

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jascayd 9 mg филмирани таблетки  
Jascayd 18 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Jascayd 9 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 9 mg нерандомиласт (nerandomilast).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 81,1 mg лактоза (като монохидрат).

### Jascayd 18 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 18 mg нерандомиласт (nerandomilast).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 162,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### Jascayd 9 mg филмирани таблетки

Светложълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „F9“ от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна (дължина на таблетката: 9,5 mm, ширина на таблетката: 4,6 mm).

### Jascayd 18 mg филмирани таблетки

Светлочервена, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „F18“ от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна (дължина на таблетката: 12 mm, ширина на таблетката: 5,9 mm).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Jascayd е показан за лечение на възрастни пациенти с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ).

Jascaud е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресираща белодробна фиброза (ПБФ).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва се започне от лекар с опит в лечението на заболяванията, за които Jascaud е одобрен.

### Дозировка

Препоръчителната доза е 18 mg два пъти дневно, прилагани през приблизително 12 часа.

Въз основа на индивидуалната поносимост на пациентите към нежеланите реакции диария или намаляване на теглото (вж. точка 4.4 и точка 4.8) и въз основа на очакваната полза от лечението с нерандомиласт (вж. точка 5.1) дозата може да се намали до 9 mg два пъти дневно (освен при пациенти, използващи съпътстващо пирфенидон или силни, или умерени индуктори на цитохром P450 3A (CYP3A), вж. точка 4.5). Когато нежеланата реакция отшуми или е достатъчно контролирана, лечението може да се възобнови при препоръчителната доза 18 mg два пъти дневно.

### Съпътстваща употреба със силни CYP3A инхибитори

Ако се използва съпътстващо със силни CYP3A инхибитори, дозата трябва да се намали до 9 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5).

### Съпътстваща употреба със силни или умерени CYP3A индуктори

При съпътстваща употреба със силни или умерени CYP3A индуктори препоръчителната доза е 18 mg два пъти дневно и не трябва да се намалява до 9 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5).

### Съпътстваща употреба с пирфенидон

Съпътстващата употреба с пирфенидон намалява експозицията на нерандомиласт с приблизително 50 % (вж. точка 4.5). При пациенти, използващи пирфенидон препоръчителната доза е 18 mg два пъти дневно и не трябва да се намалява до 9 mg два пъти дневно.

### Пропуснатата доза

Ако е пропусната доза, следващата доза трябва да се приеме съгласно планирания график. Пациентът не трябва да приема допълнителна доза. Не трябва да се надвишава препоръчителната максимална доза 18 mg два пъти дневно.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане ( $eGFR \geq 15$  и  $< 90$  ml/min, въз основа на формулата на CKD-EPI) (вж. точка 5.2).

Не се препоръчва лечение на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност ( $eGFR < 15$  ml/min). Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на нерандомиласт при такива пациенти не са изследвани.

### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Не се препоръчва лечение на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на нерандомиласт при такива пациенти не са изследвани.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти все още не са установени.

Липсват данни.

### Начин на приложение

Jascaud е за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

Jascaud може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

### Алтернативен начин на приложение

При пациенти, които трудно поглъщат цялата таблетка, тя може да се диспергира в чаша с приблизително 100 ml негазирана питейна вода със стайна температура. Не трябва да се използват други течности. Таблетката трябва да се пусне във водата, без да се разтрошава, и трябва да се разбърква периодично в продължение на около 15-20 min, докато таблетката се диспергира на много малки частици (таблетките няма да се разтворят напълно). Получената дисперсия трябва да се изпие в рамките на 2 часа от смесването. Ако дисперсията не се изпие веднага, пациентите трябва отново да я разбъркат преди да я изпият. Чашата трябва да се изплакне с приблизително 100 ml вода, която също трябва да се изпие, за да се гарантира, че е приложена цялата доза.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Диария, гадене и понижен апетит

В клинични изпитвания често съобщавани нежелани реакции са диария, гадене и понижен апетит (вж. точка 4.8), особено при пациенти, получаващи нерандомиласт в комбинация с нинтеданиб или пирфенидон. При повечето пациенти тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест. Пациентите трябва да се наблюдават, а нежеланите реакции да се овладяват с подходящо симптоматично лечение, като хидратация и антидиарийни или антиеметични лекарствени продукти, според необходимостта. Намаляването на фоновото лечение с нинтеданиб или пирфенидон трябва да се извършва съобразно препоръките в съответните КХП. Необходимо е повишено внимание при изтощени пациенти със съществуващи стомашно-чревни симптоми или които са имали преди значими стомашно-чревни нежелани реакции при прием на нинтеданиб или пирфенидон. Ако при пациентите с тежка или персистираща диария, гадене или понижен апетит няма отговор на симптоматично лечение, намаляване на дозата (вж. точка 4.2) или прекъсване на лечението, лечението с нерандомиласт трябва да се преустанови.

### Намаляване на теглото

Лечението с нерандомиласт се свързва със зависима от дозата загуба на тегло, особено при съпътстваща употреба на нинтеданиб. Телесното тегло трябва да се следи редовно по време на терапия. Ако необяснимата загуба на тегло прогресира или породява клинични съображения, лечението трябва да се оцени повторно и да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Нерандомиласт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с поднормено тегло или със заболявания, при които допълнителната загуба на тегло може да е нежелателна по медицински причини (вж. точка 4.8).

### Психични разстройства

Психичните разстройства са често срещано съпътстващо заболяване при пациенти с ИБФ и ПБФ. Събития на психично разстройство, включително много редки случаи на суицидна идеация и поведение, са съобщавани в клиничните проучвания на нерандомиласт във всички терапевтични групи. Препоръчва се рутинно наблюдение за психични разстройства.

### Помощни вещества с известно действие

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Въз основа на оценка *in vitro* нерандомиласт се метаболизира главно чрез CYP3A и е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp).

### Ефекти на други продукти върху нерандомиласт

#### Силни инхибитори на CYP3A

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинично въздействие: | При едновременно приложение на единична доза 6 mg нерандомиласт с многократни дози итраконазол (двоен силен инхибитор на CYP3A и на P-gp) при здрави доброволци експозицията на нерандомиласт се повишава 2,2 пъти по отношение на AUC и 1,3 пъти по отношение на C <sub>max</sub> . |
| Интервенция:          | При съпътстваща употреба със силни CYP3A инхибитори дозата трябва да се намали до 9 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).                                                                                                                                                              |
| Примери:              | Кларитромицин, итраконазол, ритонавир                                                                                                                                                                                                                                                |

### Силни или умерени индуктори на CYP3A

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинично въздействие: | При едновременно приложение на единична доза 18 mg нерандомиласт с многократни дози карбамазепин (силен индуктор на CYP3A) при здрави доброволци експозицията на нерандомиласт намалява с 51 % по отношение на AUC и с 31 % по отношение на $C_{max}$ .<br>При едновременно приложение на единична доза 18 mg нерандомиласт с многократни дози бозентан (умерен индуктор на CYP3A) при здрави доброволци експозицията на нерандомиласт намалява с 41 % по отношение на AUC и с 15 % по отношение на $C_{max}$ . |
| Интервенция:          | При едновременно приложение със силни или умерени индуктори на CYP3A препоръчителната доза е 18 mg два пъти дневно и не трябва да се намалява до 9 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Примери:              | Карбамазепин, жълт кантарион, рифампицин, фенитоин, бозентан, метамизол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Пирфенидон

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинично въздействие: | Съпътстващата употреба с пирфенидон намалява експозицията на нерандомиласт с приблизително 50 % въз основа на $C_{trough,ss}$ , наблюдавано в проучване фаза 3 при пациенти с ИБФ. Въз основа на данни <i>in vitro</i> пирфенидон може да индуцира активността на CYP3A, което води до намалена експозиция на нерандомиласт. При едновременно приложение на нерандомиласт с пирфенидон при пациенти с ИБФ в това изпитване фаза 3 не се наблюдава ефикасност при дозата 9 mg, но се наблюдава намаляване на влошаването на форсирания витален капацитет (ФВК) при дозата 18 mg (вж. точка 5.1). |
| Интервенция:          | При пациенти, използващи пирфенидон, препоръчителната доза е 18 mg два пъти дневно и не трябва да се намалява до 9 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### Нинтеданиб

Съпътстващата употреба с нинтеданиб не променя експозицията на нерандомиласт въз основа на най-ниските концентрации в стационарно състояние.

### Ефекти на нерандомиласт върху други продукти

При съпътстваща употреба с нерандомиласт не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на следните активни вещества: пирфенидон, нинтеданиб и перорален мидазолам (субстрат на CYP3A4). Въз основа на резултатите при съпътстваща употреба с мидазолам не се очаква нерандомиласт да намали или да увеличи системната експозиция на други лекарствени продукти, метаболизирани главно чрез CYP3A, напр. перорални контрацептиви.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция

Въз основа на резултатите от проучвания при животни нерандомиласт може да причини загуба на бременност (вж. точка Бременност по-долу и точка 5.3).

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване и да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

## Бременност

Липсват данни от употребата на нерандомиласт при бременни жени. Въз основа на находки при проучванията при животни нерандомиласт може да причини загуба на бременност (вж. точка 5.3).

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Jascayd. Jascayd не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят своя медицински специалист, ако забременеят или подозират, че може да са бременни по време на терапия с Jascayd. Бременните жени и жените с детероден потенциал трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск от фетална загуба.

## Кърмене

Липсват данни за наличието на нерандомиласт в кърмата или за неговите ефекти върху кърменото дете или производството на кърма. От проучванията при плъхове са получени данни за екскреция на нерандомиласт в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Jascayd.

## Фертилитет

Липсват данни за ефекта на нерандомиласт върху фертилитета при хора. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове при 4 пъти по-висока експозиция от тази при хора (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Jascayd не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са диария и понижаване на теллото.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е показана честотата на нежеланите реакции въз основа на 52-седмични данни от две рандомизирани, плацебо-контролирани, двойнослепи клинични изпитвания фаза III (FIBRONEER-IPF при ИБФ и FIBRONEER-ILD при ПБФ) с приложение на нерандомиласт два пъти дневно при дози 9 mg или 18 mg. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (COK) по MedDRA.

Честотата е дефинирана като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции

| Системо-органен клас                                            | Нежелани реакции                   | Категория по честота |             |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------|
|                                                                 |                                    | ИБФ <sup>б</sup>     | ПБФ         |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Понижен апетит                     | Чести                | Чести       |
| Стомашино-чревни нарушения                                      | Диария <sup>а</sup>                | Много чести          | Много чести |
|                                                                 | Гадене                             | Чести                | Чести       |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Болка в гърба                      | Чести                | Чести       |
| Изследвания                                                     | Намаляване на теглото <sup>а</sup> | Чести                | Чести       |

<sup>а</sup> вижте раздел *Описание на избрани нежелани реакции*

<sup>б</sup> Честотата е изчислена без да се включват пациентите в групата на доза 9 mg, които получават съпътстващо пирфенидон, тъй като комбинацията не е препоръчителна поради клинично значимо взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ (вж. точка 4.2 и точка 4.5).

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Диария

При повечето пациенти, лекувани с нерандомиласт, диарията е лека до умерено тежка и като цяло възниква в рамките на първите 3 месеца от лечението.

Повечето случаи се овладяват със симптоматична терапия с антидиарийно средство и, ако е приложимо, с намаляване на фоновата терапия с нинтеданиб или пирфенидон.

Тежка диария се съобщава по-често при пациенти, получаващи нерандомиласт в комбинация с нинтеданиб.

Честотата на диария зависи от наличието и типа на фоновото лечение (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Честота на диария по подгрупи според фоновото лечение през 52-седмичния период на изпитването FIBRONEER-IPF (при пациенти с ИБФ) и изпитването FIBRONEER-ILD (при пациенти с ПБФ)

|                             | ИБФ (FIBRONEER-IPF) |                        |                         | ПБФ (FIBRONEER-ILD) |                        |                         |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
|                             | Плацебо             | Нерандомиласт 9 mg bid | Нерандомиласт 18 mg bid | Плацебо             | Нерандомиласт 9 mg bid | Нерандомиласт 18 mg bid |
| Без фоново лечение          | 8%                  | 17%                    | 26%                     | 16%                 | 15%                    | 27%                     |
| Фоново лечение с нинтеданиб | 27%                 | 49%                    | 62%                     | 36%                 | 48%                    | 49%                     |
| Фоново лечение с пирфенидон | 8%                  | n.a. <sup>а</sup>      | 23%                     | n.a. <sup>б</sup>   | n.a. <sup>б</sup>      | n.a. <sup>б</sup>       |

<sup>а</sup> Не е приложимо, тъй като нерандомиласт 9 mg bid не е препоръчителната доза при пациенти, получаващи пирфенидон

<sup>б</sup> Не е приложимо, тъй като пирфенидон не е разрешен като фоново лечение в изпитването FIBRONEER-ILD.

bid = два пъти дневно

#### *ИБФ*

При пациентите, лекувани в изпитването FIBRONEER-IPF, без фоново лечение за ИБФ, не се съобщава за тежки случаи на диария; при фоново лечение с нинтеданиб за такива случаи се съобщава при 5% от пациентите на доза 18 mg, при 2% на доза 9 mg и при < 1% на плацебо; при фоново лечение с пирфенидон няма съобщени случаи.

Диарията е най-честата нежелана реакция, свързана с преустановяване на лечението и възниква най-често при фоново лечение с нинтеданиб. Без фоново лечение за ИБФ преустановяване на лечението настъпва при 1% от пациентите на доза 18 mg и не се съобщава при пациентите на

доза 9 mg или плацебо; при фоново лечение с нинтеданиб преустановяване на лечението настъпва при 13% от пациентите на доза 18 mg, при 2% на доза 9 mg и при 1% на плацебо; при фоново лечение с пирфенидон не се съобщава за преустановяване на лечението при пациентите на доза 18 mg или плацебо.

### *ПБФ*

При пациентите, лекувани в изпитването FIBRONEER-ILD, без фоново лечение с нинтеданиб, не се съобщава за тежки случаи на диария; при фоново лечение с нинтеданиб за такива случаи се съобщава при 2% от пациентите на доза 18 mg, при 1% на доза 9 mg и при < 1% на плацебо.

Диарията е най-честата нежелана реакция, свързана с преустановяване на лечението и възниква най-често при фоново лечение с нинтеданиб. Без фоново лечение с нинтеданиб преустановяване на лечението настъпва при 1% от пациентите на доза 18 mg и не се съобщава при пациентите на доза 9 mg или плацебо; при фоново лечение с нинтеданиб преустановяване на лечението настъпва при 4% от пациентите на доза 18 mg, при 3% на доза 9 mg и при 1% на плацебо.

### Намаляване на теглото

В клинични изпитвания намаляване на теглото започва да се наблюдава след втората седмица на лечение и се стабилизира след 12 седмици лечение.

### *ИБФ*

В изпитването FIBRONEER-IPF средната абсолютна промяна на телесното тегло от изходното ниво до седмица 52 е -2,6 kg при пациентите, лекувани с нерандомиласт 18 mg, -2,4 kg при пациентите, лекувани с нерандомиласт 9 mg, и -1,8 kg при пациентите, получаващи плацебо.

Честотата на намаляване на теглото зависи от наличието и типа на фоновото лечение за ИБФ: без фоново лечение за ИБФ – 7% при доза 18 mg, 1% при доза 9 mg и 6% при плацебо; при фоново лечение с нинтеданиб – 16% при доза 18 mg, 13% при доза 9 mg и 11% при плацебо; при фоново лечение с пирфенидон – 5% при доза 18 mg и плацебо.

### *ПБФ*

В изпитването FIBRONEER-ILD средната абсолютна промяна на телесното тегло от изходното ниво до седмица 52 е -3,2 kg при пациентите, лекувани с нерандомиласт 18 mg, -2,0 kg при пациентите, лекувани с нерандомиласт 9 mg, и -2,0 kg при пациентите, получаващи плацебо.

Честотата на намаляване на теглото зависи от наличието или липсата на фоново лечение с нинтеданиб: без фоново лечение с нинтеданиб – 10% при доза 18 mg, 5% при доза 9 mg и 4% при плацебо; при фоново лечение с нинтеданиб – 11% при доза 18 mg, 9% при доза 9 mg и 8% при плацебо.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

При клинични изпитвания единични дози до 48 mg нерандомиласт са проучени при здрави доброволци без данни за дозолимитираща токсичност. Има съобщения за случайно предозиране при пациенти, получавали дози до 72 mg/ден в продължение на до 17 дни.

Наблюдаваните нежелани реакции съответстват на установения профил на безопасност на нерандомиласт.

### Терапия

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се приложи подходящо симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни имуносупресори, АТС код: L04AA61

### Механизъм на действие

Нерандомиласт е селективен инхибитор на фосфодиестераза 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) с преференциално инхибиране на изоензима PDE4B спрямо PDE4A, C и D. Има 9 пъти по-висока селективност спрямо тази към PDE4D, 24 пъти по-висока селективност спрямо тази към PDE4A и 870 пъти по-висока селективност спрямо тази към PDE4C въз основа на *in vitro* данни. При препоръчителните дози може да се очаква инхибиране на PDE4B и по-слабо инхибиране на PDE4D. PDE4 хидролизира и деактивира цикличния аденозинмонофосфат (цАМФ).

Нерандомиласт проявява както антифибротични, така и имуномодулаторни ефекти, като преференциалното инхибиране на PDE4B повишава вътреклетъчните нива на цАМФ и намалява експресията на профибротичните растежни фактори и възпалителните цитокини, които са свързани експресирани при белодробна фиброза.

### Фармакодинамични ефекти

### Сърдечна електрофизиология

При единични дози нерандомиласт до 48 mg (2,2 пъти очакваната експозиция при  $C_{max,ss}$  при максималната препоръчителна доза при хора) не се наблюдава клинично значимо удължаване на QTc интервала.

### Клинична ефикасност и безопасност

### Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (FIBRONEER-IPF) са оценени клиничната ефикасност и безопасността на нерандомиласт при възрастни пациенти с ИБФ, със или без фоново лечение с нинтеданиб или пирфенидон. От пациентите се е изисквало да имат форсиран витален капацитет (ФВК) по-голям или равен на 45 % от предвидената стойност и дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден оксид (DLCO) по-голям или равен на 25 % от предвидената нормална стойност, коригирана за хемоглобин (Hb).

1 177 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават нерандомиласт 9 mg два пъти дневно, нерандомиласт 18 mg два пъти дневно или плацебо два пъти дневно в продължение на най-малко 52 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по наличието на

лечение с нинтеданиб или пирфенидон спрямо липсата на такива фонови лечения на изходното ниво. Първичната крайна точка на изпитването е абсолютната промяна от изходното ниво във ФВК в ml на седмица 52 в сравнение с плацебо. Основната вторична крайна точка е времето до първата поява на всеки от компонентите на съставната крайна точка: първа остра екзацербация на ИБФ, първа хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт за периода на изпитването. Медианата на времето на проследяване на пациентите е 14,6 месеца към момента на основния анализ и 17,0 месеца при анализа в края на изпитването.

Проучваната популация се състои от 83 % мъже и 17 % жени със средна възраст 70 години (диапазон: 42 до 90 години). 31 % от пациентите са на възраст 75 и повече години. 68 % от проучваната популация са с европейски произход, 32 % с азиатски произход и 0,5 % - чернокожи/с афроамерикански произход. Белодробна хипертония се съобщава при 3 % от пациентите на изходно ниво. 78 % от пациентите са на постоянно лечение с нинтеданиб (46 %) или с пирфенидон (32 %), а 22 % не са на нито едно от тези лечения (15 % от пациентите не са лекувани, а 8 % са прекратили лечението с нинтеданиб или с пирфенидон преди това). На изходно ниво средната стойност на ФВК е 2 843 ml и 78 % от предвидената нормална стойност. Пациентите, получаващи фоново лечение с нинтеданиб или пирфенидон, са с по-напреднало заболяване на изходно ниво в сравнение с пациентите, които не получават фоново лечение, намиращо отражение в по-ниска средна стойност на ФВК като % от предвидената (77 % спрямо 82 %), по-ниска стойност на DLCO като % от предвидената (50 % спрямо 55 %), по-голяма средна продължителност на времето от първото диагностициране (3,7 години спрямо 2,8 години) и по-честа употреба на допълнителен кислород (23 % спрямо 16 %).

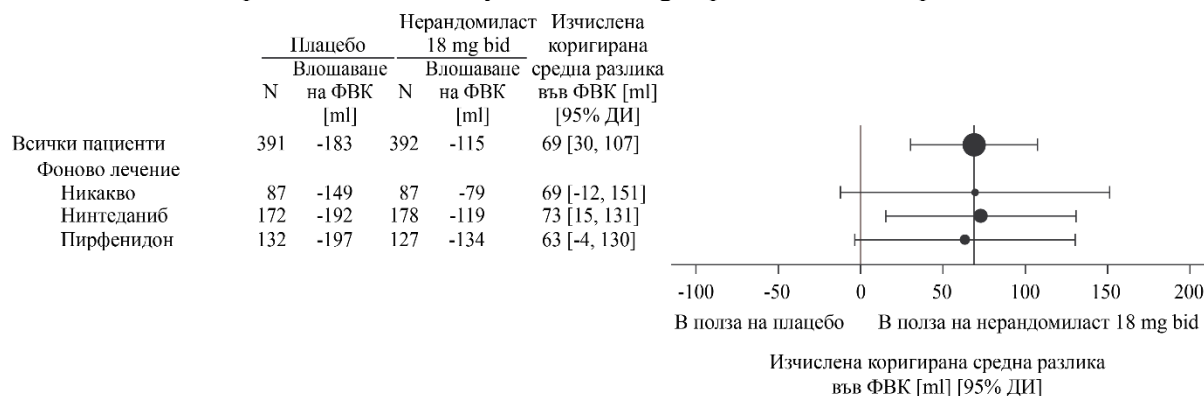
#### *Промяна от изходното ниво във ФВК*

Като цяло по отношение на първичната крайна точка - абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (в ml) на седмица 52, при пациентите, получаващи нерандомиласт, има статистически значимо подобрение в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Коригираната средна стойност на влошаването при пациентите, получаващи 18 mg или 9 mg нерандомиласт два пъти дневно, е съответно -115 ml и -139 ml, докато в групата на плацебо наблюдаваната коригирана средна стойност на влошаването е -183 ml. Съответната разлика в лечението в сравнение с групата на плацебо е 69 ml (95 % ДИ: 30, 107; p-стойност: 0,0005) и 45 ml (95 % ДИ: 6, 83; p-стойност: 0,0222).

Наблюдава се взаимодействие от типа “лекарство-лекарство” при пациентите, получаващи пирфенидон като фоново лечение на ИБФ (вж. точка 4.5). При такива пациенти не се наблюдава ефект от лечението, когато получават 9 mg нерандомиласт два пъти дневно.

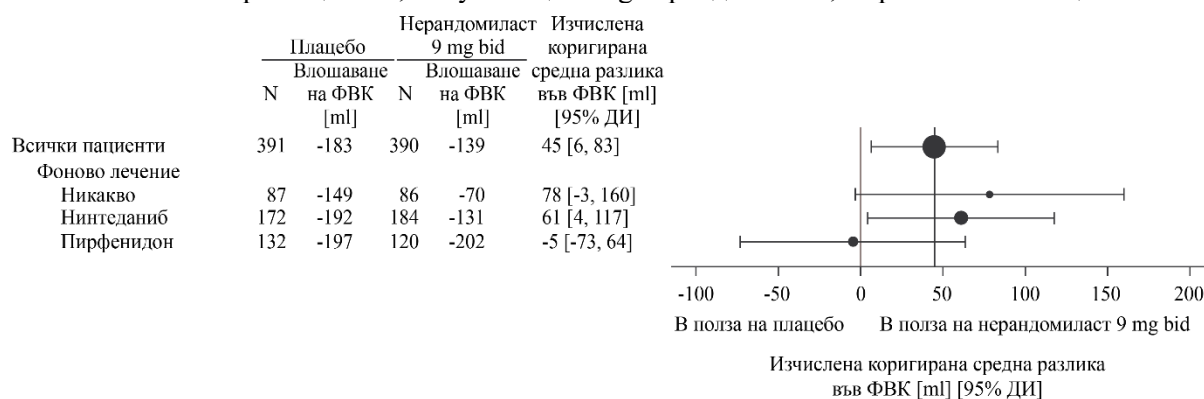
Резултатите по отношение на първичната крайна точка в общата популация и според фоновото лечение на ИБФ при дозите 18 mg и 9 mg нерандомиласт, спрямо съответстващо плацебо, са представени съответно на Фигура 1 и Фигура 2.

Фигура 1. Абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (ml) на седмица 52 в проучването FIBRONEER-IPF при пациентите, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо.



За пациентите, починали преди седмица 52, е приписана стойността “10-ти перцентил” за промяната от изходното ниво.  
bid = два пъти дневно

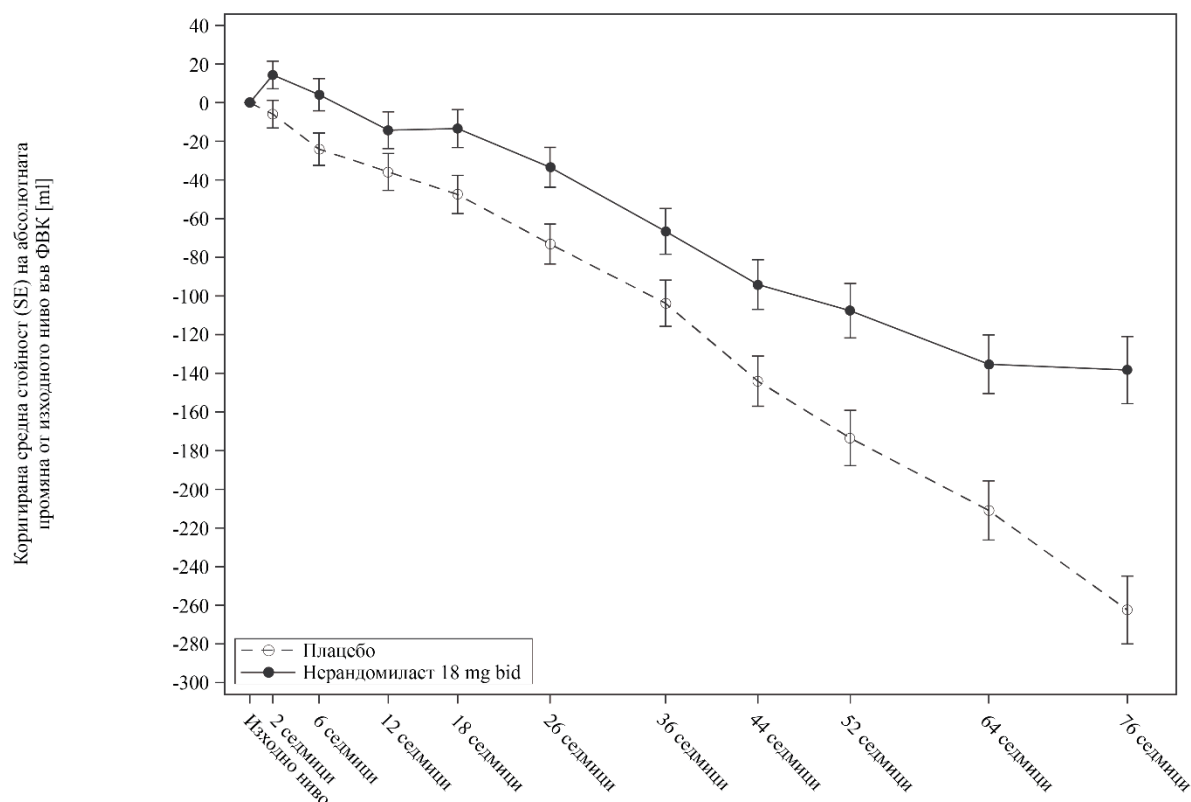
Фигура 2. Абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (ml) на седмица 52 в проучването FIBRONEER-IPF при пациенти, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо.



За пациентите, починали преди седмица 52, е приписана стойността “10-ти перцентил” за промяната от изходното ниво.  
bid = два пъти дневно

На Фигура 3 е показана промяната във ФВК от изходното ниво във времето при пациентите, получаващи нерандомиласт 18 mg два пъти дневно, в сравнение със съответстващо плацебо. При нанасяне върху диаграмата на средната стойност на коригираната промяна от изходното ниво във ФВК във времето кривите започват да се разделят на седмица 2 и продължат да се отклоняват до седмица 52 и след това. Този ефект във времето се наблюдава последователно в подгрупите по фоново лечение на ИБФ.

Фигура 3. Промяна от изходното ниво във ФВК (ml) във времето при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, в проучването FIBRONEER-IPF.



Брой пациенти

|                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Плацебо                 | 393 | 378 | 383 | 374 | 367 | 356 | 339 | 333 | 324 | 308 | 213 |
| Нерандомиласт 18 mg bid | 392 | 382 | 384 | 374 | 376 | 359 | 352 | 332 | 342 | 313 | 218 |

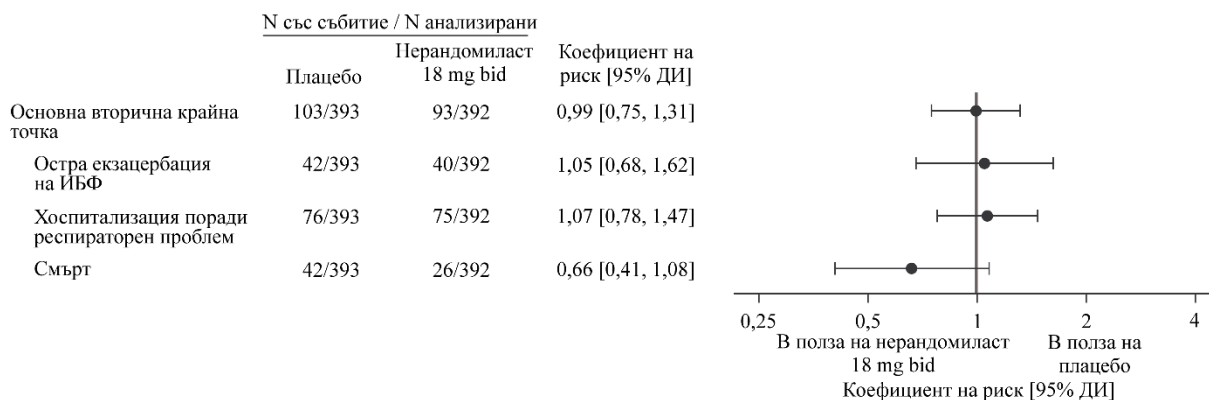
bid = два пъти дневно

*Време до първата остра екзацербация на ИБФ, първата хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт*

Основната вторична съставна крайна точка е времето до първото събитие на остра екзацербация на ИБФ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт в хода на изпитването. Острата екзацербация на ИБФ се определя като остро влошаване или развитие на диспнея, обикновено с продължителност под 1 месец, компютърна томография с новопоявила се двустранна непрозрачност тип „матово стъкло“ и/или консолидация, насложена на фон, съответстващ на ИБФ, и влошаване, което не може напълно да се обясни със сърдечна недостатъчност или претоварване с течности. Не са оценявани нито остри екзацербации на ИБФ, нито хоспитализации поради респираторни причини. Като цяло няма статистически значима разлика в лечението при групите на нерандомиласт 18 mg или 9 mg, в сравнение с плацебо, по отношение на основната вторична съставна крайна точка. Към момента на основния анализ възникнали събития на основната вторична крайна точка има при 85 пациенти (22 %) в групата на 18 mg, при 79 пациенти (20 %) в групата на 9 mg и при 80 пациенти (20 %) в групата на плацебо. В сравнение с плацебо коефициентът на риск (HR) по отношение на времето до първото събитие е 1,17 (95 % ДИ: 0,86; 1,59;  $p = 0,3102$ ) при дозата 18 mg и 1,03 (95 % ДИ: 0,75; 1,41;  $p = 0,8568$ ) при дозата 9 mg.

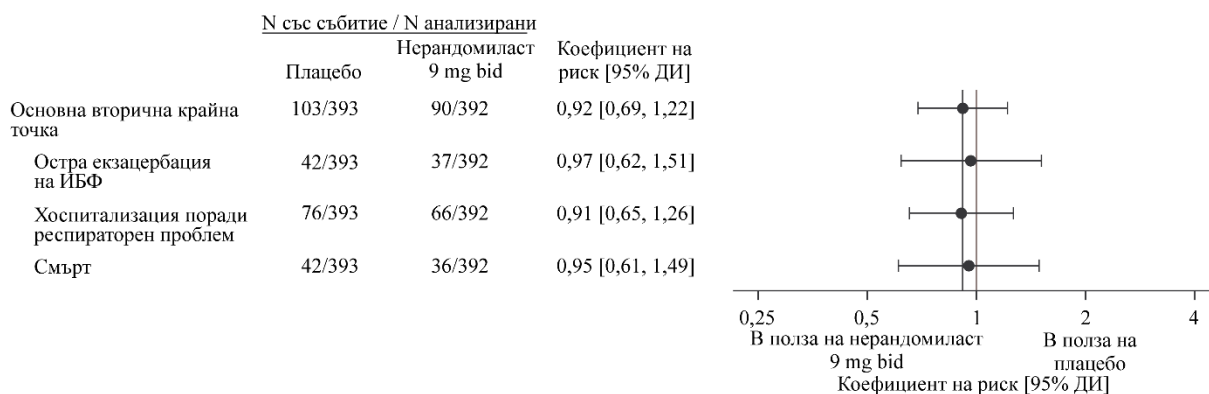
Вижте Фигура 4 и Фигура 5 за резултатите от лечението с нерандомиласт 18 mg и 9 mg спрямо плацебо по отношение на основната вторична крайна точка и нейните компоненти за периода на проучването FIBRONEER-IPF към момента на анализа в края на изпитването.

Фигура 4. Остра екзацербация на ИБФ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-IPF.



bid = два пъти дневно

Фигура 5. Остра екзацербация на ИБФ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт при пациенти, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-IPF.



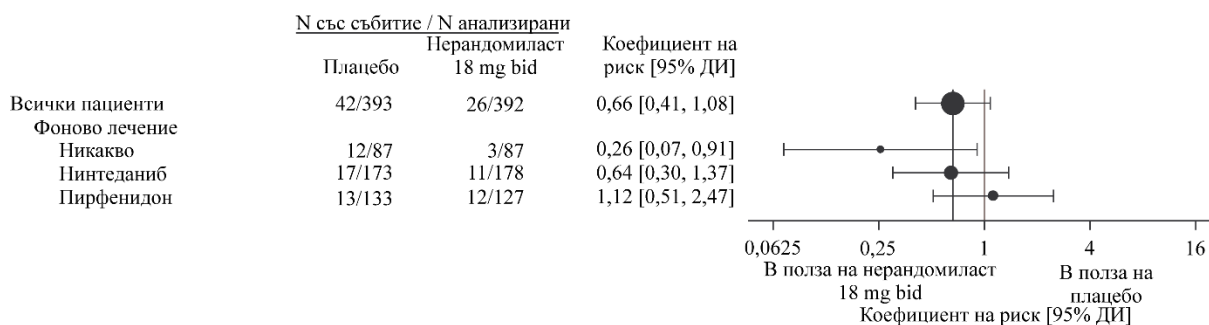
Представени са резултатите за цялата популация на лечение с нерандомиласт 9 mg два пъти дневно, спрямо съответстващо плацебо.

bid = два пъти дневно

При анализа в края на изпитването смърт е настъпила при 26 пациенти (7 %) в групата на 18 mg, 36 пациенти (9 %) в групата на 9 mg и 42 пациенти (11 %) в групата на плацебо. В сравнение с плацебо коефициентът на риск по отношение на времето до настъпване на смърт е 0,66 (95 % ДИ: 0,41; 1,08) при дозата 18 mg и 0,95 (95 % ДИ: 0,61; 1,49) при дозата 9 mg.

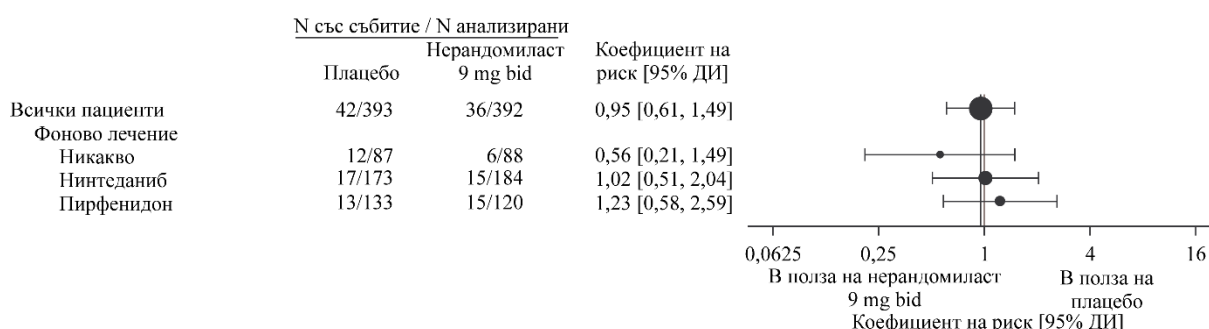
На Фигура 6 и Фигура 7 е показан анализът на времето до настъпване на смърт за периода на цялото изпитване (анализ в края на изпитването), съответно при групите на лечение при доза 18 mg и 9 mg нерандомиласт, спрямо съответстващо плацебо, при подгрупите според фоновото лечение.

Фигура 6. Време до настъпване на смърт при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-IPF.



bid = два пъти дневно

Фигура 7. Време до настъпване на смърт при пациенти, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-IPF.



Представени са резултатите за цялата популация на лечение с нерандомиласт 9 mg два пъти дневно, спрямо съответстващо плацебо.

bid = два пъти дневно

### Прогресираща белодробна фиброза (ПБФ)

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване (FIBRONEER-ILD) са оценени клиничната ефикасност и безопасността на нерандомиласт при възрастни пациенти с ПБФ. Пациентите с ПБФ се избират за участие, ако са със значима фиброза (повече от 10 % характеристики на фиброза) при компютърна томография с висока разделителна способност (high resolution computed tomography, HRCT) и клинични признаци на прогресия (определена като влошаване на форсирания витален капацитет (ФВК) по-голямо или равно на 10 %, влошаване на ФВК по-голямо или равно на 5 % и под 10 % с влошаване на дихателните симптоми или на образните изследвания, или влошаване на дихателните симптоми и влошаване на образните изследвания, всички през 24-те месеца преди скрининга). От пациентите се е изисквало да имат ФВК по-голям или равен на 45 % от предвидената стойност и дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден оксид (DLCO) по-голям или равен на 25 % от предвидената нормална стойност, коригирана за хемоглобин (Hb). Подходящите пациенти са или не са на постоянно фоново лечение с нинтеданиб. 1 178 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават нерандомиласт 9 mg два пъти дневно, нерандомиласт 18 mg два пъти дневно или плацебо два пъти дневно в продължение на най-малко 52 седмици. Рандомизацията е стратифицирана според наличието или липсата на фоново лечение с нинтеданиб и по характеристиките на изображението при компютърна томография с висока разделителна способност (HRCT) (характеристики на обикновена интерстициална пневмония (ОИП) или ОИП-подобни характеристики на фиброза спрямо други характеристики на фиброза) при централен преглед.

Първичната крайна точка на изпитването е абсолютната промяна от изходното ниво във ФВК в ml на седмица 52 в сравнение с плацебо. Основната вторична крайна точка е времето до първата поява на всеки от компонентите на съставната крайна точка: първа остра екзацербация на интерстициална белодробна болест (ИББ), първа хоспитализация поради респираторни

причини или смърт в хода на изпитването. Медианата на времето на проследяване на пациентите е 15,4 месеца към момента на основния анализ и 17,2 месеца при анализа в края на проучването.

Проучваната популация се състои от 56 % мъже и 44 % жени със средна възраст 66 години (диапазон: 26 до 88 години). 20 % от пациентите са на възраст 75 и повече години. 58 % от проучваната популация са с европейски произход, 39 % с азиатски произход и 1 % - чернокожи/с афроамерикански произход. Белодробна хипертония се съобщава при 5 % от пациентите на изходно ниво.

44 % от пациентите са на постоянно лечение с нинтеданиб, а 56 % не са лекувани с нинтеданиб (44 % от пациентите не са лекувани, а 12 % са прекратили лечението с нинтеданиб преди това). При HRCT на изходно ниво 71 % от пациентите са с ОИП или ОПИ-подобни характеристики на фиброза, а 29 % са с други характеристики на фиброза. Клиничните диагнози на подлежащото заболяване при ИББ са автоимунна ИББ (28 %), хиперсензитивен пневмонит (20 %), неклассифицирана идиопатична интерстициална пневмония (20 %), идиопатична неспецифична интерстициална пневмония (19 %) и други ИББ (14 %). На изходно ниво средната стойност на ФВК е 2 353 ml и 70 % от предвидената нормална стойност. Пациентите, получаващи фоново лечение с нинтеданиб, са с по-напреднало заболяване на изходно ниво в сравнение с пациентите, които не получават фоново лечение, намиращо отражение в малко по-ниска средна стойност на ФВК като % от предвидената (69 % спрямо 71 %), малко по-ниска средна стойност на DLCO като % от предвидената (45 % спрямо 52 %), малко по-голяма средна продължителност на времето от първото диагностициране на ИББ (4,4 години спрямо 4,0 години) и по-честа употреба на допълнителен кислород (38 % спрямо 19 %).

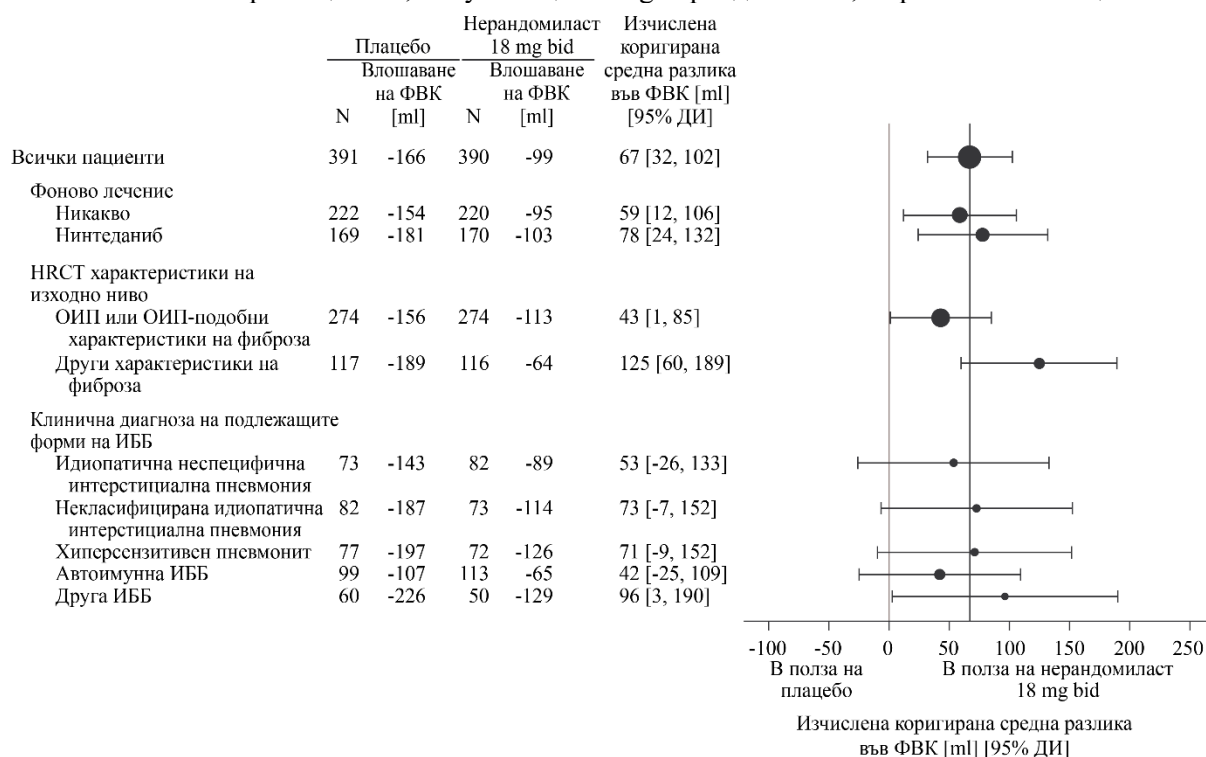
#### *Промяна от изходното ниво във ФВК*

Като цяло по отношение на първичната крайна точка - абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (в ml) на седмица 52, при пациентите, получаващи нерандомиласт, има статистически значимо подобрение в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

Коригираната средна стойност на влошаването при пациентите, получаващи 18 mg или 9 mg нерандомиласт два пъти дневно е съответно -99 ml и -85 ml, докато в групата на плацебо наблюдаваната коригирана средна стойност на влошаването е -166 ml. Съответната разлика в лечението в сравнение с групата на плацебо е 67 ml (95 % ДИ: 32, 102; p-стойност: 0,0002) и 81 ml (95 % ДИ: 46, 116; p-стойност: < 0,0001).

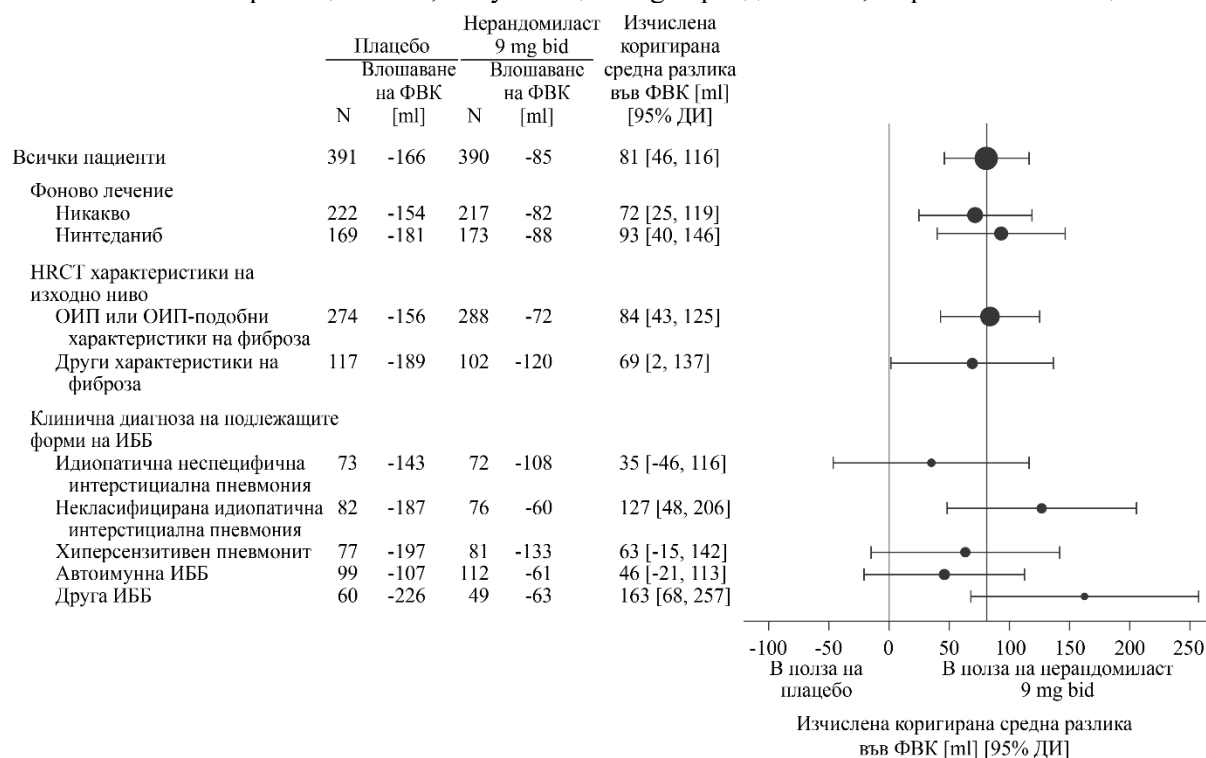
Първичният анализ е консистентен във всички предварително определени подгрупи според наличието или отсъствието на фоново лечение с нинтеданиб, HRCT характеристиките и клиничната диагноза на подлежащите форми на ИББ. Вижте Фигура 8 и Фигура 9.

Фигура 8. Абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (ml) на седмица 52 в проучването FIBRONEER-ILD при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо.



За пациентите, починали преди седмица 52, е приписана стойността “10-ти процентил” за промяната от изходното ниво.  
bid = два пъти дневно

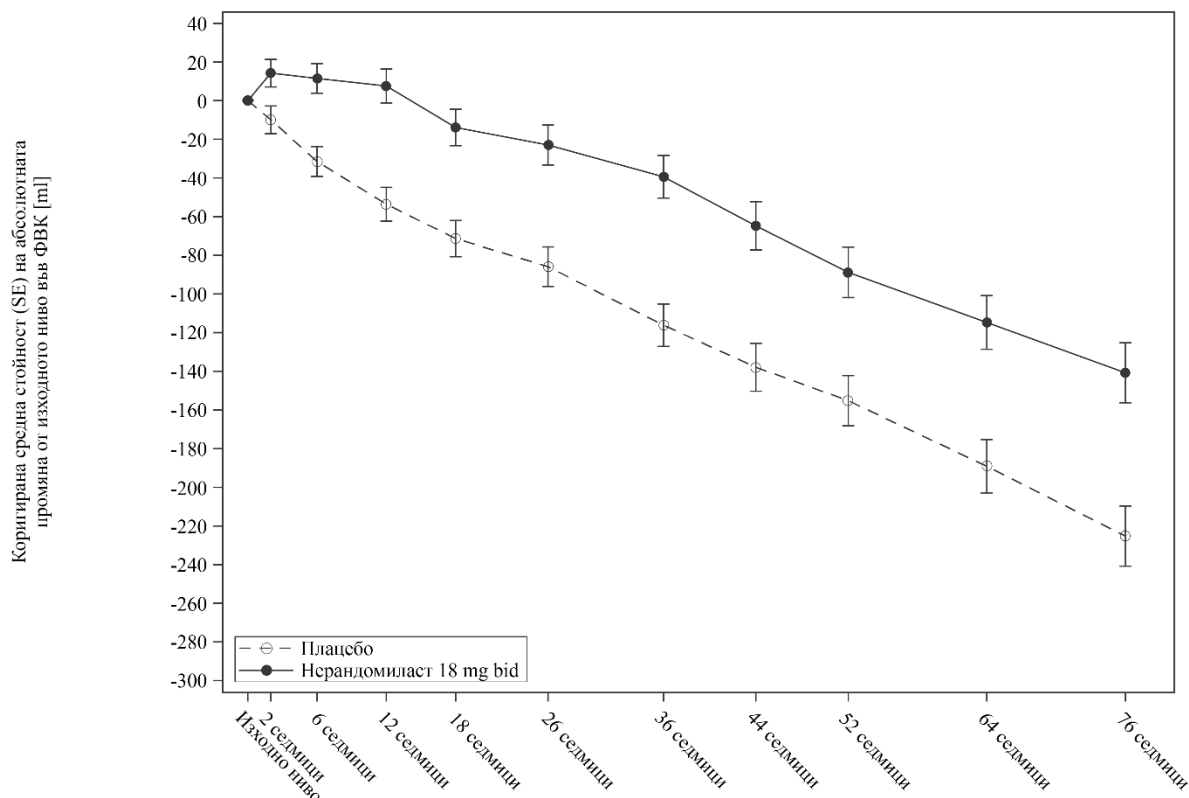
Фигура 9. Абсолютна промяна от изходното ниво във ФВК (ml) на седмица 52 в проучването FIBRONEER-ILD при пациентите, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо.



За пациентите, починали преди седмица 52, е приписана стойността “10-ти процентил” за промяната от изходното ниво.  
bid = два пъти дневно

На фигура 10 е показана промяната във ФВК от изходното ниво във времето при пациентите, получаващи нерандомиласт 18 mg два пъти дневно, в сравнение със съответстващо плацебо. При нанасяне върху диаграмата на средната стойност на коригираната промяна от изходното ниво във ФВК във времето кривите започват да се разделят в седмица 2 и разделянето се запазва до седмица 52 и след това. Този ефект във времето се наблюдава последователно независимо от фоновото лечение с нинтеданиб.

Фигура 10. Промяна от изходното ниво във ФВК (ml) във времето при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-ILD.



Брой пациенти

|                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Плацебо                 | 392 | 378 | 374 | 369 | 358 | 355 | 337 | 326 | 327 | 293 | 202 |
| Нерандомиласт 18 mg bid | 391 | 379 | 380 | 364 | 349 | 338 | 330 | 321 | 324 | 292 | 205 |

bid = два пъти дневно

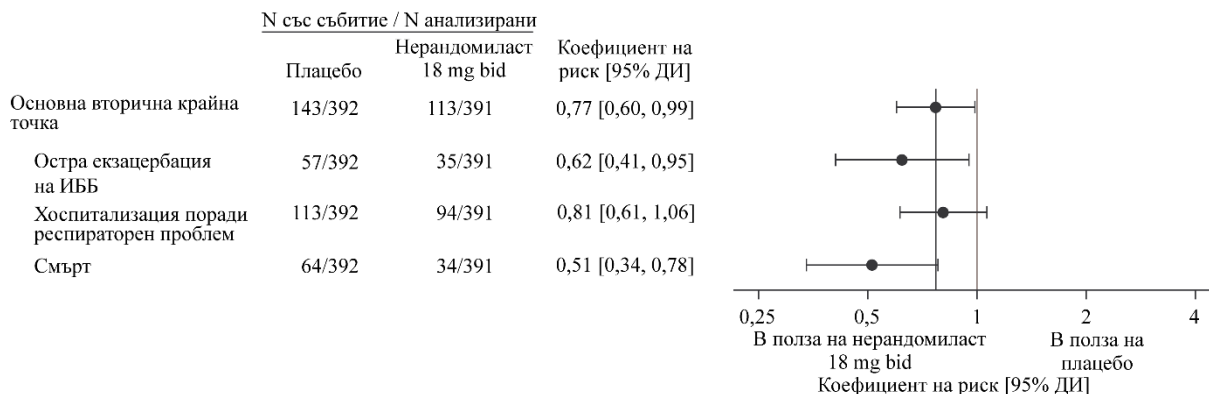
*Време до първата остра екзацербация на ИББ, първата хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт*

Основната вторична съставна крайна точка е времето до първото събитие на остра екзацербация на ИББ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт в хода на изпитването. Острата екзацербация на ИБФ се определя като остро влошаване или развитие на диспнея, обикновено с продължителност под 1 месец, компютърна томография с новопоявила се двустранна непрозрачност тип „матово стъкло“ и/или консолидация, насложена на фон, съответстващ на фиброзираща ИББ, и влошаване, което не може напълно да се обясни със сърдечна недостатъчност или претоварване с течности. Не са оценявани нито остри екзацербации на ИББ, нито хоспитализации поради респираторни причини.

Рискът по отношение на основната вторична крайна точка е числено по-нисък и при двете групи с различни дози нерандомиласт в сравнение с плацебо. Към момента на основния анализ възникнали събития на основната вторична крайна точка има при 95 пациенти (24 %) в групата на 18 mg, 110 пациенти (28 %) в групата на 9 mg и 122 пациенти (31 %) в групата на плацебо. В сравнение с плацебо коефициентът на риск по отношение на времето до първото събитие е 0,77 (95 % ДИ: 0,59; 1,01; p-стойност = 0,0602) при дозата 18 mg и 0,88 (95 % ДИ: 0,68; 1,14; p-стойност = 0,3398) при дозата 9 mg.

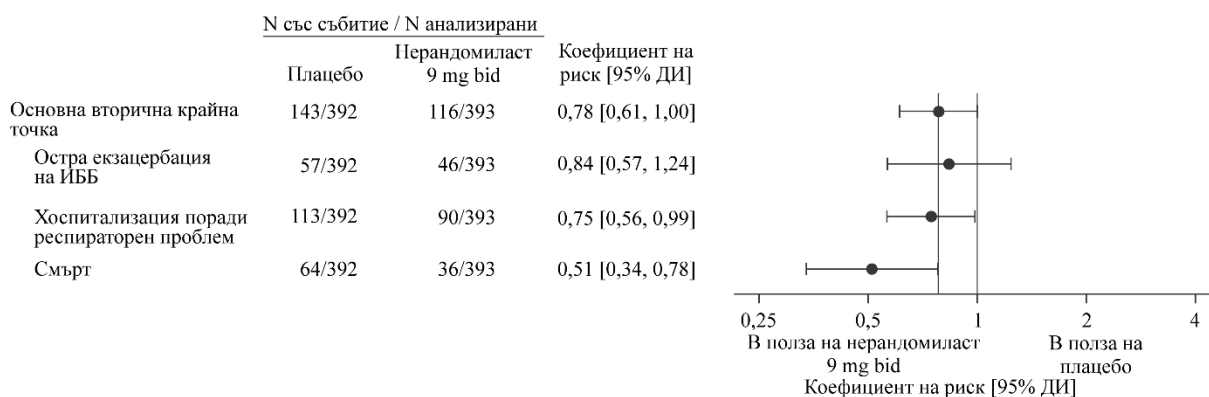
Вижте Фигура 11 и Фигура 12 за резултатите от лечението с нерандомиласт 18 mg и 9 mg спрямо плацебо по отношение на основната вторична крайна точка и нейните компоненти за периода на проучването FIBRONEER-ILD при анализа в края на изпитването.

Фигура 11. Остра екзацербация на ИББ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-ILD.



bid = два пъти дневно

Фигура 12. Остра екзацербация на ИББ, хоспитализация поради респираторни причини или настъпване на смърт при пациенти, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-ILD.



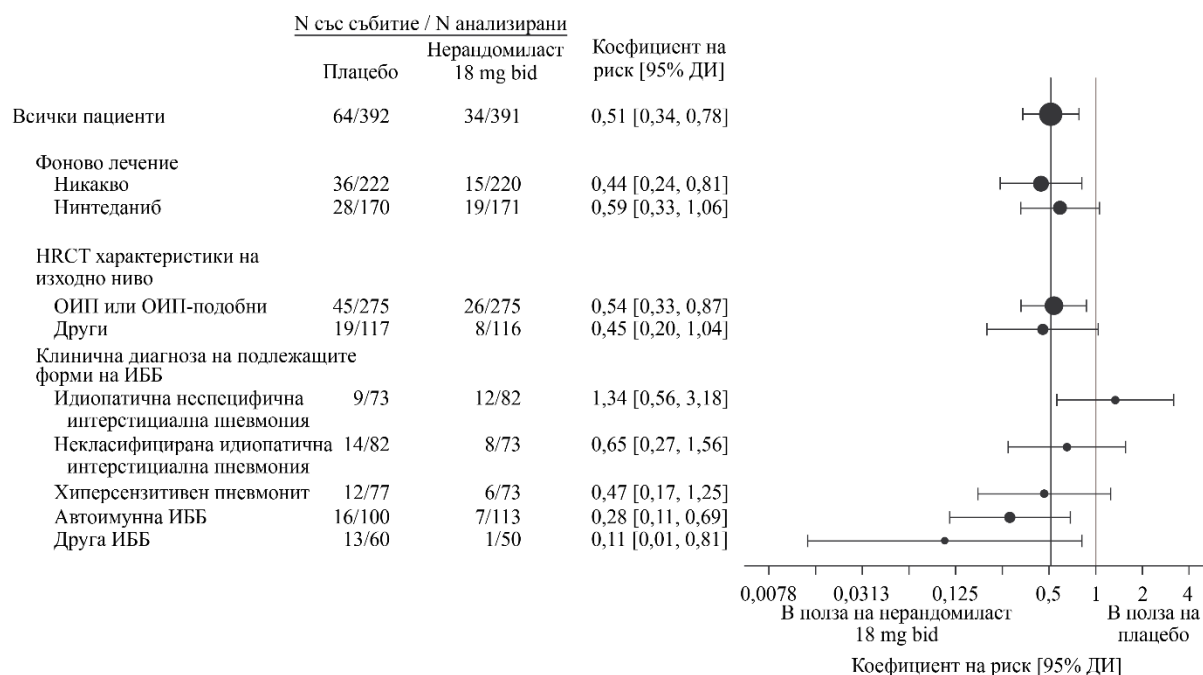
bid = два пъти дневно

Резултатите по отношение на основната вторична крайна точка като цяло са последователни, независимо от фоновото лечение с нинтеданиб или HRCT модела.

При анализа в края на изпитването смърт е настъпила при 34 пациенти (9 %) в групата на 18 mg, 36 пациенти (9 %) в групата на 9 mg и 64 пациенти (16 %) в групата на плацебо. В сравнение с плацебо коефициентът на риск по отношение на времето до настъпване на смърт е 0,51 (95 % ДИ: 0,34; 0,78) при дозата 18 mg и 0,51 (95 % ДИ: 0,34; 0,78) при дозата 9 mg.

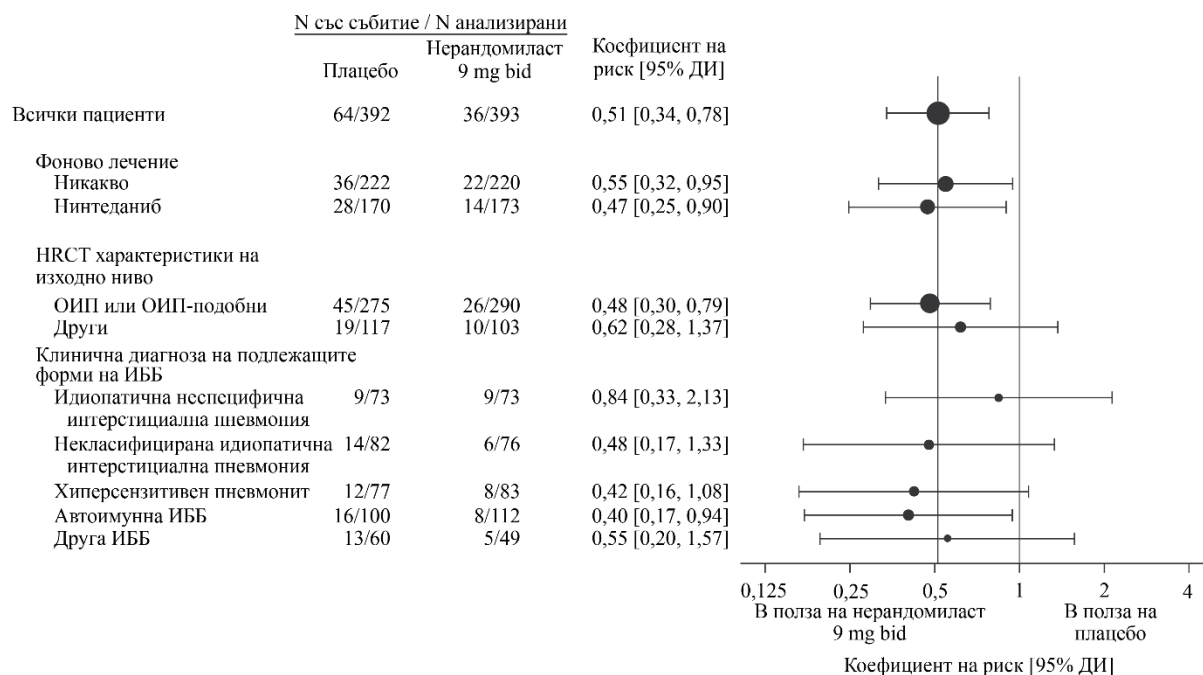
На Фигура 13 и Фигура 14 е показан анализът на времето до настъпване на смърт за периода на цялото изпитване (анализ в края на изпитването), съответно при групите на лечение при доза 18 mg и 9 mg нерандомиласт, спрямо съответстващо плацебо, при подгрупите според фоновото лечение, HRCT модела, както и според клиничните диагнози на подлежащото заболяване при ИББ.

Фигура 13. Време до настъпване на смърт при пациенти, получаващи 18 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-ILD.



bid = два пъти дневно

Фигура 14. Време до настъпване на смърт при пациенти, получаващи 9 mg нерандомиласт, в сравнение с плацебо, за периода на проучването FIBRONEER-ILD.



bid = два пъти дневно

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Jascayd в една или повече подгрупи на педиатричната популация при фиброзираща интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на нерандомиласт е охарактеризирана при здрави доброволци, пациенти с ИБФ и пациенти с ПБФ. Не се забелязват клинично значими разлики във фармакокинетиката на нерандомиласт между тези популации.

### Абсорбция

Нерандомиласт достига пикови плазмени концентрации ( $C_{\max}$ ) с медиана на времето ( $T_{\max}$ ) 1,00-1,25 часа (диапазон 0,5-4 часа) след перорално приложение на дози 9 mg и 18 mg. Абсолютната перорална бионаличност на нерандомиласт е 73 % (90 % ДИ: 67-79 %).

Приложението на 18 mg нерандомиласт с богата на мазнини и висококалорична храна не променя експозицията на нерандомиласт в клинично значима степен (AUC се увеличава с приблизително 15 %, докато  $C_{\max}$  се понижава с приблизително 14 %).

### Разпределение

След еднократно интравенозно приложение на нерандомиласт средният геометричен обем на разпределение  $V_{ss}$  е приблизително 94 l (gCV 32,0 %). *In vitro* нерандомиласт е субстрат на транспортерния протеин P-gp, но не и на BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 и OCT2.

*In vitro* свързването с плазмените протеини при хора на нерандомиласт е 77 % без зависимост от концентрацията.

При здрави доброволци нерандомиласт се разпределя преференциално в плазмата със съотношение кръв-плазма 0,6-0,8.

### Биотрансформация

Нерандомиласт се метаболизира главно чрез оксидиране посредством CYP3A и глюкурониране посредством множество уридин-5'-дифосфо-глюкуронилтрансфери.

След еднократно перорално приложение нерандомиласт е основния компонент в кръвта, представляващ приблизително 50 % от радиоактивността в кръвта.

След многократно перорално приложение на 12 mg нерандомиласт два пъти дневно единственият по-важен метаболит, открит в плазмата в стационарно състояние, е полученият след двойно оксидиране метаболит BI 764333/M480(4). Този фармакологично неактивен метаболит представлява 12 % от общия материал в плазмата в стационарно състояние, състоящ се от основното съединение, и всички негови метаболити.

Нерандомиласт има хирален серен атом и Jascayd съдържа предимно хирално чист нерандомиласт (R-енантиомер). След перорално приложение на нерандомиласт от R-енантиомер към S-енантиомер става чрез метаболизъм. S-енантиомерът се определя като второстепенен метаболит (3 % от общата радиоактивност в кръвта) на нерандомиласт и е фармакологично неактивен. Фармакологично активният R-енантиомер остава като доминиращия енантиомер в кръвта.

### Елиминиране

След многократни перорални дози 18 mg нерандомиласт два пъти дневно терминалният полуживот е приблизително 10 до 17 часа, а средният геометричен привиден плазмен клирънс в стационарно състояние е 274 ml/min с интериндивидуална вариабилност (gCV %) 23,6 %. След перорално приложение на единична доза 18 mg радиоизотопно маркиран нерандомиласт приблизително 95 % от дозата се възстановява в рамките на 9 дни след приложението, с

възстановяване на 58 % във фекалиите (13 % в непроменен вид) и 36 % в урината (12 % в непроменен вид).

#### Линейност/нелинейност

Нерандомиласт показва пропорционална на дозата фармакокинетика след перорално приложение както на единични дози (0,06 до 48 mg), така и на многократни дози (1 до 18 mg два пъти дневно).

След перорално приложение на 18 mg нерандомиласт два пъти дневно стационарно състояние се достига в рамките на 4 дни с индекс на кумулиране до 1,38 въз основа на AUC и  $C_{max}$ .

#### ФК при специални популации

##### Възраст, пол, етническа принадлежност, бъбречно или чернодробно увреждане

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на нерандомиласт въз основа на възрастта (18-90 години), пола, етническата принадлежност (испаноамериканци/латиноамериканци или различни от тях), лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане ( $eGFR \geq 15$  и  $< 90$  ml/min въз основа на формулата на CKD-EPI), или лека (клас А по Child Pugh), или умерена (клас В по Child Pugh) степен на чернодробно увреждане. Не са проучвани участници с терминална бъбречна недостатъчност и участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh).

#### Раса

При пациентите с азиатски произход минималната концентрация на нерандомиласт е с до 47 % по-висока в сравнение с пациентите с европейски произход. Този ефект не се очаква да е клинично значим.

#### Телесно тегло

Популационен ФК анализ показва по-висока експозиция на нерандомиласт при пациенти с по-ниско телесно тегло и по-ниска експозиция при пациенти с по-високо телесно тегло. Влиянието на телесното тегло върху плазмените концентрации на нерандомиласт не се очаква да е клинично значимо.

#### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Повишенията в най-ниските концентрации на нерандомиласт в стационарно състояние са свързани с по-голяма ефикасност при пациенти с ИБФ и ПБФ, демонстрирана с по-малко намаление от изходното ниво в абсолютната стойност на форсирания витален капацитет (ФВК) за 52-седмичен период.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Обща токсикология

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал. Няма данни за фототоксичен потенциал.

Проведени са проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мини прасета и маймуни. Основната наблюдавана находка при плъхове и мини прасета е васкулопатия (възпаление, хеморагия и некроза на кръвоносните съдове). Не се наблюдават нежелани съдови ефекти при маймуни, на които е прилагана доза до 30 mg/kg/ден (10 пъти експозицията при хора на базата на AUC при максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) (вж. точка 4.2)). Нежеланите съдови ефекти, наблюдавани при плъхове и мини прасета, засягат

различни тъкани (т.е. мезентериалните съдове и СЧ тракт при плъхове, сърцето и белите дробове при мини прасета). В дългосрочни проучвания не се наблюдават нежелани съдови промени при плъхове при доза 2 mg/kg/ден, а при едно мини прасе се наблюдават съдови промени при доза 3 mg/kg/ден (и двете еквивалентни на експозицията при хора, на базата на AUC при МПДХ). Границата на експозицията при маймуни, считани за най-близкия до хората вид, предполага че приматите имат по-малка чувствителност към съдови ефекти от другите видове.

В токсикологични проучвания при маймуни при експозиции 10 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ, се наблюдават повръщане и сърдечни находки (фокална дегенерация или некроза без съпътстващи съдови промени).

#### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

##### Фертилитет и ранно ембрионално развитие

В проучване за фертилитета при мъжки плъхове приложението на нерандомиласт при доза 6 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ) не показва ефект върху чифтосването, фертилитета или индексите на сперматозоидите.

При женски плъхове се наблюдават понижени индекси на чифтосването и фертилитета, при най-високата изследвана доза 9 mg/kg/ден (приблизително 9 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ) и те са свързани с обща токсичност. Не се наблюдават такива ефекти при дозата 6 mg/kg/ден, при която се постига ниво на експозиция без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effects Level, NOAEL) (приблизително 4 пъти по-висока от експозицията при хора при МПДХ). В проучвания за фертилитета и ранното ембрионално развитие, както и за ембриофеталното развитие при плъхове се наблюдава повишение на ранната резорбция при дози  $\geq 6$  mg/kg/ден. Не се наблюдават такива ефекти при NOAEL дозата 3 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти експозицията при хора при МПДХ).

Полово зрелите женски маймуни, при които е прилаган нерандомиласт в продължение на 39 седмици, показват спорадично удължаване на менструалния цикъл при дозови нива 10 mg/kg/ден и 30 mg/kg/ден (приблизително 3 или 10 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ). Менструалният цикъл не е засегнат при маймуни при доза 3 mg/kg/ден (еквивалентна на експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ). Не се наблюдават промени в естралния цикъл при плъхове.

##### Ембриофетално развитие

След приложение на радиоизотопно маркиран нерандомиласт при бременни плъхове радиоактивност се открива в плацентата, ембриофеталната кръв и тъкани, предполагащо преминаване през плацентарната бариера.

Проучвания за токсичност върху ембриофеталното развитие при плъхове и зайци не показват тератогенност, скелетни вариации и фетотоксичност до най-високите изследвани дозови нива 9 mg/kg/ден и 15 mg/kg/ден, еквивалентни съответно на 7 или 4 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ. Ембриофетален леталитет вследствие на постимплантационна загуба, свързана с повишаване на случаите на ранна резорбция, се наблюдава при плъхове при доза 6 mg/kg/ден (5 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ), прилагана от 6-ия до 17-ия гестационен ден. Не се наблюдава ембриофетален леталитет при плъхове и зайци при NOAEL дозата 3 mg/kg/ден и 15 mg/kg/ден (съответно приблизително 3 или 4 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ).

##### Пре- и постнатално развитие

В едно проучване за токсичност върху пре- и постнаталното развитие за определяне на дозовия диапазон при плъхове, прилагането на доза 6 mg/kg/ден (приблизително 5 до 6 пъти

експозицията при хора при МПДХ) на майката от 6-тия гестационен ден до 6-тия ден на лактацията води до по-ниско тегло на малките. В основното проучване за токсичност върху пре- и постнатално развитие нерандомиласт, прилаган на бременни женски плъхове от 6-тия гестационен ден до 20-тия ден на лактацията, няма нежелани ефекти върху функционирането или токсичност за майката, или ефекти върху развитието, поведението и репродуктивните функции на поколението F1 (потомството) до най-високата изследвана доза 3 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти експозицията при хора на базата на AUC при МПДХ). В това проучване нерандомиласт присъства в плазмата на малките през периода на лактацията.

В проучване за млечната секреция при плъхове в периода на лактация, при перорално приложение на единична доза радиоизотопно маркиран нерандомиласт, в млякото и плазмата на женските се наблюдават сходни концентрации на обща радиоактивност, като максимална радиоактивна концентрация се наблюдава 1 час след дозата и намалява значително до 24-тия час след дозата. Концентрацията на общата радиоактивност в млякото при животни не винаги е показателна за концентрацията на активното вещество в кърмата при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### 9 mg филмирани таблетки

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат  
Хипромелоза 2910  
Талк  
Манитол  
Макрогол 8000  
Железен оксид, жълт (E172)

#### 18 mg филмирани таблетки

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат  
Хипромелоза 2910  
Талк  
Манитол  
Макрогол 8000  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Перфорирани блистери от PVC/алуминий с единични дози  
Опаковки по 10 × 1, 30 × 1 или 60 × 1 филмирани таблетки

Бутилка от HDPE със защитена от деца запушалка  
Опаковки по 60 или 180 филмирани таблетки

Не всички видове опаковка могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### Jascayd 9 mg филмирани таблетки

EU/1/26/2040/001  
EU/1/26/2040/002  
EU/1/26/2040/003  
EU/1/26/2040/004  
EU/1/26/2040/005

#### Jascayd 18 mg филмирани таблетки

EU/1/26/2040/006  
EU/1/26/2040/007  
EU/1/26/2040/008  
EU/1/26/2040/009  
EU/1/26/2040/010

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА****КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jascayd 9 mg филмирани таблетки  
нерандомиласт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 9 mg нерандомиласт.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
10 × 1 филмирани таблетки  
30 × 1 филмирани таблетки  
60 × 1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2040/001 10 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/002 30 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/003 60 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/004 60 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/005 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jascayd 9 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Jascayd 9 mg таблетки  
нерандомиласт

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Boehringer Ingelheim

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА****ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jascayd 9 mg филмирани таблетки  
нерандомиласт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 9 mg нерандомиласт.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2040/004 60 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/005 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jascayd 18 mg филмирани таблетки  
нерандомиласт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 18 mg нерандомиласт.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
10 × 1 филмирани таблетки  
30 × 1 филмирани таблетки  
60 × 1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2040/006 10 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/007 30 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/008 60 × 1 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/009 60 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/010 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jascayd 18 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Jascayd 18 mg таблетки  
нерандомиласт

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Boehringer Ingelheim

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА****ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jascayd 18 mg филмирани таблетки  
нерандомиласт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 18 mg нерандомиласт.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2040/009 60 филмирани таблетки  
EU/1/26/2040/010 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Jascaud 9 mg филмирани таблетки Jascaud 18 mg филмирани таблетки нерандомиласт (nerandomilast)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Jascaud и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jascaud
3. Как да приемате Jascaud
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jascaud
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Jascaud и за какво се използва

Jascaud съдържа активното вещество нерандомиласт.

Това е лекарство, наречено инхибитор на фосфодиестераза 4В, което помага да се регулира активността на имунната Ви система и да се намали образуването на съединителна тъкан.

Jascaud се използва:

- за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) при възрастни.
- за лечение на прогресираща белодробна фиброза (ПБФ) при възрастни.

ИБФ и ПБФ са белодробни заболявания, при които тъканта в белите дробове с времето става по-плътна, нееластична и в нея се образува съединителна тъкан. Наличието на съединителна тъкан затруднява преминаването на кислорода от белите дробове в кръвообращението и става трудно да се диша дълбоко. Jascaud помага да се намали по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и загубата на еластичност на белите дробове, като по този начин улеснява дишането.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jascaud

##### Не приемайте Jascaud

- ако сте алергични към нерандомиласт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Jascaud:

- ако приемате нинтеданиб или пирфенидон, тъй като това може да увеличи риска от определени нежелани реакции;
- ако имате проблеми със стомашно-чревния тракт;
- ако имате или в миналото сте имали стомашно-чревни проблеми при прием на нинтеданиб или пирфенидон;
- ако имате психични проблеми.

Говорете с Вашия лекар, докато приемате Jascaud:

- ако получите диария, гадене или загубите апетит;
- ако имате непреднамерена загуба на тегло.

## Деца и юноши

Това лекарство не се дава на деца и юноши, защото не е известно дали е безопасно и ефективно при тази популация.

## Други лекарства и Jascaud

Jascaud може да повлияе на начина, по който действат други лекарства, а други лекарства може да повлияят начина, по който действа Jascaud.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без лекарско предписание и билкови лекарства.

Това е особено важно, ако приемате пирфенидон (друго лекарство за лечение на ИБФ), тъй като може да намали ефекта на Jascaud.

Освен това трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те може да намалят ефекта на Jascaud:

- карбамазепин: лекарство за лечение на епилепсия и някои видове невралгична болка;
- жълт кантарион: билково лекарство, използвано при лека депресия, симптоми на менопауза и определени състояния, свързани с настроението, например тревожност;
- рифампицин: антибиотично лекарство за лечение на туберкулоза и други бактериални инфекции;
- фенитоин: лекарство за лечение на епилепсия;
- бозентан: лекарство за лечение на белодробна артериална хипертония;
- метамизол: лекарство за облекчаване на болка и намаляване на повишена температура.

Освен това трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-долу. Вашият лекар може да намали дозата на Jascaud, ако приемате някое от тях, тъй като те може да повишат нивата на Jascaud в кръвта:

- кларитромицин: антибиотично лекарство за лечение на бактериални инфекции;
- итраконазол: лекарство за лечение на гъбични инфекции;
- ритонавир: лекарство за лечение на COVID-19 и инфекции с ХИВ.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Това лекарство може да причини загуба на бременността (спонтанен аборт). Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с Jascaud. Ако забременеете, докато се

лекувате с това лекарство, трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от лекарството е по-голяма от риска за Вашето бебе.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Не кърмете по време на лечението с Jascayd.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Jascayd съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

### **Jascayd съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Jascayd**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже какво количество Jascayd да приемате и кога да го приемате.

**Препоръчителната доза е 1 таблетка Jascayd 18 mg два пъти дневно.** Приемайте таблетките през приблизително 12 часа.

Вашият лекар може да реши да намали дозата на Jascayd на 9 mg два пъти дневно в зависимост от това:

- как понасяте Jascayd;
- други лекарства, които приемате.

### **Прием на това лекарство**

- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Можете да приемате таблетката със или без храна.

Ако не можете да гълтате таблетките Jascayd цели:

- Напълнете чаша с около 100 ml негазирана вода със стайна температура. Не използвайте никакви други течности.
- Пуснете таблетката във водата, без да я разтрошавате.
- Разбърквайте периодично в продължение на около 15 до 20 минути, докато таблетката се разпадне на много малки частици (тя няма да се разтвори напълно).
- Изпийте сместа от Jascayd и вода в рамките на 2 часа от смесването.
- Ако не изпиете веднага сместа, разбъркайте я отново преди да я изпиете.
- Напълнете чашата с нови 100 ml вода и я изпийте. Това гарантира, че сте приели цялата доза.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Jascayd**

Свържете се веднага с Вашия лекар или фармацевт.

### **Ако сте пропуснали да приемете Jascayd**

Ако пропуснете доза, приемете следващата си доза в обичайното време. **Не** приемайте пропуснатата доза. **Не** приемайте повече от 2 таблетки 18 mg Jascayd за 1 ден.

### **Ако сте спрели приема на Jascayd**

Трябва да продължите приема на Jascayd, докато Вашият лекар Ви каже да го спрете. Не спирайте приема на Jascayd без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

### **Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- понижен апетит;
- гадене;
- болка в гърба;
- загуба на тегло.

### **Прогресираща белодробна фиброза (ПБФ)**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- понижен апетит;
- гадене;
- болка в гърба;
- загуба на тегло.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Jascayd

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или етикета на бутилката и върху картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“ Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Jascayd

#### Jascayd 9 mg таблетки

- Активно вещество: нерандомиласт. Всяка таблетка съдържа 9 mg нерандомиласт.
- Други съставки:
  - лактоза монохидрат;
  - микрокристална целулоза;
  - хидроксипропилцелулоза;
  - кроскармелоза натрий;
  - магнезиев стеарат;
  - хипромелоза 2910;
  - талк;
  - манитол;
  - макрогол 8000;
  - жълт железен оксид (E172).

#### Jascayd 18 mg таблетки

- Активно вещество: нерандомиласт. Всяка таблетка съдържа 18 mg нерандомиласт.
- Други съставки:
  - лактоза монохидрат;
  - микрокристална целулоза;
  - хидроксипропилцелулоза;
  - кроскармелоза натрий;
  - магнезиев стеарат;
  - хипромелоза 2910;
  - талк;
  - манитол;
  - макрогол 8000;
  - червен железен оксид (E172);
  - черен железен оксид (E172).

### Как изглежда Jascayd и какво съдържа опаковката

Jascayd 9 mg филмирани таблетки са светложълти, овални и двойноизпъкнали. Имат надпис „F9“ от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна. Таблетките са дълги 9,5 mm и широки 4,6 mm.

Jascayd 18 mg филмирани таблетки са светлочервени, овални и двойноизпъкнали. Имат надпис „F18“ от едната страна и лого на Boehringer Ingelheim от другата страна. Таблетките са дълги 12 mm и широки 5,9 mm.

Таблетките Jascayd се предлагат в:

- Перфорирани блистери от PVC/алуминий с единични дози  
Видовете опаковка са 10 × 1, 30 × 1 или 60 × 1 филмирани таблетки.
- Бутилка от HDPE със защитена от деца запушалка  
Видовете опаковка са 60 или 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковка могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

### **Производител**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел.: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf.: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.