

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	3
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 par rapport aux isoenzymes PDE4A, C et D. D'après les données *in vitro*, cette sélectivité est 9 fois supérieure à celle de la PDE4D, 24 fois supérieure à celle de la PDE4A et 870 fois supérieure à celle de la PDE4C. Aux doses recommandées, une inhibition de la PDE4B et, dans une moindre mesure, de la PDE4D est attendue. La PDE4 hydrolyse et inactive l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Le nérandomilast exerce à la fois des effets antifibrosants 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.

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 antifibrosant, ou qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par antifibrosants en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.
- Patients préalablement traités par nérandomilast dans le cadre de l'essai clinique de phase 3 FIBRONEER™-ON et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite.

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 fonction de la tolérance du patient aux effets indésirables de type diarrhée ou perte de poids, et des bénéfices attendus du traitement par nérandomilast, la dose peut être réduite à 9 mg deux fois par jour (sauf chez les patients traités de façon concomitante par la pirfénidone ou des inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 3A [CYP3A]). Le traitement peut être repris à la dose recommandée de 18 mg deux fois par jour lorsque les effets indésirables ont disparu ou sont suffisamment contrôlés.

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.

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.

Utilisation concomitante avec la pirfénidone :

L'utilisation concomitante avec la pirfénidone diminue l'exposition systémique au nérandomilast d'environ 50 %. Chez les patients traités par la pirfénidone, la dose recommandée est de 18 mg deux fois par jour et ne doit pas être réduite à 9 mg deux fois par jour.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

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).

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 du nérandomilast 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).

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.

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.

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.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée de 18 mg deux fois par jour.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Diarrhée, nausées et diminution de l'appétit

Dans les essais cliniques, la diarrhée, les nausées et la diminution de l'appétit étaient des effets indésirables fréquemment rapportés, en particulier chez les patients recevant le nérandomilast en association avec le nintédanib ou la pirfénidone. Chez la plupart des patients, ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Les patients doivent être surveillés et les effets indésirables doivent être pris en charge avec des traitements symptomatiques adaptés, tels que l'hydratation et l'administration d'antidiarrhéiques ou d'antiémétiques, selon le cas. La réduction de la dose du traitement de fond par nintédanib ou pirfénidone doit être effectuée conformément aux recommandations figurant dans les RCP respectifs. La prudence est requise chez les patients affaiblis, présentant des symptômes gastro-intestinaux préexistants ou ayant déjà présenté des effets indésirables gastro-intestinaux significatifs liés au nintédanib ou à la pirfénidone. En cas de diarrhée, nausées ou diminution de l'appétit sévère ou persistante et ne répondant pas au traitement symptomatique, à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement, le traitement par nérandomilast doit être arrêté.

Poids diminué

Le traitement par nérandomilast a été associé à une perte de poids dépendante de la dose, en particulier en cas d'utilisation concomitante de nintédanib. Le poids doit être surveillé régulièrement pendant le traitement. En cas de perte de poids inexplicée, progressive ou cliniquement préoccupante, le traitement doit être réévalué et une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Le nérandomilast doit être utilisé avec prudence chez les patients de faible poids corporel ou présentant des affections pour lesquelles une perte de poids supplémentaire serait médicalement indésirable.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques peuvent être une comorbidité fréquemment associée à la FPI et aux FPP. Des événements psychiatriques, notamment de très rares cas d'idées et de comportements suicidaires, ont été rapportés dans les différents groupes de traitement dans les essais cliniques conduits avec le nérandomilast. Une surveillance régulière des troubles psychiatriques est recommandée.

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.

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.

NERANDOMILAST contient du sodium

Ce médicament 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, le nérandomilast pourrait entraîner une fausse couche chez la femme enceinte.

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, le nérandomilast pourrait entraîner une fausse couche chez la femme enceinte.

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

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, les effets sur l'enfant allaité ou la production de lait. Les études effectuées chez le rat ont mis en évidence des signes d'excrétion de nérandomilast dans le lait.

Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement 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

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée et la perte de poids.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les fréquences des effets indésirables d'après les données à 52 semaines issues de deux essais cliniques de phase III randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo (FIBRONEER-IPF dans la FPI et FIBRONEER-ILD dans les FPP) ayant évalué le nérandomilast aux doses de 9 mg ou de 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

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence	
		FPI^b	FPP
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Fréquent	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
	Nausées	Fréquent	Fréquent
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	Dorsalgie	Fréquent	Fréquent
<i>Investigations</i>	Diminution du poids corporel	Fréquent	Fréquent

^b Les fréquences ont été calculées en excluant les patients du groupe traité à la dose de 9 mg recevant un traitement concomitant par pirfénidone, cette association n'étant pas recommandée en raison d'une interaction médicamenteuse cliniquement significative.

Surdosage

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.