative chez les patients recevant Jascayd avec un moindre déclin de la CVF par rapport aux patients recevant le placebo. Le déclin moyen ajusté chez les patients recevant Jascayd 18 mg ou 9 mg deux fois par jour était de -115 mL et -139 mL, respectivement, alors que dans le groupe recevant le placebo, un déclin moyen ajusté de -183 mL a été observé. La différence entre les traitements et le placebo était de 69 mL (IC à 95 % : 30 à 107 ; valeur p : 0,0005) et de 45 mL (IC à 95 % : 6 à 83 ; valeur p : 0,0222), respectivement.

Une interaction médicamenteuse a été observée chez les patients recevant un traitement de fond par pirféridone pour la FPI (voir rubrique 4.5). Chez ces patients, aucun effet thérapeutique n'a été observé avec l'administration de nérandomilast à la dose de 9 mg deux fois par jour.

Les résultats pour le critère de jugement principal avec les doses de 18 mg et 9 mg de Jascayd par rapport au placebo correspondant, dans la population globale et par groupe de traitement de fond de la FPI, sont présentés dans la figure 1 et la figure 2, respectivement.

Figure 1. Variation absolue de la CVF (mL) à 52 semaines par rapport à l'inclusion chez les patients recevant Jascayd 18 mg ou le placebo dans l'essai FIBRONEER-IPF

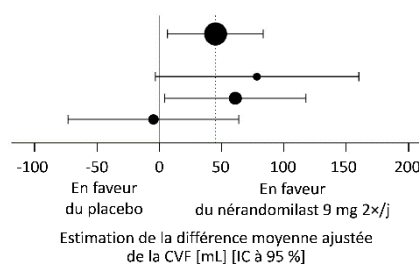
	Placebo		Nérandomilast 18 mg 2x/j		Estimation de la différence moyenne ajustée de la CVF [mL] [IC à 95 %]	Réduction relative de la CVF [mL]
	N	Déclin de la CVF [mL]	N	Déclin de la CVF [mL]		
Tous les patients	391	-183	392	-115	69 [30, 107]	38 %
Traitement de fond						
Aucun	87	-149	87	-79	69 [-12, 151]	47 %
Nintédanib	172	-192	178	-119	73 [15, 131]	38 %
Pirféridone	132	-197	127	-134	63 [-4, 130]	32 %



Pour les patients décédés avant la semaine 52, la valeur attribuée pour la variation par rapport à la valeur initiale correspondait à celle du 10^e percentile le plus bas.

Figure 2. Variation absolue de la CVF (mL) à 52 semaines par rapport à l'inclusion chez les patients recevant Jascayd 9 mg ou le placebo dans l'essai FIBRONEER-IPF

	Placebo		Nérandomilast 9 mg 2x/j		Estimation de la différence moyenne ajustée de la CVF [mL] [IC à 95 %]	Réduction relative de la CVF [mL]
	N	Déclin de la CVF [mL]	N	Déclin de la CVF [mL]		
Tous les patients	391	-183	390	-139	45 [6, 83]	24 %
Traitement de fond						
Aucun	87	-149	86	-70	78 [-3, 160]	53 %
Nintédanib	172	-192	184	-131	61 [4, 117]	32 %
Pirféridone	132	-197	120	-202	-5 [-73, 64]	-2 %



Pour les patients décédés avant la semaine 52, la valeur attribuée pour la variation par rapport à la valeur initiale correspondait à celle du 10^e percentile le plus bas.

Lorsque la variation moyenne ajustée de la CVF en fonction du temps par rapport à l'inclusion a été représentée graphiquement, les courbes ont commencé à se séparer à la semaine 2 et ont continué à diverger jusqu'à la semaine 52 et au-delà. Cet effet en fonction du temps a été observé de manière cohérente dans les sous-groupes de traitement de fond de la FPI.

Figure

Pourcentage de variation de la CVF par rapport à l'inclusion

Un plus grand nombre de patients traités par Jascayd 18 mg ont montré une stabilité ou une amélioration de la fonction pulmonaire (absence de déclin de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52), par rapport aux patients recevant le placebo (29 % contre 17 %). Ces résultats étaient cohérents, quel que soit le traitement de fond de la FPI.

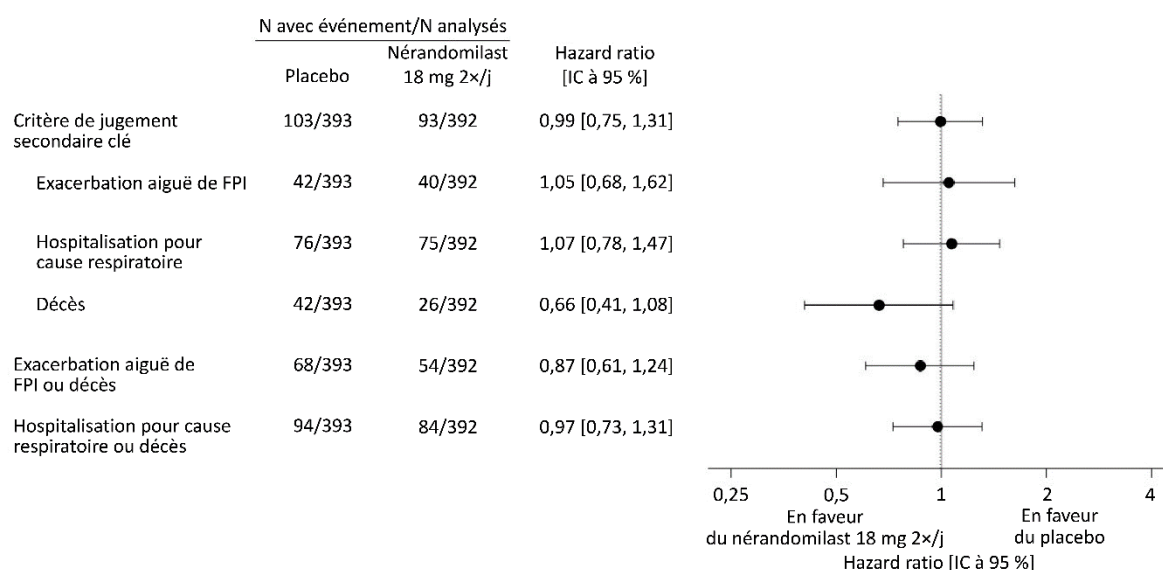
Délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de FPI, la première hospitalisation pour cause respiratoire ou le décès

Le critère de jugement secondaire clé composite était le délai jusqu'au premier événement d'exacerbation aiguë de FPI, d'hospitalisation pour cause respiratoire ou de décès pendant la durée de l'essai. L'exacerbation aiguë de FPI se définissait comme une aggravation aiguë ou la survenue d'une dyspnée d'une durée typiquement inférieure à un mois, la présence à la tomodensitométrie de nouvelles opacités en verre dépoli bilatérales et/ou de condensations superposées à un aspect sous-jacent compatible avec une FPI, et une détérioration ne pouvant pas s'expliquer totalement par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. Les exacerbations aiguës de FPI et les hospitalisations pour cause respiratoire n'ont pas été évaluées par un comité d'adjudication. Globalement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement par Jascayd 18 mg ou 9 mg et le groupe placebo pour le critère de jugement secondaire clé composite. Au moment de l'analyse principale, des événements du critère de jugement secondaire clé

étaient survenus chez 85 patients (22 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 79 patients (20 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 80 patients (20 %) du groupe placebo. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio (HR) pour le délai jusqu'au premier événement était de 1,17 (IC à 95 % : 0,86 à 1,59 ; valeur p : 0,3102) pour la dose de 18 mg et de 1,03 (IC à 95 % : 0,75 à 1,41 ; valeur p : 0,8568) pour la dose de 9 mg. Au moment de l'analyse de fin d'essai, des événements étaient survenus chez 93 patients (24 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 90 patients (23 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 103 patients (26 %) du groupe placebo. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio (HR) pour le délai jusqu'au premier événement était de 0,99 (IC à 95 % : 0,75 à 1,31) pour la dose de 18 mg et de 0,92 (IC à 95 % : 0,69 à 1,22) pour la dose de 9 mg.

La figure 4 présente les résultats observés avec Jascayd 18 mg par rapport au placebo pour le critère de jugement secondaire clé, ses composants et les critères de jugement connexes « première exacerbation aiguë de FPI ou décès » et « première hospitalisation pour cause respiratoire ou décès » pendant la durée de l'essai FIBRONEER-IPF au moment de l'analyse de fin d'essai.

Figure 4. Exacerbation aiguë de FPI, hospitalisation pour cause respiratoire ou décès pendant la durée de l'essai FIBRONEER-IPF



Survie

Sur toute la durée de l'essai, la mortalité a été numériquement inférieure dans le groupe nérandomilast 18 mg par rapport au groupe placebo. Au moment de l'analyse principale, 21 patients (5 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 26 patients (7 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 28 patients (7 %) du groupe placebo étaient décédés. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au décès était de 0,81 (IC à 95 % : 0,46 à 1,43) pour la dose de 18 mg et de 1,03 (IC à 95 % : 0,60 à 1,76) pour la dose de 9 mg. Au moment de l'analyse de fin d'essai, 26 patients (7 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 36 patients (9 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 42 patients (11 %) du groupe placebo étaient décédés. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au décès était de 0,66 (IC à 95 % : 0,41 à 1,08) pour la dose de 18 mg (voir figure 5) et de 0,95 (IC à 95 % : 0,61 à 1,49) pour la dose de 9 mg.

Fibroses pulmonaires progressives (FPP)

Un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (FIBRONEER-ILD) a évalué l'efficacité et la sécurité cliniques de Jascayd chez des patients adultes atteints de FPP. Les patients atteints de FPP étaient sélectionnés s'ils présentaient une fibrose significative (plus de 10 % de lésions fibrotiques) à la tomodensitométrie à haute résolution (TDM-HR) et des signes cliniques de progression (définie comme la survenue, dans les 24 mois précédant la sélection, d'un déclin de la CVF supérieur ou égal à 10 %, ou d'un déclin de la CVF supérieur ou égal à 5 % et inférieur à 10 % avec aggravation des symptômes respiratoires ou des résultats de l'imagerie, ou d'une aggravation des symptômes respiratoires et des résultats de l'imagerie). Les patients devaient avoir une CVF supérieure ou égale à 45 % de la valeur théorique et une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) supérieure ou égale à 25 % de la valeur théorique corrigée pour l'hémoglobine (Hb). Les patients éligibles recevaient ou non un traitement de fond stable par nintédanib. Au total, 1 178 patients ont été

randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir Jascayd 9 mg deux fois par jour, Jascayd 18 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour pendant au moins 52 semaines. La randomisation était stratifiée sur la présence vs l'absence d'un traitement de fond par nintédanib et selon l'aspect (PIC ou de type PIC vs autres aspects de fibrose) à la tomodensitométrie à haute résolution (TDM-HR), selon l'évaluation centralisée.

Le critère de jugement principal de l'essai était la variation absolue par rapport à l'inclusion de la capacité vitale forcée (CVF) en mL à 52 semaines comparée au placebo. Le critère de jugement secondaire clé était le délai jusqu'à la première survenue de l'un des composants du critère de jugement composite : première exacerbation aiguë de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), première hospitalisation pour cause respiratoire ou décès pendant la durée de l'essai. La durée médiane de suivi était de 15,4 mois au moment de l'analyse principale et de 17,2 mois au moment de l'analyse de fin d'essai.

La population de l'essai comptait 56 % d'hommes et 44 % de femmes avec un âge moyen de 66 ans (intervalle : 26 à 88 ans), dont 20 % de patients âgés de 75 ans et plus. La population de l'essai comptait 58 % de Caucasiens, 39 % d'Asiatiques et 1 % de Noirs/Afro-américains. Pour l'origine ethnique, 14 % des patients étaient identifiés comme hispaniques ou latino-américains. Une hypertension pulmonaire était présente chez 5 % des patients à l'inclusion.

À l'inclusion, la CVF moyenne était de 2 353 mL et de 70 % de la valeur théorique. Parmi les patients, 44 % étaient sous traitement stable par nintédanib et 56 % n'étaient pas traités par nintédanib (44 % des patients étaient naïfs de traitement et 12 % avaient précédemment arrêté le traitement par nintédanib). A la tomodensitométrie (TDM-HR) à l'inclusion, 71 % des patients présentaient un aspect de PIC ou de type PIC et 29 % présentaient d'autres aspects de fibrose. Les diagnostics cliniques de PID sous-jacents étaient les PID auto-immunes (28 %), la pneumopathie d'hypersensibilité (20 %), la pneumopathie interstitielle idiopathique inclassable (20 %), la pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (19 %) et d'autres PID (14 %).

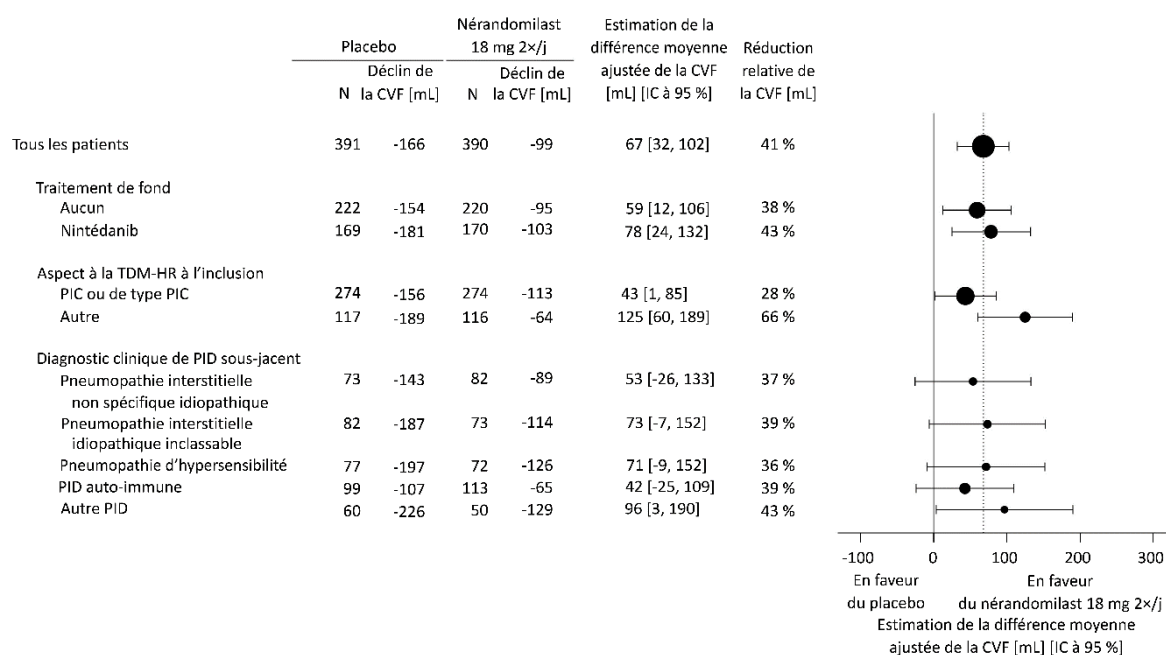
Variation de la CVF par rapport à l'inclusion

Globalement, le critère de jugement principal, à savoir la variation absolue entre la valeur initiale de la CVF (mL) et la semaine 52, a été amélioré de manière statistiquement significative chez les patients recevant Jascayd par rapport aux patients recevant le placebo.

Le déclin moyen ajusté chez les patients recevant Jascayd 18 mg ou 9 mg deux fois par jour était de -99 mL et -85 mL, respectivement, alors qu'il était de -166 mL dans le groupe placebo. La différence entre les traitements et le placebo était de 67 mL (IC à 95 % : 32 à 102 ; valeur p : 0,0002) et de 81 mL (IC à 95 % : 46 à 116 ; valeur p : < 0,0001), respectivement.

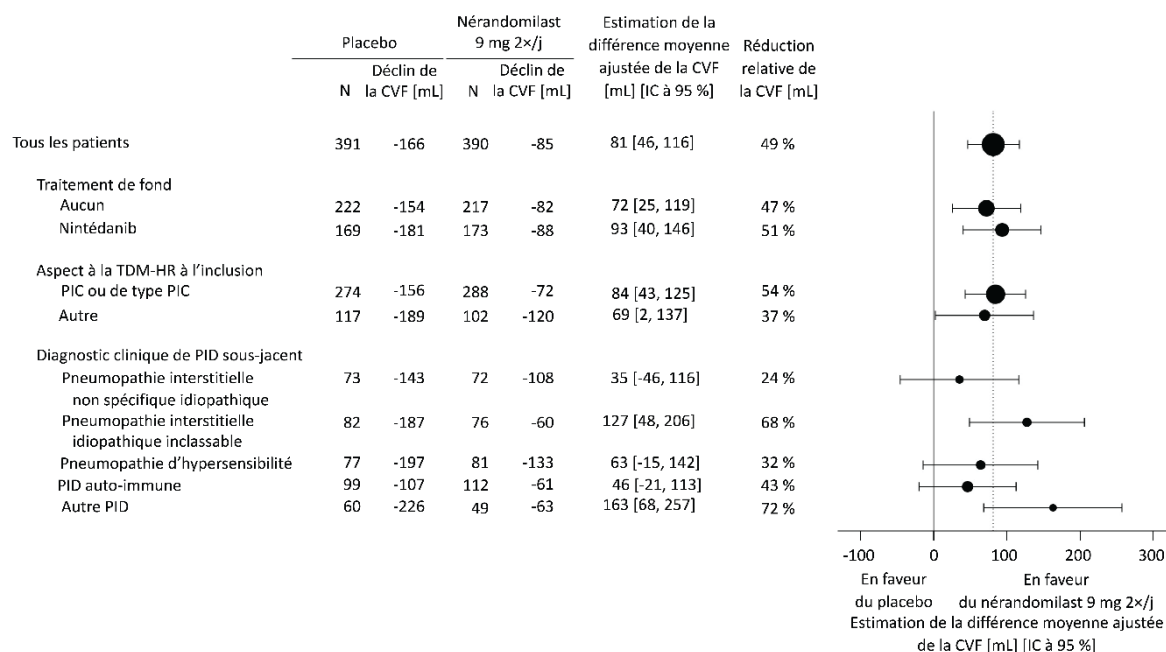
L'analyse principale était cohérente pour tous les sous-groupes prédéfinis par la présence ou l'absence de traitement de fond par nintédanib, l'aspect à la TDM-HR et les diagnostics cliniques sous-jacents de PID. Voir figure 6 et figure 7.

Figure 6. Variation absolue de la CVF (mL) à 52 semaines par rapport à l'inclusion chez les patients recevant Jascayd 18 mg ou le placebo dans l'essai FIBRONEER-ILD



Pour les patients décédés avant la semaine 52, la valeur attribuée pour la variation par rapport à la valeur initiale correspondait à celle du 10^e percentile le plus bas.

Figure 7. Variation absolue de la CVF (mL) à 52 semaines par rapport à l'inclusion chez les patients recevant Jascayd 9 mg ou le placebo dans l'essai FIBRONEER-ILD



Pour les patients décédés avant la semaine 52, la valeur attribuée pour la variation par rapport à la valeur initiale correspondait à celle du 10^e percentile le plus bas.

Les résultats du critère de jugement principal étaient généralement cohérents dans tous les autres sous-groupes prédéfinis (définis par l'âge, le sexe, l'ethnie, l'origine ethnique, le poids corporel et la CVF à l'inclusion).

Lorsque la variation moyenne ajustée de la CVF en fonction du temps par rapport à l'inclusion a été représentée graphiquement, les courbes ont commencé à se séparer à la semaine 2 et la séparation

s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 et au-delà. Cet effet en fonction du temps a été constamment observé, indépendamment de l'administration ou non d'un traitement de fond par nintédanib.

Pourcentage de variation de la CVF par rapport à l'inclusion

Un plus grand nombre de patients traités par Jascayd 18 mg ont montré une stabilité ou une amélioration de la fonction pulmonaire (absence de déclin de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52), par rapport aux patients recevant le placebo (30 % contre 20 %). Ces résultats étaient cohérents, indépendamment de l'administration ou non d'un traitement de fond par nintédanib.

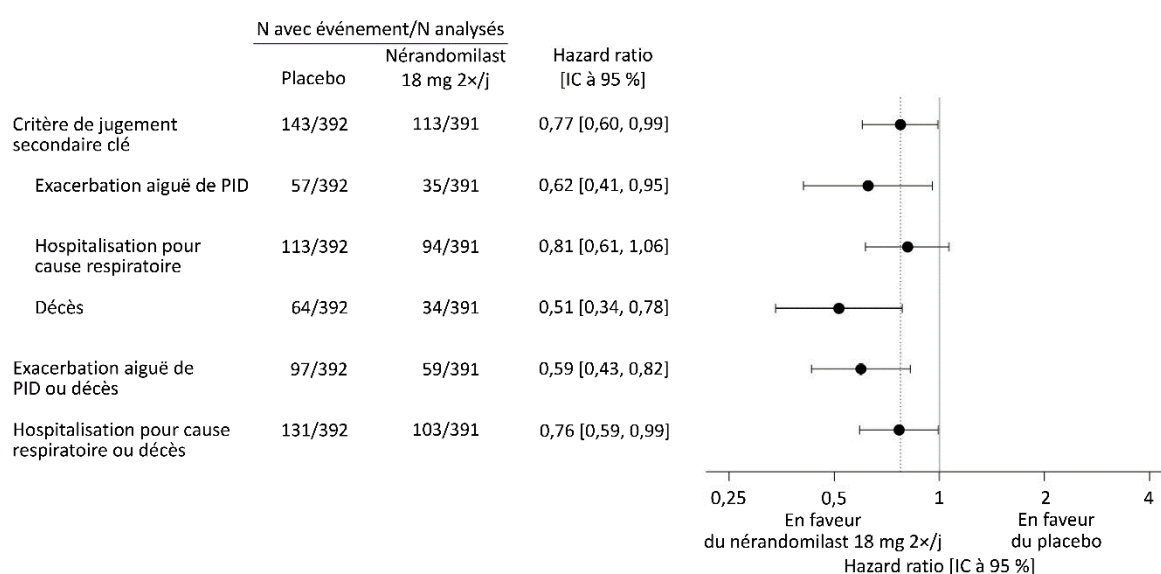
Délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de PID, la première hospitalisation pour cause respiratoire ou le décès

Le critère de jugement secondaire clé composite était le délai jusqu'au premier événement d'exacerbation aiguë de PID, d'hospitalisation pour cause respiratoire ou de décès pendant la durée de l'essai. L'exacerbation aiguë de PID se définissait comme une aggravation aiguë ou la survenue d'une dyspnée d'une durée typiquement inférieure à un mois, la présence de nouvelles opacités à la tomodensitométrie en verre dépoli bilatérales et/ou de condensations superposées à un aspect sous-jacent compatible avec une PID fibrosante, et une détérioration ne pouvant pas s'expliquer totalement par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. Les exacerbations aiguës de PID et les hospitalisations pour cause respiratoire n'ont pas été évaluées par un comité d'adjudication.

Le risque de survenue du critère de jugement secondaire clé était numériquement inférieur dans les deux groupes recevant le nérandomilast par rapport au placebo. Au moment de l'analyse principale, des événements du critère de jugement secondaire clé étaient survenus chez 95 patients (24 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 110 patients (28 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 122 patients (31 %) du groupe placebo. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au premier événement était de 0,77 (IC à 95 % : 0,59 à 1,01 ; valeur p : 0,0602) pour la dose de 18 mg et de 0,88 (IC à 95 % : 0,68 à 1,14 ; valeur p : 0,3398) pour la dose de 9 mg ; cet effet n'était pas statistiquement significatif. Au moment de l'analyse de fin d'essai, des événements étaient survenus chez 113 patients (29 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 116 patients (30 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 143 patients (36 %) du groupe placebo. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au premier événement était de 0,77 (IC à 95 % : 0,60 à 0,99) pour la dose de 18 mg et de 0,78 (IC à 95 % : 0,61 à 1,00) pour la dose de 9 mg.

La figure 9 présente les résultats observés avec Jascayd 18 mg par rapport au placebo pour le critère de jugement secondaire clé, ses composants et les critères de jugement connexes « première exacerbation aiguë de PID ou décès » et « première hospitalisation pour cause respiratoire ou décès » pendant la durée de l'essai FIBRONEER-ILD au moment de l'analyse de fin d'essai.

Figure 9. Exacerbation aiguë de PID, hospitalisation pour cause respiratoire ou décès pendant la durée de l'essai FIBRONEER-ILD



Les résultats du critère de jugement secondaire clé étaient généralement cohérents, indépendamment de l'administration ou non d'un traitement de fond par nintédanib et de l'aspect à la TDM-HR, et dans

tous les autres sous-groupes prédéfinis (définis par l'âge, le sexe, l'ethnie, l'origine ethnique, le poids corporel et la CVF à l'inclusion).

Survie

Sur toute la durée de l'essai, la mortalité a été inférieure dans les deux groupes de traitement par nérandomilast par rapport au groupe placebo. Au moment de l'analyse principale, 24 patients (6 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 33 patients (8 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 50 patients (13 %) du groupe placebo étaient décédés. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au décès était de 0,48 (IC à 95 % : 0,30 à 0,79) pour la dose de 18 mg et de 0,60 (IC à 95 % : 0,38 à 0,95) pour la dose de 9 mg.

Au moment de l'analyse de fin d'essai, 34 patients (9 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 36 patients (9 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 64 patients (16 %) du groupe placebo étaient décédés. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au décès était de 0,51 (IC à 95 % : 0,34 à 0,78) pour la dose de 18 mg (voir figure 10) et de 0,51 (IC à 95 % : 0,34 à 0,78) pour la dose de 9 mg. Dans l'ensemble des groupes de traitement, la majorité des décès étaient dus à des causes respiratoires selon le comité d'adjudication (86 des 134 décès, soit 64 %).

Dans une analyse post-hoc ayant porté uniquement sur les décès de cause respiratoire, ces décès concernaient 20 patients (5 %) du groupe traité à la dose de 18 mg, 20 patients (5 %) du groupe traité à la dose de 9 mg et 46 patients (12 %) du groupe placebo. En comparaison avec le placebo, le hazard ratio pour le délai jusqu'au décès de cause respiratoire était de 0,43 (IC à 95 % : 0,25 à 0,72) pour la dose de 18 mg et de 0,38 (IC à 95 % : 0,22 à 0,65) pour la dose de 9 mg.

Figure 10. Incidence cumulée des décès pendant la durée de l'essai FIBRONEER-ILD

2x/j = deux fois par jour

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du nérandomilast a été caractérisée chez des volontaires sains, des patients atteints de FPI et des patients atteints de FPP. Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du nérandomilast n'a été observée entre ces populations.

Absorption

Le nérandomilast a atteint les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) après un délai médian (T_{max}) de 1 à 1,25 h (intervalle : 0,5 à 4 heures) suivant l'administration orale de doses de 9 mg et 18 mg. La biodisponibilité orale absolue du nérandomilast était de 73 % (IC à 90 % : 67 % à 79 %).

L'administration de 18 mg de nérandomilast avec un repas riche en graisses et à haute teneur en calories n'a pas modifié l'exposition au nérandomilast de manière cliniquement pertinente (l'ASC a augmenté d'environ 15 % tandis que la C_{max} a diminué d'environ 14 %).

Distribution

Après administration intraveineuse unique de nérandomilast, la moyenne géométrique du volume de distribution (V_{ss}) était d'environ 94 L (CVg de 32,0 %). *In vitro*, le nérandomilast était un substrat de la protéine de transport P-gp, mais pas de la BCRP, de l'OATP-1B1, de l'OATP-1B3, de l'OAT-1, de l'OAT-3 ni de l'OCT-2.

In vitro, la liaison du nérandomilast aux protéines plasmatiques humaines était de 77 % et ne dépendait pas de la concentration.

Chez les volontaires sains, le nérandomilast était préférentiellement distribué dans le plasma avec un rapport sang-plasma de 0,6 à 0,8.

Biotransformation

Le nérandomilast est principalement métabolisé par oxydation par le CYP3A et par glucuronidation par plusieurs enzymes UGT.

Après administration orale unique, le nérandomilast était le principal élément circulant et représentait environ 50 % de la radioactivité circulante.

Après des administrations orales multiples de 12 mg de nérandomilast deux fois par jour, le seul métabolite majeur identifié dans le plasma à l'état d'équilibre était le métabolite di-oxydatif BI 764333/M480(4). Ce métabolite pharmacologiquement inactif représentait 12 % de la matière totale dans le plasma à l'état d'équilibre, constituée du composé parent et de tous ses métabolites.

Le nérandomilast a un atome de soufre chiral et Jascayd contient principalement du nérandomilast chiralement pur (énantiomère R). Après administration orale de nérandomilast, l'inversion chirale de l'énantiomère R en énantiomère S se fait par métabolisme. L'énantiomère S a été identifié comme métabolite mineur du nérandomilast (3 % de la radioactivité totale circulante) et est pharmacologiquement inactif. L'énantiomère R pharmacologiquement actif est demeuré le principal énantiomère circulant.

Élimination

Après des doses orales multiples de 18 mg de nérandomilast deux fois par jour, la demi-vie terminale était d'environ 10 à 17 heures et la moyenne géométrique de la clairance plasmatique apparente à l'état d'équilibre était de 274 mL/min avec une variabilité interindividuelle (CVg) de 23,6 %. Après administration orale d'une dose unique de 18 mg de nérandomilast radiomarké, environ 95 % de la dose ont été retrouvés dans les 9 jours suivant l'administration, avec 58 % retrouvés dans les fèces (13 % sous forme inchangée) et 36 % dans les urines (12 % sous forme inchangée).

Linéarité/non-linéarité

Le nérandomilast a montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après administration orale de doses uniques (0,02 à 48 mg) et de doses multiples (1 à 18 mg deux fois par jour).

Après administration orale de 18 mg de nérandomilast deux fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint en 4 jours avec un rapport d'accumulation allant jusqu'à 1,38 sur la base de l'ASC et de la C_{max} .

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe, origine ethnique, insuffisance rénale ou hépatique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du nérandomilast n'a été observée en fonction de l'âge (18 à 90 ans), du sexe, de l'origine ethnique (hispanique/latino-américaine ou non hispanique/latino-américaine), de la présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ($DFGe \geq 15$ et < 90 mL/min selon la formule CKD-EPI) ou de la présence d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Origine ethnique

Les patients asiatiques présentaient une concentration résiduelle de nérandomilast jusqu'à 47 % plus élevée que les patients caucasiens. Il n'est pas attendu que cela soit cliniquement significatif.

Poids corporel

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence une exposition au nérandomilast supérieure chez les patients présentant un poids corporel plus faible et une exposition inférieure chez les patients présentant un poids corporel plus élevé. Il n'est pas attendu que l'impact du poids corporel sur les concentrations plasmatiques de nérandomilast soit cliniquement significatif.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune preuve de phototoxicité potentielle n'a été mise en évidence.

Des études à doses répétées ont été menées chez le rat, le miniporc et le singe. La vasculopathie (inflammation, hémorragie et nécrose des vaisseaux sanguins) était la principale observation chez le rat et le miniporc. Aucun effet indésirable vasculaire n'a été observé chez les singes ayant reçu jusqu'à 30 mg/kg/jour (10 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], voir rubrique 4.2). Les effets indésirables vasculaires observés chez le rat et le miniporc touchaient différents tissus (mésentère et tractus gastrointestinal chez le rat, et cœur et poumons chez le miniporc). Dans les études à long terme, aucun changement vasculaire indésirable n'a été observé chez le rat à la dose de 2 mg/kg/jour, et des changements vasculaires ont été observés chez un miniporc à la dose de 3 mg/kg/jour (doses équivalant à l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH). La marge d'exposition chez le singe, considéré comme l'espèce la plus proche de l'être humain, suggère que les primates sont moins sensibles aux effets vasculaires que d'autres espèces.

Dans les études toxicologiques menées chez le singe à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH, des vomissements et des signes cardiaques (dégénérescence focale ou nécrose sans changement vasculaire) ont été observés.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Dans une étude de fertilité menée chez des rats mâles, l'administration de nérandomilast à la dose de 6 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH) n'a pas entraîné d'effet sur les index d'accouplement, de fertilité ou de spermatozoïdes.

Chez les rates, une diminution des indices d'accouplement, de gestation et de fertilité a été observée à la plus forte dose testée, à savoir 9 mg/kg/jour (environ 9 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH) et était liée à la toxicité générale. Aucun effet de ce type n'a été observé à la dose sans effet nocif observable (DSENO) de 6 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition humaine à la DMRH).

Des singes femelles sexuellement matures ayant reçu du nérandomilast pendant 39 semaines ont montré un allongement sporadique du cycle menstruel aux doses de 10 mg/kg/jour et de 30 mg/kg/jour (environ 3 et 10 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH). Les cycles menstruels n'ont pas été perturbés chez le singe à la dose de 3 mg/kg/jour (équivalant à l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH).

Aucune modification des cycles oestriques n'a été observée chez le rat.

Développement embryofœtal

Après administration orale de nérandomilast radiomarqué à des rates en gestation, une radioactivité a été détectée dans le sang et les tissus embryofœtaux, suggérant un passage de la barrière placentaire.

Les études de développement embryofœtal menées chez des rates et des lapines n'ont montré aucune tératogénicité, aucune modification squelettique, ni aucune toxicité fœtale jusqu'aux plus fortes doses testées, à savoir 9 mg/kg/jour et 15 mg/kg/jour, équivalant à 7 et 4 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH, respectivement. Une létalité embryofœtale due à une perte post-implantatoire liée à une augmentation des résorptions précoces a été observée chez les rates à la dose de 6 mg/kg/jour (environ 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH) administrée aux jours 6 à 17 de la gestation. Aucune létalité embryofœtale n'a été observée chez les rates et les lapines aux DSENO de 3 mg/kg/jour et de 15 mg/kg/jour (environ 3 et 4 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la DMRH, respectivement).

Développement prénatal et postnatal

Dans une étude de développement prénatal et postnatal visant à déterminer la plage de doses, une dose maternelle de 6 mg/kg/jour (environ 5 à 6 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée du jour 6 de la gestation au jour 6 de l'allaitement a entraîné des poids plus faibles chez les rats. Dans l'étude pivot de développement prénatal et postnatal, le nérandomilast administré à des rates du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la performance ou la toxicité maternelle, ni sur le développement, le comportement et la performance reproductive de la génération F1 (progéniture) jusqu'à la plus forte dose testée, à savoir 3 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC à la dose maximale recommandée chez l'homme). Dans cette étude, le nérandomilast était présent dans le plasma des rats pendant la période d'allaitement. Une radioactivité liée au nérandomilast radiomarqué a été détectée dans le lait des rates allaitantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés pelliculés, 9 mg

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 2910, talc, mannitol, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane.

Comprimés pelliculés, 18 mg

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 2910, talc, mannitol, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en alu/alu.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

100-104, AVENUE DE FRANCE

75013 PARIS

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en alu/alu
Jascayd 9 mg, comprimés pelliculés ; CIP : 34009 589 045 0 9
- : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en alu/alu
Jascayd 18 mg, comprimés pelliculés ; CIP 34009 589 045 1 6

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en médecine interne ou en rhumatologie.