

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jascayd 9 mg potahované tablety
Jascayd 18 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jascayd 9 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 81,1 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jascayd 18 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 162,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Jascayd 9 mg potahované tablety

Světle žlutá, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta s vyraženým označením „F9“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé (délka tablety: 9,5 mm, šířka tablety: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg potahované tablety

Světle červená, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta s vyraženým označením „F18“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé (délka tablety: 12 mm, šířka tablety: 5,9 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jascayd je indikován k léčbě dospělých pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (IPF).

Přípravek Jascayd je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivní plicní fibrózou (PPF).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mají zahájit lékaři se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Jascayd schválen.

Dávkování

Doporučená dávka je 18 mg dvakrát denně, podávaná přibližně v 12hodinových intervalech.

Na základě individuální snášenlivosti nežádoucích účinků průjmu nebo snížení tělesné hmotnosti pacientem (viz bod 4.4 a bod 4.8), a na základě očekávaného přínosu léčby nerandomilastem (viz bod 5.1), lze dávku snížit na 9 mg dvakrát denně (výjimkou jsou pacienti, kteří současně užívají pirfenidon nebo silné nebo středně silné induktory cytochromu P450 3A (CYP3A), (viz bod 4.5). Po odeznění nebo dostatečném zvládnutí nežádoucího účinku lze v léčbě pokračovat doporučenou dávkou 18 mg dvakrát denně.

Současné používání se silnými inhibitory CYP3A

Pokud je přípravek používán současně se silnými inhibitory CYP3A, musí být dávka snížena na 9 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

Současné používání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A

Pokud je přípravek používán současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, je doporučená dávka 18 mg dvakrát denně a nesmí být snížena na 9 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

Současné používání s pirfenidonem

Současné používání s pirfenidonem snížilo expozici nerandomilastu přibližně o 50 % (viz bod 4.5). U pacientů užívajících pirfenidon je doporučená dávka 18 mg dvakrát denně a nesmí být snížena na 9 mg dvakrát denně.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má se další dávka užít v následujícím plánovaném termínu. Pacient nemá užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální dávka 18 mg dvakrát denně nemá být překročena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 15$ a < 90 ml/min podle vzorce CKD-EPI) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Léčba pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin ($\text{eGFR} < 15$ ml/min) se nedoporučuje. Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost nerandomilastu u těchto pacientů nebyly zkoumány.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Léčba pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) se nedoporučuje. Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost nerandomilastu u těchto pacientů nebyly zkoumány.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Jascayd je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají polykat celé a zapít vodou.

Přípravek Jascayd je možné užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

Alternativní způsob podání

U pacientů, kterým dělá problém spolknout celou tabletu, lze tabletu rozptýlit ve sklenici s přibližně 100 ml neperlivé pitné vody o pokojové teplotě. Nemají se používat žádné jiné tekutiny. Tabletou je třeba vložit do vody nerozdrcenou a pravidelně ji míchat přibližně po dobu 15-20 minut, dokud se nerozpadne na velmi malé kousky (tablety se nerozpustí úplně). Vzniklou disperzi je třeba vypít do 2 hodin od přípravy. Pokud pacient disperzi nevypije okamžitě, musí ji před vypitím znovu promíchat. Sklenice se pak má vypláchnout přibližně 100 ml vody, kterou je následně rovněž třeba vypít, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem, nauzea a snížená chuť k jídlu

V klinických hodnoceních byly průjem, nauzea a snížená chuť k jídlu často hlášenými nežádoucími účinky (viz bod 4.8), zejména u pacientů užívajících nerandomilast v kombinaci s nintedanibem nebo pirfenidonem. U většiny pacientů byly tyto nežádoucí účinky mírné až středně závažné. Pacienti mají být sledováni a nežádoucí účinky mají být zvládnuty odpovídající symptomatickou léčbou, jako je hydratace a dle potřeby antidiaroeika nebo antiemetika. Snížení dávky základní léčby nintedanibem nebo pirfenidonem má být prováděno v souladu s doporučeními uvedenými v příslušných souhrnech údajů o přípravku. U pacientů, kteří jsou oslabení, mají stávající gastrointestinální příznaky nebo se u nich v minulosti vyskytly významné gastrointestinální nežádoucí účinky při užívání nintedanibu nebo pirfenidonu, se doporučuje opatrnost. Pokud pacienti s těžkým nebo přetrvávajícím průjmem, nauzeou nebo sníženou chutí k jídlu neodpovídají na symptomatickou léčbu, snížení dávky (viz bod 4.2) nebo přerušování léčby, je třeba léčbu nerandomilastem ukončit.

Snížení tělesné hmotnosti

Léčba nerandomilastem byla spojena se snížením tělesné hmotnosti závislým na dávce, zejména při současném používání nintedanibu. Během léčby je třeba pravidelně sledovat tělesnou hmotnost. Pokud se nevysvětlitelný pokles tělesné hmotnosti postupně zvyšuje nebo je klinicky znepokojivý, je třeba léčbu přehodnotit a zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Nerandomilast má být používán s opatrností u pacientů s podváhou nebo s onemocněními, u kterých může být další úbytek tělesné hmotnosti z lékařského hlediska nežádoucí (viz bod 4.8).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické poruchy mohou být častou komorbiditou u pacientů s IPF a PPF. V klinických hodnoceních nerandomilastu byly psychiatrické příhody, včetně velmi vzácných případů sebevražedných myšlenek a chování, hlášeny ve všech léčebných skupinách. Doporučuje se pravidelné sledování psychiatrických poruch.

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* hodnocení je nerandomilast převážně metabolizován prostřednictvím CYP3A a je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Účinky dalších přípravků na nerandomilast

Silné inhibitory CYP3A

Klinický dopad:	Když byla jednorázová dávka 6 mg nerandomilastu podána současně s opakovanými dávkami itakonazolu (silného duálního inhibitoru CYP3A a P-gp) u zdravých dobrovolníků, expozice nerandomilastu se zvýšila, a to 2,2× pro AUC a 1,3× pro C _{max} .
Opatření:	Pokud je přípravek používán současně se silnými inhibitory CYP3A, musí být dávka snížena na 9 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).
Příklady:	klarithromycin, itakonazol, ritonavir

Silné nebo středně silné induktory CYP3A

Klinický dopad:	Pokud byla zdravým dobrovolníkům podána jednorázová dávka 18 mg nerandomilastu současně s opakovanými dávkami karbamazepinu (silný induktor CYP3A), expozice nerandomilastu se snížila, a to o 51 % pro AUC a o 31 % pro C _{max} . Pokud byla zdravým dobrovolníkům podána jednorázová dávka 18 mg nerandomilastu současně s opakovanými dávkami bosentanu (středně silný induktor CYP3A), expozice nerandomilastu se snížila, a to o 41 % pro AUC a o 15 % pro C _{max} .
Opatření:	Je-li přípravek současně používán se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, je doporučená dávka 18 mg dvakrát denně a nesmí být snížena na 9 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).
Příklady:	karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin, fenytoin, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinický dopad:	Současné používání s pirfenidonem snížilo expozici nerandomilastu na základě hodnoty $C_{trough,ss}$ přibližně o 50 %, jak bylo pozorováno v klinickém hodnocení fáze III u pacientů s IPF. Podle údajů získaných <i>in vitro</i> může pirfenidon indukovat aktivitu CYP3A a vést k nižší expozici nerandomilastu. Když byl nerandomilast podáván současně s pirfenidonem u pacientů s IPF ve zmíněném klinickém hodnocení fáze III, nebyla při dávce 9 mg pozorována účinnost, zatímco při dávce 18 mg byl pozorován nižší pokles hodnoty usilovné vitální kapacity (FVC) (viz bod 5.1).
Opatření:	U pacientů užívajících pirfenidon je doporučená dávka 18 mg dvakrát denně a nesmí být snížena na 9 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Nintedanib

Současné používání s nintedanibem nezměnilo expozici nerandomilastu na základě minimálních (trough)koncentrací v ustáleném stavu.

Účinky nerandomilastu na další přípravky

Při současném používání s nerandomilastem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice následujících léčivých látek: pirfenidonu, nintedanibu a perorálního midazolamu (substrátu CYP3A4). Podle výsledků současného používání s midazolamem se neočekává, že by nerandomilast snižoval nebo zvyšoval systémovou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány prostřednictvím CYP3A, např. perorálních kontraceptiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Na základě zjištění ze studií na zvířatech může nerandomilast způsobit ztrátu těhotenství (viz část Těhotenství níže a bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby dbaly na to, aby neotěhotněly a používaly účinné antikoncepční metody.

Těhotenství

Údaje o podávání nerandomilastu těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě zjištění ze studií na zvířatech může nerandomilast způsobit ztrátu těhotenství (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během užívání přípravku Jascayd dbaly na to, aby neotěhotněly. Podávání přípravku Jascayd se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pacientky mají být poučeny, aby informovaly svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Jascayd otěhotní nebo mají podezření, že mohou být těhotné. Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku mají být poučeny o potenciálním riziku ztráty plodu.

Kojení

Informace o vylučování nerandomilastu do lidského mateřského mléka ani o jeho účincích na kojené dítě nebo na tvorbu mléka nejsou k dispozici. Studie na potkanech prokázaly vylučování nerandomilastu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Jascayd

přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku nerandomilastu na fertilitu člověka. U samců ani samic potkanů nebyly při hodnotách 4násobně překračujících expozici u člověka pozorovány žádné nepříznivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jascayd nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem a snížení tělesné hmotnosti.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 uvádí frekvence nežádoucích účinků na základě údajů za 52 týdnů ze dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických hodnocení fáze III (FIBRONEER-IPF u IPF a FIBRONEER-ILD u PPF) s dávkami nerandomilastu 9 mg nebo 18 mg podávanými dvakrát denně. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Nežádoucí účinky</i>	<i>Kategorie frekvence</i>	
		<i>IPF^b</i>	<i>PPF</i>
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Snížená chuť k jídlu	Časté	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem ^a	Velmi časté	Velmi časté
	Nauzea	Časté	Časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Bolest zad	Časté	Časté
<i>Vyšetření</i>	Snížená tělesná hmotnost ^a	Časté	Časté

^a viz bod *Popis vybraných nežádoucích účinků*

^b Frekvence byly vypočítány bez zahrnutí pacientů ze skupiny s dávkou 9 mg, kteří současně užívali pirfenidon, protože tato kombinace se kvůli klinicky významné lékové interakci nedoporučuje (viz bod 4.2 a bod 4.5).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem

U většiny pacientů léčených nerandomilastem měl průjem mírnou až střední intenzitu a zpravidla se objevil během prvních 3 měsíců léčby.

Většina případů byla zvládnuta symptomatickou léčbou antidiaroiiky a případně snížením dávky základní léčby nintedanibem nebo pirfenidonem.

Těžký průjem byl častěji hlášen u pacientů užívajících nerandomilast v kombinaci s nintedanibem.

Frekvence průjmu závisela na přítomnosti a typu základní léčby (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Frekvence průjmu podle podskupin základní léčby během 52 týdnů v klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF (pacienti s IPF) a FIBRONEER-ILD (pacienti s PPF)

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
Bez základní léčby	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Základní léčba nintedanibem	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Základní léčba pirfenidonem	8 %	Nepoužije se ^a	23 %	Nepoužije se ^b	Nepoužije se ^b	Nepoužije se ^b

^a Nepoužije se, protože dávka 9 mg nerandomilastu dvakrát denně není doporučenou dávkou pro pacienty užívající pirfenidon.

^b Nepoužije se, protože pirfenidon nebyl v klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD jako základní léčba povolen.

bid = dvakrát denně

IPF

U pacientů léčených v klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF, kteří nepodstupovali základní léčbu IPF, nebyl hlášen žádný případ těžkého průjmu; u pacientů, kteří podstupovali základní léčbu nintedanibem, byl těžký průjem hlášen u 5 % pacientů užívajících dávku 18 mg, u 2 % pacientů užívajících dávku 9 mg a u < 1 % pacientů užívajících placebo; u pacientů, kteří podstupovali základní léčbu pirfenidonem, nebyl hlášen žádný případ.

Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s přerušением léčby a vyskytoval se nejčastěji při základní léčbě nintedanibem. Bez základní léčby IPF došlo k přerušení léčby u 1 % pacientů ve skupině s dávkou 18 mg, zatímco ve skupině s dávkou 9 mg ani ve skupině s placebem nebyla zaznamenána žádná přerušení léčby; při základní léčbě nintedanibem došlo k přerušení léčby u 13 % pacientů ve skupině s dávkou 18 mg, u 2 % ve skupině s dávkou 9 mg a u 1 % ve skupině s placebem; při základní léčbě pirfenidonem nebylo ve skupině s dávkou 18 mg ani ve skupině s placebem zaznamenáno žádné přerušení léčby.

PPF

U pacientů léčených v klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD, kteří nepodstupovali základní léčbu nintedanibem, nebyl hlášen žádný případ těžkého průjmu; u pacientů, kteří podstupovali základní léčbu nintedanibem, byl těžký průjem hlášen u 2 % pacientů užívajících dávku 18 mg, u 1 % pacientů užívajících dávku 9 mg a u < 1 % pacientů užívajících placebo.

Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s přerušением léčby a vyskytoval se nejčastěji při základní léčbě nintedanibem. Bez základní léčby nintedanibem došlo k přerušení léčby u 1 % pacientů ve skupině s dávkou 18 mg, zatímco ve skupině s dávkou 9 mg ani ve skupině s placebem nebylo zaznamenáno žádné přerušení léčby; při základní léčbě nintedanibem došlo k přerušení léčby u 4 % pacientů ve skupině s dávkou 18 mg, u 3 % ve skupině s dávkou 9 mg a u 1 % ve skupině s placebem.

Snížení tělesné hmotnosti

V klinických hodnoceních se snížení tělesné hmotnosti začalo projevovat po druhém týdnu léčby a stabilizovalo se po 12 týdnech léčby.

IPF

V klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF byla průměrná absolutní změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty do 52. týdne -2,6 kg u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg, -2,4 kg u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 9 mg a -1,8 kg u pacientů užívajících placebo.

Frekvence snížení tělesné hmotnosti závisela na tom, zda pacienti podstupovali základní léčbu IPF, a na typu léčby: bez základní léčby IPF činila 7 % ve skupině s dávkou 18 mg, 1 % ve skupině s dávkou 9 mg a 6 % ve skupině s placebem; při základní léčbě nintedanibem činila 16 % ve skupině s dávkou 18 mg, 13 % ve skupině s dávkou 9 mg a 11 % ve skupině s placebem; při základní léčbě pirfenidonem činila 5 % ve skupině s dávkou 18 mg i ve skupině s placebem.

PPF

V klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD byla průměrná absolutní změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty do 52. týdne -3,2 kg u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg, -2,0 kg u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 9 mg a -2,0 kg u pacientů užívajících placebo.

Frekvence snížení tělesné hmotnosti závisela na tom, zda pacienti podstupovali či nepodstupovali základní léčbu nintedanibem: bez základní léčby nintedanibem činila 10 % ve skupině s dávkou 18 mg, 5 % ve skupině s dávkou 9 mg a 4 % ve skupině s placebem; při základní léčbě nintedanibem činila 11 % ve skupině s dávkou 18 mg, 9 % ve skupině s dávkou 9 mg a 8 % ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

V klinických hodnoceních byly u zdravých dobrovolníků zkoumány jednorázové dávky nerandomilastu až do 48 mg, bez známek toxicit limitujících dávku. U pacientů, kteří dostávali dávky až 72 mg/den po dobu až 17 dnů, byly hlášeny případy náhodného předávkování.

Pozorované nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nerandomilastu.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje sledovat, zda se u pacienta objeví případné známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a podle potřeby zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA61

Mechanismus účinku

Nerandomilast je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s preferenční inhibicí izoenzymu PDE4B oproti PDE4A, C a D. Na základě údajů získaných *in vitro* vykazuje 9násobnou selektivitu vůči PDE4D, 24násobnou selektivitu vůči PDE4A a 870násobnou selektivitu vůči PDE4C. Při

podávání doporučených dávek lze očekávat inhibici PDE4B a slabší inhibici PDE4D. PDE4 hydrolyzuje a inaktivuje cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Nerandomilast vykazuje jak antifibrotické, tak imunomodulační účinky, protože preferenční inhibice PDE4B zvyšuje intracelulární hladiny cAMP a snižuje expresi profibrotických růstových faktorů a zánětlivých cytokinů, které jsou u fibrotických plicních onemocnění nadměrně exprimovány.

Farmakodynamické účinky

Elektrofysiologie srdce

Při jednorázových dávkách nerandomilastu až do 48 mg (což odpovídá 2,2násobku odhadované expozice $C_{max,ss}$ při maximální doporučené dávce u člověka) nebylo pozorováno klinicky významné prodloužení intervalu QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení (FIBRONEER-IPF) hodnotilo klinickou účinnost a bezpečnost nerandomilastu u dospělých pacientů s IPF, a to jak u pacientů se základní léčbou nintedanibem nebo pirfenidonem, tak bez této léčby. Pacienti museli mít usilovnou vitální kapacitu (FVC) větší nebo rovnu 45 % náležité hodnoty a difuzní kapacitu plic pro oxid uhelnatý (DLCO) větší nebo rovnu 25 % náležité normální hodnoty korigované na hemoglobin (Hb). Celkem 1 177 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1:1 k užívání nerandomilastu v dávce 9 mg dvakrát denně, nerandomilastu v dávce 18 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně po dobu alespoň 52 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti nebo nepřítomnosti základní léčby nintedanibem či pirfenidonem na počátku klinického hodnocení. Primárním cílovým parametrem klinického hodnocení byla absolutní změna FVC v ml oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech ve srovnání s placebem. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl čas do prvního výskytu kterékoliv ze složek složeného cílového parametru: první akutní exacerbace IPF, první hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí během trvání klinického hodnocení. Pacienti byli sledováni po střední dobu 14,6 měsíce v době hlavní analýzy a 17,0 měsíců při závěrečné analýze v rámci klinického hodnocení.

Populaci klinického hodnocení tvořilo 83 % mužů a 17 % žen o průměrném věku 70 let (rozmezí: 42 až 90 let). Třicet jedna procent pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Šedesát osm procent populace v rámci klinického hodnocení byli běloši, 32 % Asijci a 0,5 % černoši/Afroameričané. Plicní hypertenze byla na počátku klinického hodnocení hlášena u 3 % pacientů. Celkem 78 % pacientů bylo na stabilní léčbě nintedanibem (46 %) nebo pirfenidonem (32 %) a 22 % nebylo na žádné z těchto terapií (15 % pacientů bylo dosud neléčených a 8 % dříve léčbu nintedanibem nebo pirfenidonem ukončilo). Na počátku klinického hodnocení byla průměrná hodnota FVC 2 843 ml, což odpovídalo 78 % náležité normální hodnoty (n.h.).

Pacienti podstupující základní léčbu nintedanibem nebo pirfenidonem měli na počátku klinického hodnocení pokročilejší onemocnění v porovnání s pacienty, kteří základní léčbu nepodstupovali, což se projevovalo nižší průměrnou hodnotou FVC % n.h. (77 % oproti 82 %), nižší průměrnou hodnotou DLCO % n.h. (50 % oproti 55 %), delší průměrnou dobou od první diagnózy (3,7 roku oproti 2,8 roku) a častějším používáním oxygenoterapie (23 % oproti 16 %).

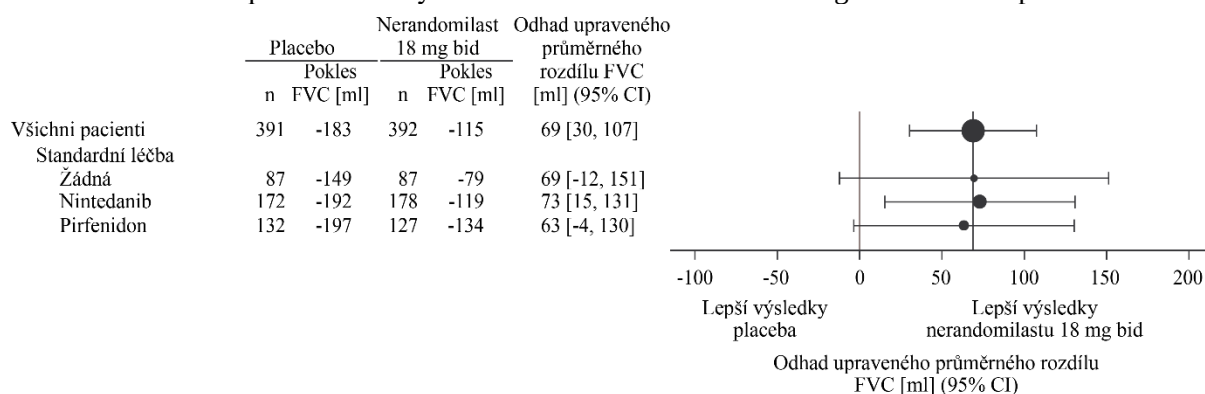
Změna FVC oproti výchozí hodnotě

Celkově byl primární cílový parametr – absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech – u pacientů léčených nerandomilastem statisticky významně lepší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Upravený průměrný pokles FVC u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 18 mg nebo v dávce 9 mg dvakrát denně činil -115 ml a -139 ml, zatímco ve skupině s placebem byl pozorován upravený průměrný pokles -183 ml. Odpovídající rozdíl v léčebném účinku oproti skupině užívající placebo byl 69 ml (95% CI: 30–107; p-hodnota = 0,0005) a 45 ml (95% CI: 6–83; p-hodnota = 0,0222).

U pacientů, kteří dostávali jako základní léčbu IPF pirfenidon, byla pozorována léková interakce (viz bod 4.5). U těchto pacientů nebyl při podávání nerandomilastu v dávce 9 mg dvakrát denně pozorován žádný léčebný účinek.

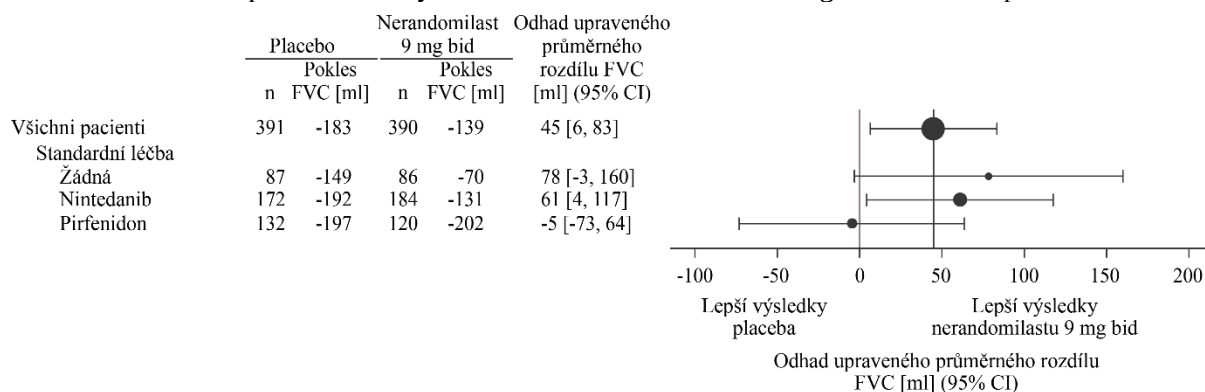
Výsledky primárního cílového parametru v celé populaci a v závislosti na základní léčbě IPF pro nerandomilast v dávkách 18 mg a 9 mg ve srovnání s odpovídajícím placebem jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

Obrázek 1. Absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech v klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg ve srovnání s placebem.



U pacientů, kteří zemřeli před 52. týdnem, byla jako změna oproti výchozí hodnotě přiřazena hodnota odpovídající 10. percentilu.
bid = dvakrát denně

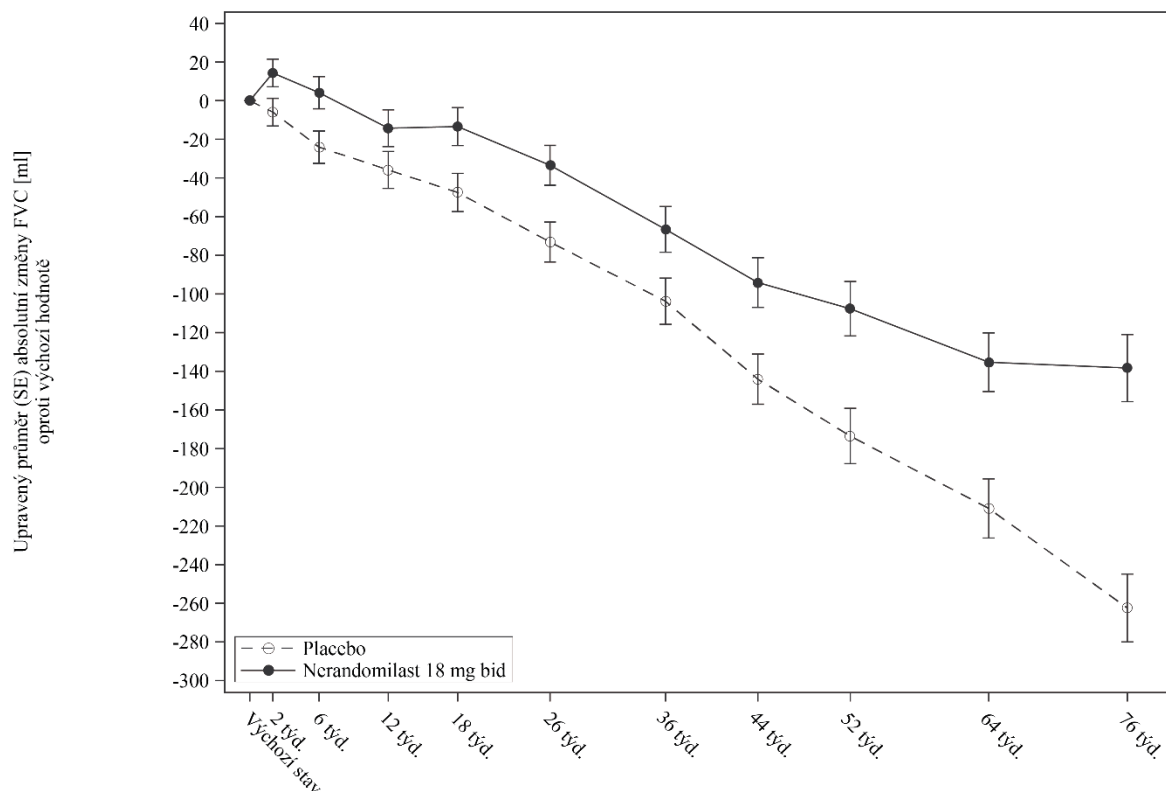
Obrázek 2. Absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech v klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 9 mg ve srovnání s placebem.



U pacientů, kteří zemřeli před 52. týdnem, byla jako změna oproti výchozí hodnotě přiřazena hodnota odpovídající 10. percentilu.
bid = dvakrát denně

Obrázek 3 ukazuje změnu FVC oproti výchozí hodnotě v čase u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg dvakrát denně ve srovnání s odpovídajícím placebem. Po znázornění upravené průměrné změny FVC oproti výchozí hodnotě v čase se křivky začaly rozcházet ve 2. týdnu a pokračovaly v divergenci až do 52. týdne a dále. Tento trend byl v průběhu času konzistentně pozorován napříč podskupinami rozdělenými podle základní léčby IPF.

Obrázek 3. Změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě v čase v klinickém hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 18 mg, v porovnání s placebem.



Počet pacientů

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

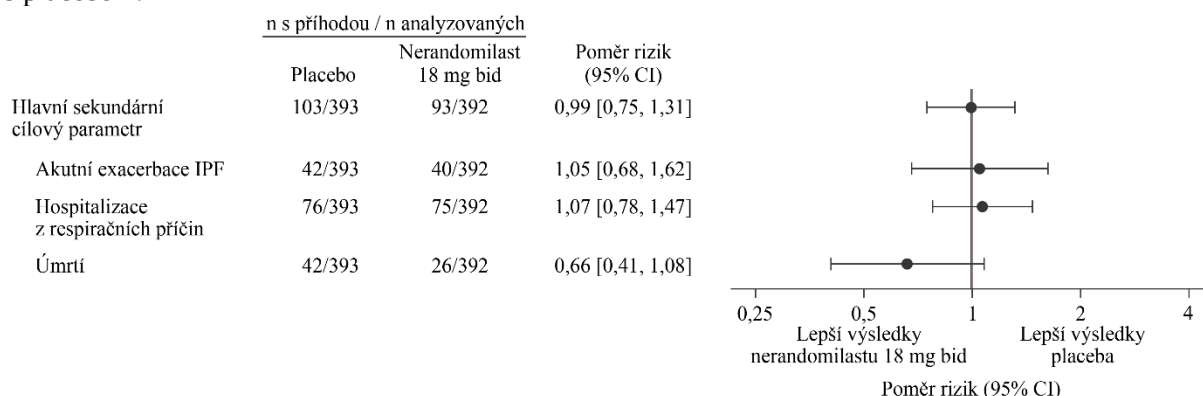
bid = dvakrát denně

Doba do první akutní exacerbace IPF, první hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí

Hlavním sekundárním složeným cílovým parametrem byla doba do první příhody akutní exacerbace IPF, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí během trvání klinického hodnocení. Akutní exacerbace IPF byla definována jako akutní zhoršení nebo nově vzniklá dušnost obvykle trvající méně než 1 měsíc, nález na CT s novými oboustrannými opacitami typu mléčného skla a/nebo konsolidacemi překrývajícími základní obraz odpovídající IPF, a zhoršení, které nelze zcela vysvětlit srdečním selháním nebo objemovým přetížením. Akutní exacerbace IPF ani hospitalizace z respiračních příčin nebyly posuzovány nezávislou komisí. Celkově nebyl pro tento hlavní sekundární složený cílový parametr pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami s nerandomilastem v dávkách 18 mg nebo 9 mg a placebem. V době hlavní analýzy došlo k příhodám hlavního sekundárního cílového parametru u 85 pacientů (22 %) ve skupině užívající nerandomilast v dávce 18 mg, u 79 pacientů (20 %) ve skupině užívající nerandomilast v dávce 9 mg a u 80 pacientů (20 %) ve skupině užívající placebo. Ve srovnání s placebem byl poměr rizik (HR) pro dobu do první příhody 1,17 (95% CI: 0,86–1,59; p-hodnota = 0,3102) pro dávku 18 mg a 1,03 (95% CI: 0,75–1,41; p-hodnota = 0,8568) pro dávku 9 mg.

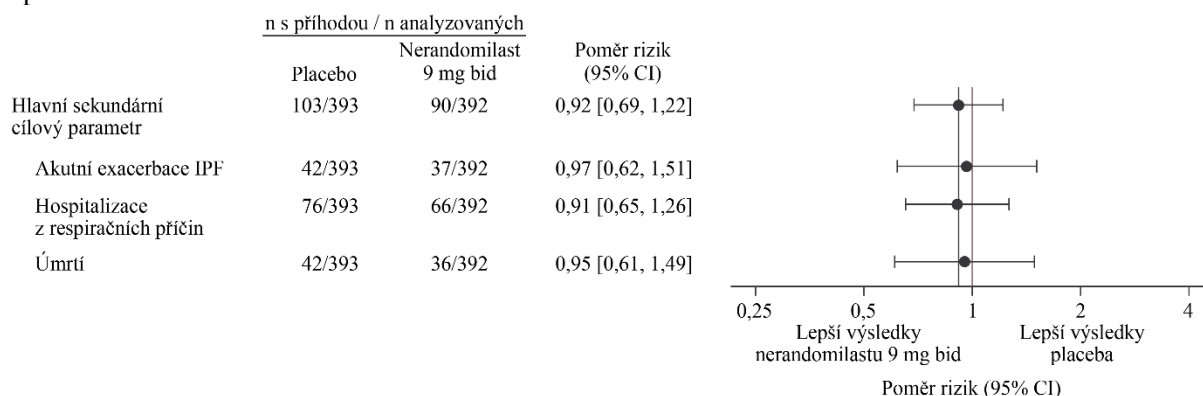
Obrázek 4 a obrázek 5 znázorňují výsledky porovnání nerandomilastu v dávce 18 mg a 9 mg s placebem pro hlavní sekundární cílový parametr a jeho jednotlivé složky v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-IPF v době analýzy na konci klinického hodnocení.

Obrázek 4. Akutní exacerbace IPF, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 18 mg, v porovnání s placebem.



bid = dvakrát denně

Obrázek 5. Akutní exacerbace IPF, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 9 mg, v porovnání s placebem.



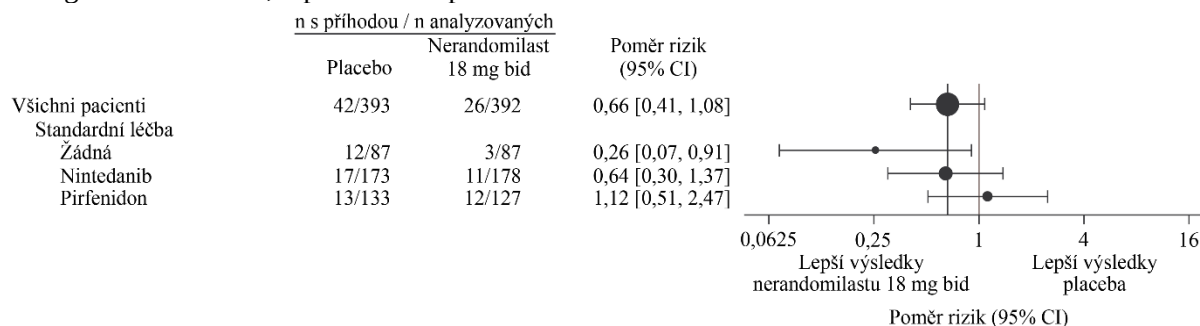
Výsledky jsou uváděny za celkovou populaci užívající nerandomilast v dávce 9 mg dvakrát denně v porovnání s odpovídajícím placebem.

bid = dvakrát denně

V době analýzy na konci klinického hodnocení došlo k úmrtí u 26 pacientů (7 %) ve skupině s nerandomilastem v dávce 18 mg, u 36 pacientů (9 %) ve skupině s nerandomilastem v dávce 9 mg a u 42 pacientů (11 %) ve skupině s placebem. Ve srovnání s placebem byl poměr rizik pro dobu do úmrtí 0,66 (95% CI: 0,41–1,08) pro dávku 18 mg a 0,95 (95% CI: 0,61–1,49) pro dávku 9 mg.

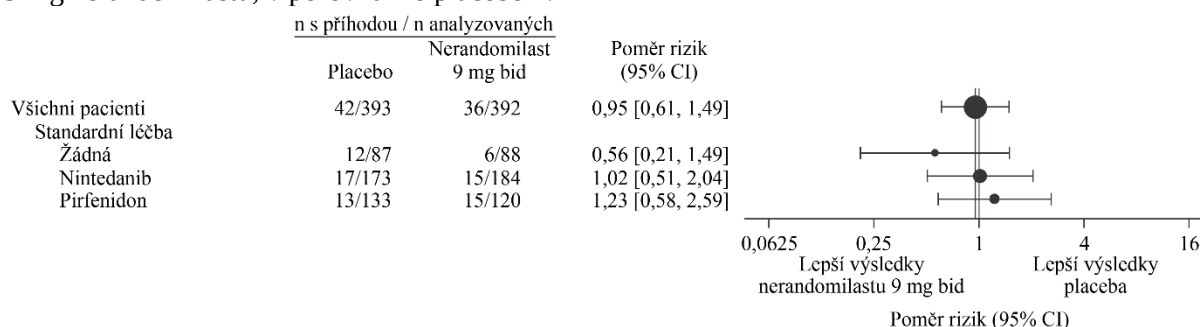
Obrázek 6 a obrázek 7 znázorňují analýzu doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení (analýza na konci klinického hodnocení) ve skupinách s dávkou nerandomilastu 18 mg a 9 mg v porovnání s odpovídajícím placebem pro jednotlivé podskupiny podle základní léčby.

Obrázek 6. Doba do úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů užívajících 18 mg nerandomilastu, v porovnání s placebem.



bid = dvakrát denně

Obrázek 7. Doba do úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-IPF u pacientů užívajících 9 mg nerandomilastu, v porovnání s placebem.



Výsledky jsou uváděny pro celkovou populaci užívající nerandomilast v dávce 9 mg dvakrát denně v porovnání s odpovídajícím placebem.

bid = dvakrát denně

Progresivní plicní fibróza (PPF)

Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení (FIBRONEER-ILD) hodnotilo klinickou účinnost a bezpečnost nerandomilastu u dospělých pacientů s PPF. Pacienti s PPF byli vybráni, pokud měli při vyšetření výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT) významnou fibrózu (více než 10 % fibrotických změn) a vykazovali klinické známky progresu (definované jako pokles usilovné vitální kapacity (FVC) o hodnotu větší nebo rovnu 10 %, nebo pokles FVC o hodnotu větší nebo rovnu 5 % a menší než 10 % spolu se zhoršením respiračních příznaků či nálezů na HRCT, nebo zhoršení respiračních příznaků a zároveň zhoršení nálezů na HRCT v období 24 měsíců před vstupním vyšetřením). Pacienti museli mít FVC větší nebo rovnu 45 % náležité hodnoty a difúzní kapacitu plic pro oxid uhelnatý (DLCO) větší nebo rovnu 25 % náležité normální hodnoty korigované na hemoglobin (Hb). Způsobilí pacienti byli nebo nebyli na stabilní základní léčbě nintedanibem. Celkem 1 178 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1:1 k užívání nerandomilastu v dávce 9 mg dvakrát denně, nerandomilastu v dávce 18 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně po dobu alespoň 52 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti či nepřítomnosti základní léčby nintedanibem a podle nálezu na HRCT (obraz odpovídající obvyklé intersticiální pneumonii (UIP) nebo fibrotický obraz podobný UIP, oproti jinému fibrotickému obrazu) na základě centrálního posouzení.

Primárním cílovým parametrem klinického hodnocení byla absolutní změna FVC v ml oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech ve srovnání s placebem. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl čas do prvního výskytu kterékoliv ze složek složeného cílového parametru: první akutní exacerbace intersticiálních plicních procesů (ILD), první hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí během trvání klinického hodnocení. Pacienti byli sledováni po střední dobu 15,4 měsíce v době hlavní analýzy a 17,2 měsíců při závěrečné analýze v rámci klinického hodnocení.

Populaci klinického hodnocení tvořilo 56 % mužů a 44 % žen o průměrném věku 66 let (rozmezí:

26 až 88 let). Dvacet procent pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Padesát osm procent populace v rámci klinického hodnocení byli běloši, 39 % Asijci a 1 % černoši/Afroameričané. Plicní hypertenze byla na počátku klinického hodnocení hlášena u 5 % pacientů.

Celkem 44 % pacientů bylo na stabilní léčbě nintedanibem a 56 % nebylo léčeno nintedanibem (44 % pacientů bylo dosud neléčených a 12 % dříve léčbu nintedanibem ukončilo). Při výchozím HRCT mělo 71 % pacientů obraz odpovídající UIP nebo fibrotický obraz podobný UIP a 29 % pacientů mělo jiné fibrotické obrazy. Základní klinické diagnózy ILD zahrnovaly autoimunitní ILD (28 %), hypersenzitivní pneumonitidu (20 %), neklasifikovatelnou idiopatickou intersticiální pneumonii (20 %), idiopatickou nespecifickou intersticiální pneumonii (19 %) a další ILD (14 %). Na počátku klinického hodnocení byla průměrná hodnota FVC 2 353 ml, což odpovídalo 70 % n.h. Pacienti podstupující základní léčbu nintedanibem měli na počátku klinického hodnocení pokročilejší onemocnění v porovnání s pacienty, kteří základní léčbu nepodstupovali, což se projevovalo mírně nižší průměrnou hodnotou FVC % n.h. (69 % oproti 71 %), nižší průměrnou hodnotou DLCO % n.h. (45 % oproti 52 %), mírně delší průměrnou dobou od první diagnózy ILD (4,4 roku oproti 4,0 roku) a častějším používáním oxygenterapie (38 % oproti 19 %).

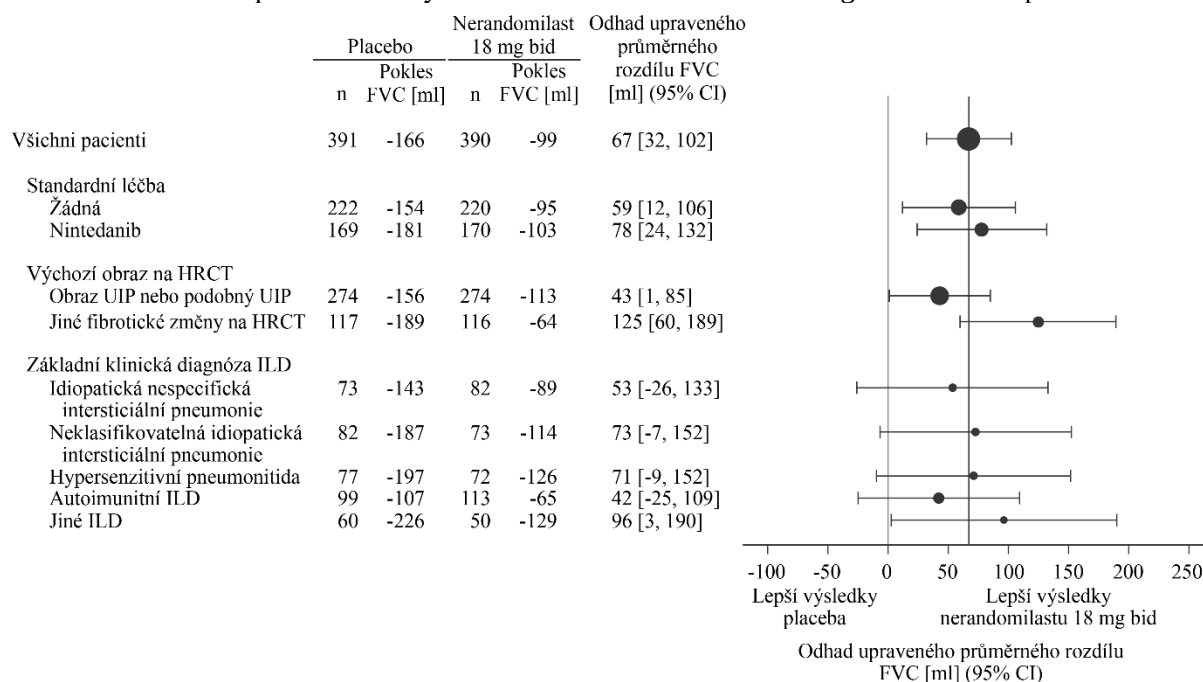
Změna FVC oproti výchozí hodnotě

Celkově byl primární cílový parametr – absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech – u pacientů léčených nerandomilastem statisticky významně lepší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

Upravený průměrný pokles FVC u pacientů užívajících nerandomilast v dávkách 18 mg nebo 9 mg dvakrát denně činil -99 ml a -85 ml, zatímco ve skupině s placebem byl pozorován upravený průměrný pokles -166 ml. Odpovídající rozdíl v léčebném účinku oproti skupině užívající placebo byl 67 ml (95% CI: 32–102; p-hodnota = 0,0002) a 81 ml (95% CI: 46–116; p-hodnota < 0,0001).

Primární analýza byla konzistentní napříč předem stanovenými podskupinami podle přítomnosti či nepřítomnosti základní léčby nintedanibem, podle HRCT obrazu a podle základních klinických diagnóz ILD. Viz obrázek 8 a obrázek 9.

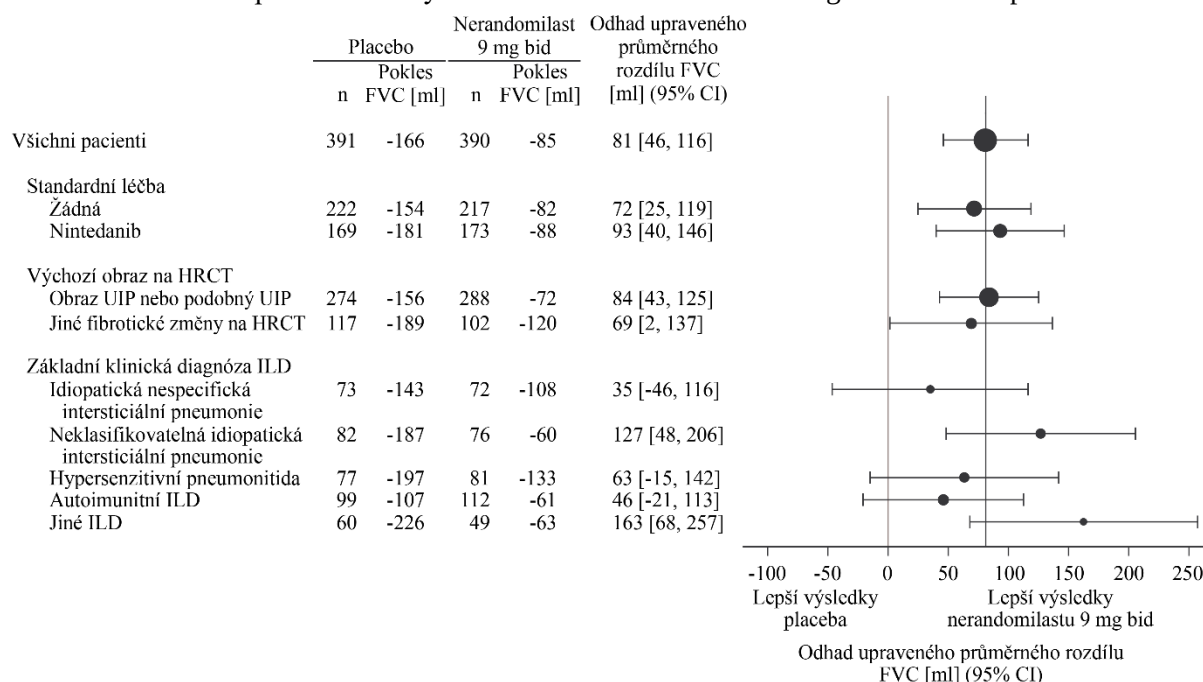
Obrázek 8. Absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech v klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg ve srovnání s placebem.



U pacientů, kteří zemřeli před 52. týdnem, byla jako změna oproti výchozí hodnotě přiřazena hodnota

odpovídající 10. percentilu.
bid = dvakrát denně

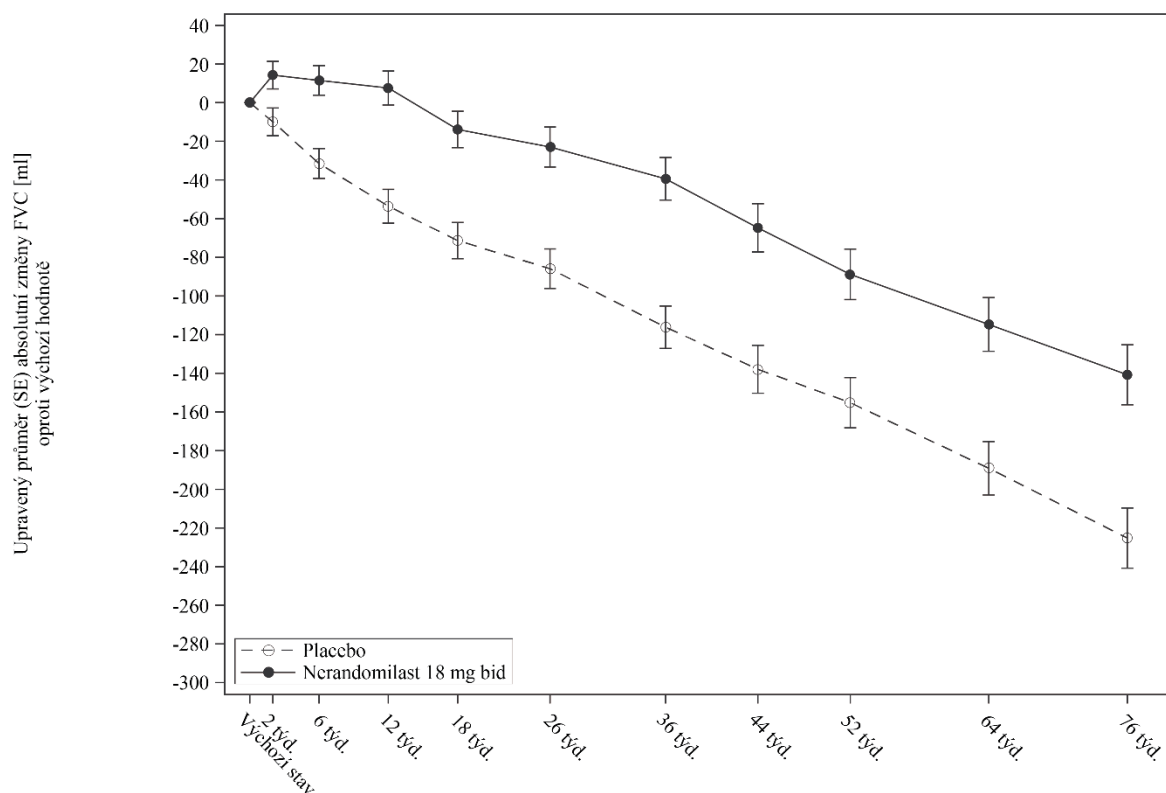
Obrázek 9. Absolutní změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě po 52 týdnech v klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 9 mg ve srovnání s placebem.



U pacientů, kteří zemřeli před 52. týdnem, byla jako změna oproti výchozí hodnotě přiřazena hodnota odpovídající 10. percentilu.
bid = dvakrát denně

Obrázek 10 ukazuje změnu FVC oproti výchozí hodnotě v čase u pacientů léčených nerandomilastem v dávce 18 mg dvakrát denně ve srovnání s odpovídajícím placebem. Po znázornění upravené průměrné změny FVC oproti výchozí hodnotě v čase se křivky začaly rozcházet ve 2. týdnu a toto rozdělení zůstalo zachováno až do 52. týdne a dále. Tento trend byl v průběhu času pozorován konzistentně bez ohledu na základní léčbu nintedanibem.

Obrázek 10. Změna FVC (v ml) oproti výchozí hodnotě v čase v klinickém hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 18 mg, v porovnání s placebem.



Počet pacientů

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

bid = dvakrát denně

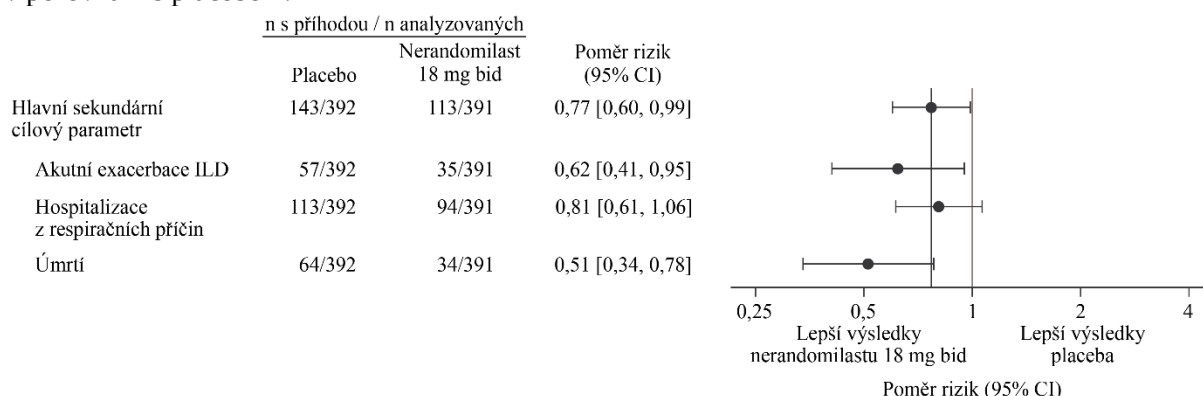
Doba do první akutní exacerbace ILD, první hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí

Hlavním sekundárním složeným cílovým parametrem byla doba do první příhody akutní exacerbace ILD, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí během trvání klinického hodnocení. Akutní exacerbace ILD byla definována jako akutní zhoršení nebo nově vzniklá dušnost obvykle trvající méně než 1 měsíc, nález na CT s novými oboustrannými opacitami typu mléčného skla a/nebo konsolidacemi překrývajícími základní obraz odpovídající fibrotizující ILD, a zhoršení, které nelze zcela vysvětlit srdečním selháním nebo objemovým přetížením. Akutní exacerbace ILD ani hospitalizace z respiračních příčin nebyly posuzovány nezávislou komisí.

Riziko pro hlavní sekundární cílový parametr bylo numericky nižší v obou dávkových skupinách nerandomilastu ve srovnání s placebem. V době hlavní analýzy došlo k příhodám hlavního sekundárního cílového parametru u 95 pacientů (24 %) ve skupině užívající 18 mg nerandomilastu, u 110 pacientů (28 %) ve skupině užívající 9 mg nerandomilastu a u 122 pacientů (31 %) ve skupině užívající placebo. Ve srovnání s placebem byl poměr rizik pro dobu do první příhody 0,77 (95% CI: 0,59–1,01; p-hodnota = 0,0602) pro dávku 18 mg a 0,88 (95% CI: 0,68–1,14; p-hodnota = 0,3398) pro dávku 9 mg.

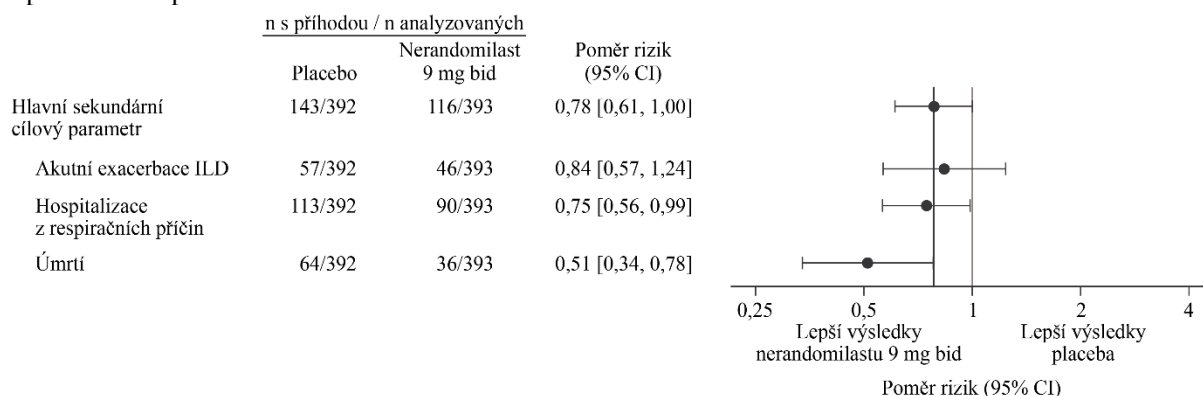
Obrázek 11 a obrázek 12 znázorňují výsledky porovnání nerandomilastu v dávkách 18 mg a 9 mg s placebem pro hlavní sekundární cílový parametr a jeho složky v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-ILD v době analýzy na konci klinického hodnocení.

Obrázek 11. Akutní exacerbace ILD, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 18 mg, v porovnání s placebem.



bid = dvakrát denně

Obrázek 12. Akutní exacerbace ILD, hospitalizace z respirační příčiny nebo úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů užívajících nerandomilast v dávce 9 mg, v porovnání s placebem.



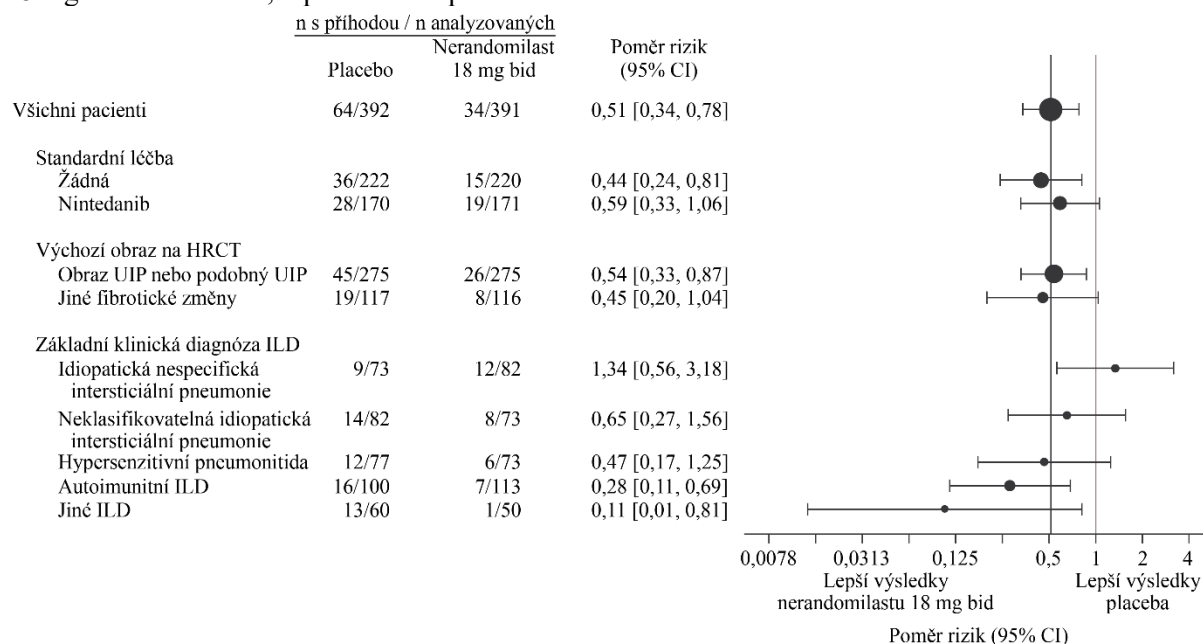
bid = dvakrát denně

Výsledky hlavního sekundárního cílového parametru byly obecně konzistentní bez ohledu na základní léčbu nintedanibem nebo obraz na HRCT.

V době analýzy na konci klinického hodnocení došlo k úmrtí u 34 pacientů (9 %) ve skupině s nerandomilastem v dávce 18 mg, u 36 pacientů (9 %) ve skupině s nerandomilastem v dávce 9 mg a u 64 pacientů (16 %) ve skupině s placebem. Ve srovnání s placebem byl poměr rizik pro dobu do úmrtí 0,51 (95% CI: 0,34–0,78) pro dávku 18 mg a 0,51 (95% CI: 0,34–0,78) pro dávku 9 mg.

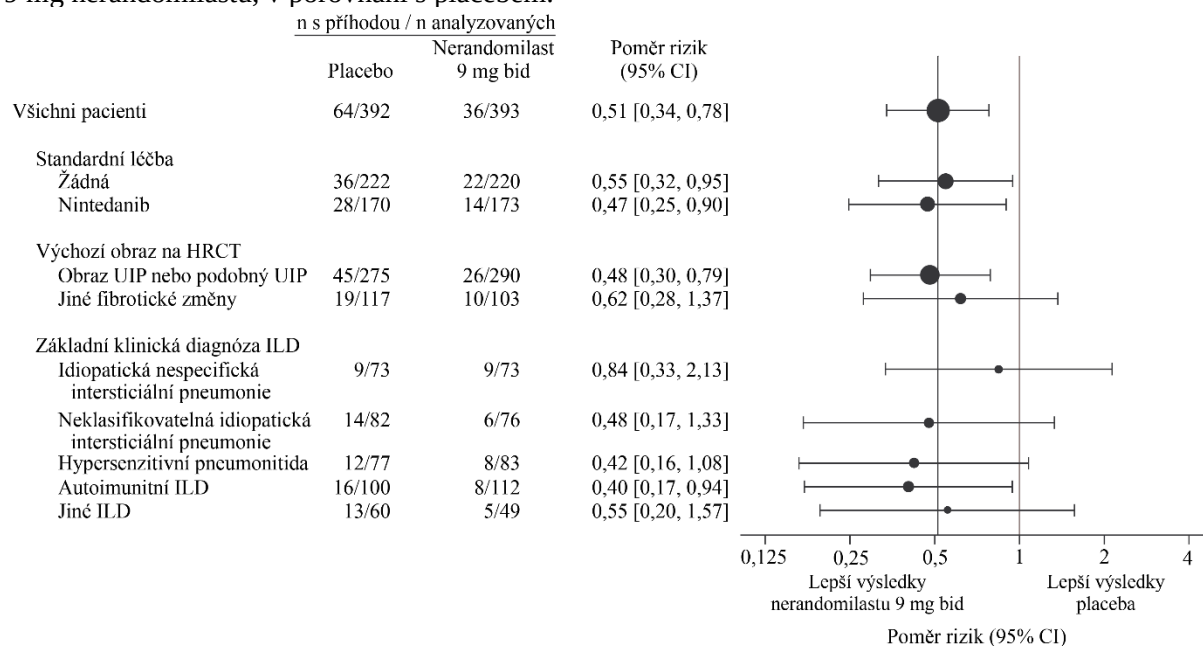
Obrázek 13 a obrázek 14 znázorňují analýzu doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení (analýza na konci klinického hodnocení) ve skupinách s dávkami nerandomilastu 18 mg a 9 mg v porovnání s odpovídajícím placebem za jednotlivé podskupiny podle základní léčby a podle obrazu na HRCT, a také podle základní klinické diagnózy ILD.

Obrázek 13. Doba do úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů užívajících 18 mg nerandomilastu, v porovnání s placebem.



bid = dvakrát denně

Obrázek 14. Doba do úmrtí v průběhu klinického hodnocení FIBRONEER-ILD u pacientů užívajících 9 mg nerandomilastu, v porovnání s placebem.



bid = dvakrát denně

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jascayd u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci fibrotizující intersticiální plicní proces (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika nerandomilastu byla charakterizována u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF a pacientů s PPF. Mezi těmito populacemi nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve

farmakokinetice nerandomilastu.

Absorpce

Nerandomilast dosáhl maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) v mediánu času (T_{max}) 1,00–1,25 h (rozmezí 0,5–4 hodiny) po perorálním podání dávek 9 mg a 18 mg. Absolutní perorální biologická dostupnost nerandomilastu byla 73 % (90% CI: 67–79 %).

Podání 18 mg nerandomilastu s jídlem s vysokým obsahem tuků a vysokou kalorickou hodnotou nezměnilo expozici nerandomilastu v klinicky významné míře (AUC se zvýšila přibližně o 15 %, zatímco C_{max} se snížila přibližně o 14 %).

Distribuce

Po jednorázovém intravenózním podání nerandomilastu byl geometrický průměr distribučního objemu V_{ss} přibližně 94 l (gCV 32,0 %). *In vitro* byl nerandomilast substrátem transportního proteinu P-gp, nikoli však BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT2.

In vitro byla vazba nerandomilastu na lidské plazmatické proteiny 77 % bez závislosti na koncentraci.

U zdravých dobrovolníků se nerandomilast preferenčně distribuoval v plazmě s poměrem krev : plazma 0,6–0,8.

Biotransformace

Nerandomilast je metabolizován především oxidací prostřednictvím CYP3A a glukuronidací prostřednictvím řady enzymů uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferázy.

Po jednorázovém perorálním podání byl nerandomilast hlavní cirkulující složkou, představující přibližně 50 % cirkulující radioaktivity.

Po opakovaném perorálním podání 12 mg nerandomilastu dvakrát denně byl v plazmě v ustáleném stavu identifikován jediný hlavní metabolit – dvakrát oxidovaný metabolit BI 764333/M480(4). Tento farmakologicky neaktivní metabolit tvořil 12 % celkového plazmatického materiálu v ustáleném stavu, zahrnujícího mateřskou složku i všechny její metabolity.

Nerandomilast obsahuje chirální atom síry a přípravek Jascayd obsahuje převážně chirálně čistý nerandomilast (R-enantiomer). Po perorálním podání nerandomilastu dochází prostřednictvím metabolismu k chirální inverzi z R-enantiomeru na S-enantiomer. S-enantiomer byl identifikován jako minoritní (3 % celkové cirkulující radioaktivity) metabolit nerandomilastu a je farmakologicky neaktivní. Farmakologicky aktivní R-enantiomer zůstává převládajícím cirkulujícím enantiomerem.

Eliminace

Po opakovaném perorálním podání 18 mg nerandomilastu dvakrát denně byl terminální poločas eliminace přibližně 10 až 17 hodin a geometrický průměr zdánlivé plazmatické clearance v ustáleném stavu činil 274 ml/min s interindividuální variabilitou (gCV%) 23,6 %. Po perorálním podání jednorázové dávky 18 mg radioaktivně značeného nerandomilastu bylo přibližně 95 % dávky vyloučeno během 9 dnů po podání, z toho 58 % stolicí (13 % nezměněno) a 36 % močí (12 % nezměněno).

Linearita/nelinearita

Nerandomilast vykazoval farmakokinetiku úměrnou dávce po perorálním podání jak jednorázových dávek (0,06 až 48 mg), tak opakovaných dávek (1 až 18 mg dvakrát denně).

Po perorálním podání 18 mg nerandomilastu dvakrát denně bylo ustáleného stavu dosaženo během 4 dnů s akumulačním poměrem až 1,38 na základě AUC a C_{max} .

Farmakokinetika u zvláštních populací

Věk, pohlaví, etnická příslušnost, porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice nerandomilastu v závislosti na věku (18–90 let), pohlaví, etnické příslušnosti (Hispanci/Latinoameričané, nebo jiná etnika než Hispanci/Latinoameričané), lehké, středně těžké a těžké poruše funkce ledvin ($eGFR \geq 15$ a < 90 ml/min podle vzorce CKD-EPI) ani lehké (třída A podle Childa a Pugh) či středně těžké (třída B podle Childa a Pugh) poruše funkce jater. Pacienti v terminálním stadiu selhání ledvin a pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyli zkoumáni.

Rasa

U asijských pacientů byla pozorována až o 47 % vyšší minimální koncentrace nerandomilastu ve srovnání s bělošskými pacienty. Neočekává se, že by tento jev byl klinicky významný.

Tělesná hmotnost

Populační FK analýza ukázala vyšší expozici nerandomilastu u pacientů s nižší tělesnou hmotností a nižší expozici u pacientů s vyšší tělesnou hmotností. Neočekává se, že by vliv tělesné hmotnosti na plazmatické koncentrace nerandomilastu byl klinicky významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Zvýšení minimálních koncentrací nerandomilastu po dosažení ustáleného stavu bylo spojováno s lepší účinností u pacientů s IPF a PPF, jak naznačuje menší pokles absolutní usilovné vitální kapacity (FVC) oproti výchozímu stavu po dobu 52 týdnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyl zjištěn žádný fototoxický potenciál.

Studie toxicity po opakovaném podání byly provedeny na potkanech, miniprasatech a opicích. Hlavním nálezem pozorovaným u potkanů a miniprasat byla vaskulopatie (zánět, krvácení a nekróza krevních cév). U opic nebyly pozorovány žádné nepříznivé vaskulární účinky při dávkách až 30 mg/kg/den (10násobek expozice u člověka na základě AUC při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) (viz bod 4.2)). Nepříznivé vaskulární účinky pozorované u potkanů a miniprasat postihovaly různé tkáně (tj. mezenterium a gastrointestinální trakt u potkanů, srdce a plíce u miniprasat). V dlouhodobých studiích nebyly u potkanů pozorovány žádné nepříznivé vaskulární změny při dávce 2 mg/kg/den a vaskulární změny byly pozorovány u jednoho miniprasete při dávce 3 mg/kg/den (obě dávky odpovídají expozici u člověka na základě AUC při MRHD). Rozpětí expozice u opic, považovaných za druh nejbližší člověku, naznačuje, že primáty jsou k vaskulárním účinkům méně citliví než jiné druhy.

V toxikologických studiích na opicích byly při expozicích přesahujících 10násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD pozorovány zvracení a nálezy na srdci (fokální degenerace nebo nekróza bez doprovodných vaskulárních změn).

Reprodukční a vývojová toxicita

Fertilita a raný embryonální vývoj

Ve studii fertility na samcích potkanů nemělo podávání nerandomilastu v dávce 6 mg/kg/den (přibližně 4násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD) žádný vliv na páření, fertilitu ani parametry spermií.

U samic potkanů byly při nejvyšší testované dávce 9 mg/kg/den (přibližně 9násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD) pozorovány snížené hodnoty ukazatelů páření a fertility; tyto účinky souvisely s celkovou toxicitou. Při dávce odpovídající nejvyšší dávce bez pozorovaných nepříznivých účinků (NOAEL), tj. 6 mg/kg/den (přibližně 4násobek expozice u člověka při MRHD), nebyly pozorovány takové účinky. Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje a embryofetálního vývoje byl u potkanů při dávkách ≥ 6 mg/kg/den pozorován zvýšený výskyt časných resorpcí. Žádné takové účinky nebyly pozorovány při dávce odpovídající NOAEL 3 mg/kg/den (přibližně 3násobek expozice u člověka při MRHD).

U pohlavně dospělých samic opic, kterým byl nerandomilast podáván po dobu 39 týdnů, bylo při dávkách 10 mg/kg/den a 30 mg/kg/den (přibližně 3násobek nebo 10násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD) zaznamenáno sporadické prodloužení menstruačního cyklu. Menstruační cykly opic, jimž byla podávána dávka 3 mg/kg/den (odpovídající expozici u člověka na základě AUC při MRHD), nebyly ovlivněny.

U potkanů nebyly pozorovány změny v říjových cyklech.

Embryo-fetální vývoj

Po podání radioaktivně značeného nerandomilastu březím samicím potkanů byla radioaktivita detekována v placentě a v krvi a tkáních embryí a plodů, což naznačuje přestup přes placentární bariéru.

Studie embryo-fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly teratogenitu, skeletální variace ani fetotoxicitu až do nejvyšších testovaných dávek 9 mg/kg/den a 15 mg/kg/den, což odpovídá 7násobku resp. 4násobku expozice u člověka na základě AUC při MRHD. Embryo-fetální letalita způsobená postimplantační ztrátou související se zvýšením časných resorpcí byla pozorována u potkanů při dávce 6 mg/kg/den (5násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD) podávané od 6. do 17. dne březosti. Při dávce odpovídající NOAEL, tj. 3 mg/kg/den u potkanů a 15 mg/kg/den u králíků (přibližně 3násobek a 4násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD), nebyla pozorována embryo-fetální letalita.

Prenatální a postnatální vývoj

V pilotní studii pro stanovení rozsahu dávek pro studii prenatálního a postnatálního vývoje na potkanech vedla dávka 6 mg/kg/den (přibližně 5násobek až 6násobek expozice u člověka při MRHD) podávaná matkám od 6. dne březosti do 6. dne laktace ke snížení hmotnosti mláďat. V pilotní studii prenatálního a postnatálního vývoje neměl nerandomilast podávaný březím samicím potkanů od 6. dne březosti do 20. dne laktace nepříznivé účinky na parametry týkající se matek, nevyvolal maternální toxicitu a neměl nepříznivé účinky ani na vývoj, chování či reprodukční schopnosti generace F1 až do nejvyšší testované dávky 3 mg/kg/den (přibližně 2násobek expozice u člověka na základě AUC při MRHD). V této studii byl nerandomilast detekován v plazmě mláďat během laktace. Ve studii sekrece do mléka po podání jedné dávky na laktujících samicích potkanů, kterým byl perorálně podán radioaktivně značený nerandomilast, byly v mléce a plazmě laktujících samic pozorovány podobné koncentrace celkové radioaktivity, přičemž maximální koncentrace radioaktivity byla pozorována 1 hodinu po podání a do 24 hodin po podání se významně snížila. Koncentrace celkové radioaktivity v mléce zvířat nemusí nutně předpovídat koncentraci léčivé látky v lidském mateřském mléce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

9 mg potahované tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Hypromelóza 2910
Mastek
Mannitol
Makrogol 8000
Žlutý oxid železitý (E 172)

18 mg potahované tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Hypromelóza 2910
Mastek
Mannitol
Makrogol 8000
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al perforované jednodávkové blistry.
Velikosti balení: 10 × 1, 30 × 1 nebo 60 × 1 potahovaná tableta.

Lahvička z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem.
Velikosti balení: 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku [a pro zacházení s ním]

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními

požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Jascayd 9 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jascayd 9 mg potahované tablety
nerandomilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 × 1 potahovaná tableta

30 × 1 potahovaná tableta

60 × 1 potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2040/001 10 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/002 30 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/003 60 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/004 60 potahovaných tablet
EU/1/26/2040/005 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jascayd 9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**PERFOROVANÝ BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jascayd 9 mg tablety
nerandomilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jascayd 9 mg potahované tablety
nerandomilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA
--

EU/1/26/2040/004 60 potahovaných tablet
EU/1/26/2040/005 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jascayd 18 mg potahované tablety
nerandomilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 × 1 potahovaná tableta

30 × 1 potahovaná tableta

60 × 1 potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2040/006 10 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/007 30 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/008 60 × 1 potahovaná tableta
EU/1/26/2040/009 60 potahovaných tablet
EU/1/26/2040/010 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jascayd 18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jascayd 18 mg tablety
nerandomilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jascayd 18 mg potahované tablety
nerandomilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA
--

EU/1/26/2040/009 60 potahovaných tablet
EU/1/26/2040/010 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jascayd 9 mg potahované tablety Jascayd 18 mg potahované tablety nerandomilast

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky, je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jascayd a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jascayd užívat
3. Jak se přípravek Jascayd užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jascayd uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jascayd a k čemu se používá

Přípravek Jascayd obsahuje léčivou látku nerandomilast.

Jedná se o léčivý přípravek nazývaný inhibitor fosfodiesterázy 4B, který pomáhá regulovat aktivitu imunitního systému a snižovat zjizvení tkání.

Přípravek Jascayd se používá:

- k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých;
- k léčbě progresivní plicní fibrózy (PPF) u dospělých.

IPF a PPF jsou plicní onemocnění, při kterých tkáň v plicích postupně ztlustňuje, tuhne a tvoří se na ní jizvy. Jizvení znesnadňuje kyslíku přecházet z plic do krevního oběhu, proto je obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Jascayd pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic a tím usnadňuje dýchání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jascayd užívat

Neužívejte přípravek Jascayd

- jestliže jste alergický(á) na nerandomilast nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jascayd se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže užíváte nintedanib nebo pirfenidon, protože to může zvýšit riziko určitých nežádoucích účinků;
- jestliže máte žaludeční nebo střevní problémy;
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) žaludeční nebo střevní potíže při užívání nintedanibu nebo pirfenidonu,
- jestliže máte poruchy duševního zdraví.

Během užívání přípravku Jascayd se poraďte se svým lékařem:

- jestliže se objeví průjem, pocit na zvracení (nauzea), nebo ztratíte chuť k jídlu;
- jestliže budete hubnout, aniž byste to chtěl(a).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nedávejte dětem ani dospívajícím, protože není známo, zda je pro tuto populaci bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Jascayd

Přípravek Jascayd může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků a jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku Jascayd.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i přípravků vydávaných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků.

To je obzvláště důležité, pokud užíváte pirfenidon (další léčivý přípravek k léčbě IPF), protože může snižovat účinnost přípravku Jascayd.

Dále informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků, protože mohou snižovat účinnost přípravku Jascayd:

- karbamazepin – přípravek k léčbě epilepsie a některých typů bolesti nervů;
- třezalka tečkovaná – rostlinný přípravek používaný ke zmírnění mírné deprese, příznaků menopauzy a některých stavů spojených s náladou, jako je úzkost;
- rifampicin – antibiotikum k léčbě tuberkulózy a dalších bakteriálních infekcí;
- fenytoin – přípravek k léčbě epilepsie;
- bosentan – přípravek k léčbě plicní arteriální hypertenze;
- metamazol – přípravek k úlevě od bolesti a ke snížení horečky.

Informujte rovněž svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z níže uvedených přípravků, protože mohou zvyšovat množství přípravku Jascayd v krvi. V takovém případě Vám může lékař snížit dávku přípravku Jascayd.

- klarithromycin – antibiotikum k léčbě bakteriálních infekcí;
- itraconazol – přípravek k léčbě plísňových infekcí;
- ritonavir: přípravek k léčbě infekcí COVID-19 a HIV.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento přípravek může způsobit ztrátu těhotenství (potrat). Během léčby přípravkem Jascayd používejte účinnou antikoncepci. Pokud během léčby otěhotníte, okamžitě o tom informujte svého lékaře. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda přínos léčby převyšuje riziko pro dítě.

Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do mateřského mléka. Během léčby přípravkem Jascayd nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Jascayd měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Jascayd obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Jascayd obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Jascayd užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Jascayd máte užívat a kdy jej máte užívat.

Doporučená dávka je 1 tableta přípravku Jascayd 18 mg dvakrát denně. Užívejte tablety přibližně v 12hodinových intervalech.

Lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku Jascayd na 9 mg dvakrát denně v závislosti na následujících skutečnostech:

- jak dobře přípravek Jascayd snášíte;
- na jiných léčivých přípravcích, které užíváte.

Užívání tohoto přípravku

- Tablety polykejte celé a zapijte je vodou.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud nemůžete spolknout tablety přípravku Jascayd v celku:

- Nalijte do sklenice přibližně 100 ml neperlivé vody o pokojové teplotě. Nepoužívejte žádné jiné tekutiny.
- Vhodte tabletu do vody, ale nedrťte ji.
- Pravidelně míchejte po dobu přibližně 15 až 20 minut, dokud se tableta nerozpadne na velmi malé kousky (tableta se nerozpustí úplně).
- Směs přípravku Jascayd a vody vypijte do 2 hodin od přípravy.
- Pokud směs nevypijete ihned, před vypitím ji znovu promíchejte.
- Nalijte do sklenice znovu asi 100 ml vody a vypijte ji. Tím zajistíte, že jste užil(a) celou dávku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jascayd, než jste měl(a)

Neprodleně se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jascayd

Pokud zapomenete užít dávku, užijte další dávku v obvyklou dobu. **Neužívejte** vynechanou dávku. **Neužívejte** více než 2 tablety přípravku Jascayd 18 mg během 1 dne.

Jestliže jste přestala(a) užívat přípravek Jascayd

Přípravek Jascayd užívejte tak dlouho, dokud Vám lékař neřekne, abyste jej přestal(a) užívat. Neukončujte léčbu přípravkem Jascayd, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- průjem.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížená chuť k jídlu;
- pocit na zvracení (nauzea);
- bolest zad;
- snížení tělesné hmotnosti.

Progresivní plicní fibróza (PPF)

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- průjem.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížená chuť k jídlu;
- pocit na zvracení (nauzea);
- bolest zad;
- snížení tělesné hmotnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jascayd uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo na štítku lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jascayd obsahuje

Jascayd 9 mg tablety

- Léčivou látkou je nerandomilast. Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.
- Dalšími složkami jsou:
 - monohydrát laktózy;
 - mikrokrytalická celulóza;
 - hyprolóza;
 - sodná sůl kroskarmelózy;
 - magnesium-stearát;
 - hypromelóza 2910;
 - mastek;
 - mannitol;
 - makrogol 8000;
 - žlutý oxid železitý (E 172).

Jascayd 18 mg tablety

- Léčivou látkou je nerandomilast. Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.
- Dalšími složkami jsou:
 - monohydrát laktózy;
 - mikrokrytalická celulóza;
 - hyprolóza;
 - sodná sůl kroskarmelózy;
 - magnesium-stearát;
 - hypromelóza 2910;
 - mastek;
 - mannitol;
 - makrogol 8000;
 - červený oxid železitý (E 172);
 - černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Jascayd vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Jascayd 9 mg jsou světle žluté, oválné a bikonvexní. Mají vyraženo označení „F9“ na jedné straně a logo Boehringer Ingelheim na druhé straně. Tablety jsou 9,5 mm dlouhé a 4,6 mm široké.

Potahované tablety Jascayd 18 mg jsou světle červené, oválné a bikonvexní. Mají vyraženo označení „F18“ na jedné straně a logo Boehringer Ingelheim na druhé straně. Tablety jsou 12 mm dlouhé a 5,9 mm široké.

Tablety přípravku Jascayd jsou dostupné v:

- PVC/Al perforovaných jednodávkových blistrech.

- Velikosti balení jsou 10×1 , 30×1 nebo 60×1 potahovaná tableta.
Lahvičky z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem.
Velikosti balení jsou 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.