

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jascayd 9 mg filmoovertrukne tabletter
Jascayd 18 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jascayd 9 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 9 mg nerandomilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 81,1 mg lactose (som monohydrat).

Jascayd 18 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 18 mg nerandomilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 162,2 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet)

Jascayd 9 mg filmoovertrukne tabletter

Lysegul, oval, bikonveks, filmoovertrukket tablet præget med "F9" på den ene side og Boehringer Ingelheim-logo på den anden (tabletlængde: 9,5 mm, tabletbredde: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmoovertrukne tabletter

Lyserød, oval, bikonveks, filmoovertrukket tablet præget med "F18" på den ene side og Boehringer Ingelheim-logo på den anden (tabletlængde: 12 mm, tabletbredde: 5,9 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jascayd er indiceret til behandling af voksne patienter med idiopatisk lungefibrose (IPF).

Jascayd er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv lungefibrose (PPF).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af læger med erfaring i behandling af de sygdomme, som Jascayd er godkendt til.

Dosering

Den anbefalede dosis er 18 mg to gange dagligt, administreret med ca. 12 timers mellemrum.

Afhængigt af den enkelte patients tolerabilitet af bivirkningerne diarré eller vægttab (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8) samt den forventede fordel ved behandlingen med nerandomilast (se pkt. 5.1) kan dosis reduceres til 9 mg to gange dagligt (undtagen hos patienter, der samtidig er i behandling med pirfenidon eller potente eller moderate cytokrom P450 3A (CYP3A)-induktorer, se pkt. 4.5). Når bivirkningen ophører eller er tilstrækkeligt kontrolleret, kan behandlingen genoptages med den anbefalede dosis på 18 mg to gange dagligt.

Samtidig anvendelse af potente CYP3A-hæmmere

Ved samtidig anvendelse af potente CYP3A-hæmmere skal dosis reduceres til 9 mg to gange dagligt (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af potente eller moderate CYP3A-induktorer

Ved samtidig anvendelse af potente eller moderate CYP3A-induktorer er den anbefalede dosis 18 mg to gange dagligt, og den må ikke reduceres til 9 mg to gange dagligt (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af pirfenidon

Samtidig anvendelse af pirfenidon reducerede eksponeringen for nerandomilast med ca. 50 % (se pkt. 4.5). Hos patienter, der er i behandling med pirfenidon, er den anbefalede dosis 18 mg to gange dagligt, og den må ikke reduceres til 9 mg to gange dagligt.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den næste dosis tages på det næste planlagte tidspunkt.

Patienten må ikke tage en ekstra dosis. Den anbefalede maksimale dosis på 18 mg to gange dagligt må ikke overskrides.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 15$ og < 90 ml/min, baseret på CKD-EPI-formlen) (se pkt. 5.2).

Patienter med terminal nyresygdom ($\text{eGFR} < 15$ ml/min) bør ikke behandles. Farmakokinetik, sikkerhed og virkning af nerandomilast hos disse patienter er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) bør ikke behandles. Farmakokinetik, sikkerhed og virkning af nerandomilast hos disse patienter er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Jascayd er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele sammen med vand.

Jascayd kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Alternativ administration

Hos patienter, der har svært ved at synke tabletten hel, kan en tablet opslæmmes i et glas med ca. 100 ml stuetempereret ikke-kulsyreholdigt vand. Der må ikke anvendes andre væsker. Tabletten skal tilsættes vandet hel, og der omrøres regelmæssigt i ca. 15-20 minutter, indtil tabletten er opslæmmet i meget små stykker (den vil ikke være helt opløst). Den færdige opslæmning skal drikkes inden for 2 timer efter blanding. Hvis opslæmningen ikke drikkes med det samme, skal patienten omrøre den igen, før den drikkes. Glasset skal skylles med ca. 100 ml vand, som også skal drikkes for at sikre, at patienten får den fulde dosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diarré, kvalme og nedsat appetit

I kliniske studier var diarré, kvalme og nedsat appetit hyppigt rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.8), især hos patienter, der fik nerandomilast i kombination med nintedanib eller pirfenidon. Hos de fleste patienter var disse bivirkninger af let til moderat intensitet. Patienterne bør overvåges, og bivirkningerne håndteres med passende symptomatiske behandlinger såsom hydrering og antidiarré- eller antiemetiske lægemidler, alt efter hvad der er relevant. Reduktion af baggrundsbehandling med nintedanib eller pirfenidon bør håndteres i overensstemmelse med anbefalingerne i de relevante produktresuméer. Der rådes til forsigtighed hos patienter, der er svækkede, har eksisterende symptomer i mave-tarm-kanalen eller tidligere har oplevet signifikante bivirkninger i mave-tarm-kanalen med nintedanib eller pirfenidon. Hvis patienter med svær eller vedvarende diarré, kvalme eller nedsat appetit ikke responderer på symptomatisk behandling, dosisreduktion (se pkt. 4.2) eller afbrydelse af behandlingen, bør behandlingen med nerandomilast seponeres.

Vægttab

Behandling med nerandomilast har været forbundet med dosisafhængigt vægttab, især ved samtidig anvendelse af nintedanib. Legemsvægten bør overvåges regelmæssigt under behandlingen. Hvis et uforklarligt vægttab progredierer eller bliver klinisk bekymrende, bør behandlingen revurderes, og det bør overvejes at reducere eller seponere behandlingen. Nerandomilast bør anvendes med forsigtighed

hos patienter, der er undervægtige eller har tilstande, hvor yderligere vægttab ikke er medicinsk ønskeligt (se pkt. 4.8).

Psykkiske sygdomme

Psykkiske sygdomme kan være en almindelig komorbiditet hos patienter med IPF og PPF. Psykkiske hændelser, herunder meget sjældne tilfælde af selvmordstanker og -adfærd, er rapporteret i kliniske studier med nerandomilast på tværs af behandlingsgrupperne. Rutinemæssig overvågning af psykiske sygdomme anbefales.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fillovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Baseret på *in vitro*-vurdering metaboliseres nerandomilast primært af CYP3A, og det er et substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Andre præparaters virkning på nerandomilast

Potente CYP3A-hæmmere

Klinisk betydning:	Når en enkelt dosis på 6 mg nerandomilast blev administreret sammen med flere doser itraconazol (en dobbelt potent hæmmer af CYP3A og P-gp) hos raske frivillige, steg eksponeringen for nerandomilast 2,2 gange målt på AUC og 1,3 gange for C_{max} .
Intervention:	Ved samtidig anvendelse af potente CYP3A-hæmmere skal dosis reduceres til 9 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).
Eksempler:	Clarithromycin, itraconazol, ritonavir

Potente eller moderate CYP3A-induktorer

Klinisk betydning:	Når en enkelt dosis på 18 mg nerandomilast blev administreret sammen med flere doser af carbamazepin (en potent CYP3A-induktor) hos raske frivillige, faldt eksponeringen for nerandomilast med 51 % målt på AUC og med 31 % for C_{max} . Når en enkelt dosis på 18 mg nerandomilast blev administreret sammen med flere doser bosentan (en moderat CYP3A-induktor) hos raske frivillige, faldt eksponeringen for nerandomilast med 41 % målt på AUC og med 15 % for C_{max} .
Intervention:	Ved samtidig anvendelse af potente eller moderate CYP3A-induktorer er den anbefalede dosis 18 mg to gange dagligt, og den må ikke reduceres til 9 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).
Eksempler:	Carbamazepin, prikbladet perikon, rifampicin, phenytoin, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinisk betydning:	Samtidig anvendelse af pirfenidon reducerede eksponeringen af nerandomilast med ca. 50 % baseret på $C_{dal,ss}$ observeret i fase 3-studiet hos patienter med IPF. Baseret på <i>in vitro</i> -data kan pirfenidon inducere CYP3A-aktivitet, hvilket fører til nedsat eksponering for nerandomilast. Ved samtidig administration af nerandomilast og pirfenidon til patienter med IPF i dette fase 3-studie blev der ikke observeret effekt ved 9 mg, mens der blev observeret et fald i forceret vitalkapacitet (FVC)-reduktionen ved dosis på 18 mg (se pkt. 5.1).
Intervention:	Hos patienter i behandling med pirfenidon, er den anbefalede dosis 18 mg to gange dagligt, og den må ikke reduceres til 9 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Nintedanib

Anvendelse sammen med nintedanib ændrede ikke eksponeringen for nerandomilast baseret på dalkoncentrationer ved *steady-state*.

Nerandomilasts virkning på andre præparater

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for følgende aktive stoffer, når de blev anvendt samtidig med nerandomilast: pirfenidon, nintedanib og oralt midazolam (CYP3A4-substrat). Baseret på resultaterne ved anvendelse sammen med midazolam forventes nerandomilast ikke at reducere eller øge den systemiske eksponering af andre lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, f.eks. oral kontraception.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data for indvirkning af nerandomilast på human fertilitet. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på fertiliteten hos han- og hunrotter ved 4 gange human eksponering (se pkt. 5.3).

Kontraception

Baseret på fund i dyreforsøg kan nerandomilast medføre tab af graviditet (se pkt. Graviditet nedenfor og pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder bør rådes til at undgå at blive gravide og til at anvende sikker prævention under behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af nerandomilast til gravide kvinder. Baseret på resultater fra dyreforsøg kan nerandomilast forårsage tab af graviditet (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de tager Jascayd. Jascayd bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention.

Kvindelige patienter skal rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller får mistanke om, at de er gravide under behandling med Jascayd. Gravide kvinder og kvinder i den fertile alder skal informeres om den potentielle risiko for fostertab.

Amning

Der foreligger ingen data om tilstedeværelsen af nerandomilast i human mælk eller dets virkning enten på det ammede barn eller mælkeproduktionen. Forsøg med rotter har vist evidens for udskillelse af nerandomilast i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Jascayd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Jascayd påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er diarré og vægttab.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger baseret på 52 ugers data fra to randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske fase III-studier (FIBRONEER-IPF for IPF og FIBRONEER-ILD for PPF) med nerandomilast 9 mg eller 18 mg givet to gange dagligt. Bivirkninger er opført efter MedDRA systemorganklasse (SOC).

Hyppigheder er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighedskategori	
		IPF^b	PPF
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Nedsat appetit	Almindelig	Almindelig
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Diarré ^a	Meget almindelig	Meget almindelig
	Kvalme	Almindelig	Almindelig
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Rygsmærter	Almindelig	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>	Vægttab ^a	Almindelig	Almindelig

^a se pkt. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

^b Hyppighederne blev beregnet ved eksklusion af patienter i 9 mg-dosisgruppen, der samtidig fik pirfenidon, eftersom denne kombination ikke anbefales som følge af en klinisk relevant lægemiddelinteraktion (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

Hos de fleste patienter, der blev behandlet med nerandomilast, var diarréen af mild til moderat intensitet og opstod generelt inden for de første 3 måneders behandling.

De fleste tilfælde blev behandlet symptomatisk med lægemidler mod diarré og, hvis relevant, med reduktion i baggrundsbehandlingen med nintedanib eller pirfenidon.

Svær diarré blev rapporteret hyppigere hos patienter, der fik nerandomilast i kombination med nintedanib.

Hyppigheden af diarré afhang af tilstedeværelsen og typen af baggrundsbehandling (se tabel 2).

Tabel 2. Hyppigheden af diarré opdelt efter baggrundsbehandling over 52 uger i FIBRONEER-IPF-studiet (patienter med IPF) og FIBRONEER-ILD-studiet (patienter med PPF)

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2 gange dagligt	Nerandomilast 18 mg 2 gange dagligt	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2 gange dagligt	Nerandomilast 18 mg 2 gange dagligt
Ingen baggrundsbehandling	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Baggrundsbehandling med nintedanib	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Baggrundsbehandling med pirfenidon	8 %	Ikke relevant ^a	23 %	Ikke relevant ^b	Ikke relevant ^b	Ikke relevant ^b

^a Ikke relevant, da 9 mg nerandomilast to gange dagligt ikke er en anbefalet dosis til patienter, der får pirfenidon

^b Ikke relevant, da pirfenidon ikke var tilladt som baggrundsbehandling i FIBRONEER-ILD.

IPF

Hos patienter behandlet i FIBRONEER-IPF-studiet uden baggrundsbehandling af IPF blev der ikke rapporteret svær diarré. Ved baggrundsbehandling med nintedanib blev svær diarré rapporteret hos 5 % i 18 mg-gruppen, 2 % i 9 mg-gruppen og < 1 % i placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med pirfenidon blev svær diarré ikke rapporteret.

Diarré var den mest almindelige bivirkning forbundet med behandlingsophør og forekom hyppigst ved baggrundsbehandling med nintedanib. Uden baggrundsbehandling af IPF forekom seponering hos 1 % i 18 mg-gruppen og blev ikke rapporteret i 9 mg- eller placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med nintedanib forekom seponering hos 13 % i 18 mg-gruppen, 2 % i 9 mg-gruppen og 1 % i placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med pirfenidon blev der ikke rapporteret om seponering af behandling i 18 mg- eller placebogruppen.

PPF

Hos patienter behandlet i FIBRONEER-ILD-studiet uden baggrundsbehandling med nintedanib blev der ikke rapporteret svær diarré. Ved baggrundsbehandling med nintedanib blev svær diarré rapporteret hos 2 % i 18 mg-gruppen, 1 % i 9 mg-gruppen og < 1 % i placebogruppen.

Diarré var den mest almindelige bivirkning forbundet med behandlingsophør og forekom hyppigst ved baggrundsbehandling med nintedanib. Uden baggrundsbehandling med nintedanib forekom seponering hos 1 % i 18 mg-gruppen og blev ikke rapporteret i 9 mg- eller placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med nintedanib forekom seponering hos 4 % i 18 mg-gruppen, 3 % i 9 mg-gruppen og 1 % i placebogruppen.

Vægttab

I kliniske studier startede vægttabet efter den 2. behandlingsuge og blev stabiliseret efter 12 ugers behandling.

IPF

I FIBRONEER-IPF-studiet var den gennemsnitlige absolutte ændring i legemsvægt fra *baseline* til uge 52 -2,6 kg for patienter, der blev behandlet med nerandomilast 18 mg, -2,4 kg for patienter, der blev behandlet med nerandomilast 9 mg og -1,8 kg for patienter, der fik placebo.

Hyppigheden af vægttab afhang af tilstedeværelsen og typen af baggrundsbehandling af IPF. Uden baggrundsbehandling af IPF var hyppigheden 7 % i 18 mg-gruppen, 1 % i 9 mg-gruppen og 6 % i placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med nintedanib var hyppigheden 16 % i 18 mg-gruppen, 13 % i 9 mg-gruppen og 11 % i placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med pirfenidon var hyppigheden 5 % både i 18 mg- og placebogruppen.

PPF

I FIBRONEER-ILD-studiet var den gennemsnitlige absolutte ændring i legemsvægt fra *baseline* til uge 52 -3,2 kg for patienter, der blev behandlet med nerandomilast 18 mg, -2,0 kg for patienter, der blev behandlet med nerandomilast 9 mg og -2,0 kg for patienter, der fik placebo.

Hyppigheden af vægttab afhang af tilstedeværelsen eller fraværet af baggrundsbehandling med nintedanib. Uden baggrundsbehandling med nintedanib var hyppigheden 10 % i 18 mg-gruppen, 5 % i 9 mg-gruppen og 4 % i placebogruppen. Ved baggrundsbehandling med nintedanib var hyppigheden 11 % i 18 mg-gruppen, 9 % i 9 mg-gruppen og 8 % i placebogruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I kliniske studier blev enkeltdoser på op til 48 mg nerandomilast undersøgt hos raske frivillige uden evidens for dosisbegrænsende toksicitet. Tilfælde af utilsigtet overdosering blev rapporteret hos patienter, der fik doser på op til 72 mg/dag i op til 17 dage.

De observerede bivirkninger var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for nerandomilast.

Behandling

I tilfælde af en overdosering anbefales det, at patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og relevant symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA61

Virkningsmekanisme

Nerandomilast er en selektiv hæmmer af fosfodiesterase 4 (PDE4) med præferentiel hæmning af PDE4B-isoenzymet frem for PDE4A, C og D. Der er en 9-dobbelt selektivitet over for PDE4D, 24-dobbelt selektivitet over for PDE4A og 870-dobbelt selektivitet over for PDE4C baseret på *in vitro*-data. Ved de anbefalede doser kan hæmning af PDE4B og en svagere hæmning af PDE4D forventes. PDE4 hydrolyserer og inaktiverer cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Nerandomilast har både anti-fibrotiske og immunmodulerende virkninger, da præferentiel PDE4B-hæmning øger intracellulære cAMP-niveauer og reducerer ekspressionen af profibrotiske vækstfaktorer og inflammatoriske cytokiner, som er forhøjet ved fibrotisk lungesygdom.

Farmakodynamisk virkning

Hjerte-elektrofysiologi

Ved enkeltdoser af nerandomilast op til 48 mg (2,2 gange den estimerede $C_{\max,ss}$ -eksponering ved den maksimalt anbefalede humane dosis) blev der ikke observeret klinisk signifikant forlængelse af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (FIBRONEER-IPF) evaluerede den kliniske virkning og sikkerhed af nerandomilast hos voksne patienter med IPF med eller uden baggrundsbehandling med nintedanib eller pirfenidon. Patienterne skulle have en forceret vitalkapacitet (FVC) større end eller lig med 45 % af forventet værdi og en diffusionskapacitet i lungerne for kulilte (DLCO) større end eller lig med 25 % af forventet normalværdi korrigeret for hæmoglobin (Hb). 1.177 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få nerandomilast 9 mg to gange dagligt, nerandomilast 18 mg to gange dagligt eller placebo to gange dagligt i mindst 52 uger. Randomisering blev stratificeret efter tilstedeværelsen af nintedanib eller pirfenidon *versus* fraværet af disse baggrundsbehandlinger ved *baseline*. Det primære endepunkt for studiet var den absolutte ændring fra *baseline* i FVC målt i ml ved uge 52 sammenlignet med placebo. Det vigtigste sekundære endepunkt var tiden til den første forekomst af en af komponenterne i det sammensatte endepunkt: første akutte IPF-eksacerbation, første hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af studiet. Patienterne blev fulgt i en median tid på 14,6 måneder ved tidspunktet for den primære analyse og i 17,0 måneder ved den afsluttende analyse af studiet.

Studiepopulationen bestod af 83 % mænd og 17 % kvinder med en gennemsnitsalder på 70 år (interval: 42 til 90 år). 31 % af patienterne var 75 år eller ældre. 68 % af studiepopulationen var hvide, 32 % var asiater og 0,5 % var sorte/afroamerikanere. Pulmonal hypertension blev rapporteret hos 3 % af patienterne ved *baseline*. 78 % af patienterne var i stabil behandling med nintedanib (46 %) eller med pirfenidon (32 %), og 22 % fik ikke nogen af disse behandlinger (15 % af patienterne var behandlingsnaive, og 8 % havde tidligere seponeret behandling med nintedanib eller pirfenidon). Det gennemsnitlige FVC var ved *baseline* 2.843 ml svarende til 78 % af forventet normalværdi. Patienter, der fik baggrundsbehandling med nintedanib eller pirfenidon, havde mere fremskreden sygdom ved *baseline* sammenlignet med patienter, der ikke fik baggrundsbehandling, hvilket blev afspejlet i en lavere gennemsnitlig forventet FVC % (77 % *versus* 82 %), en lavere gennemsnitlig forventet DLCO % (50 % *versus* 55 %), en længere gennemsnitlig tid siden første diagnose (3,7 år *versus* 2,8 år) og hyppigere brug af ilttilskud (23 % *versus* 16 %).

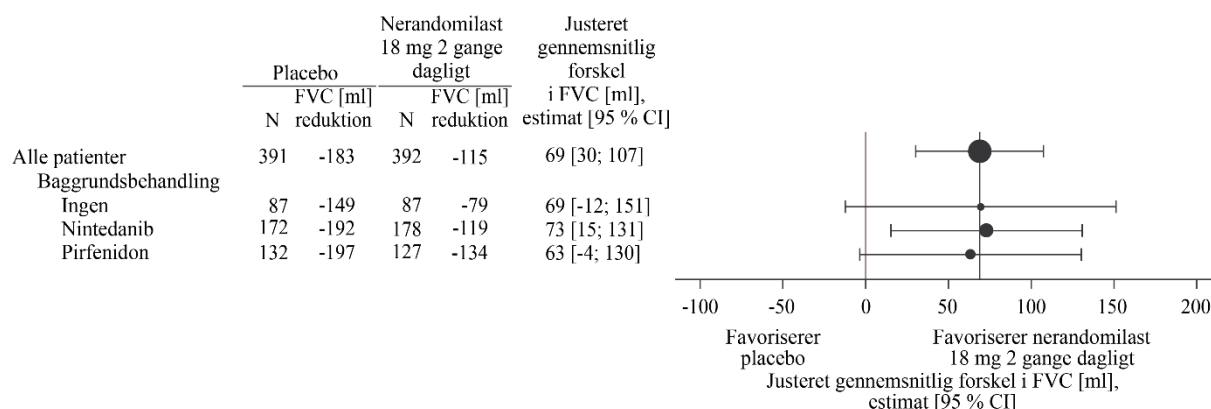
Ændring fra baseline i FVC

Overordnet var det primære endepunkt (absolut ændring fra *baseline* i FVC (i ml) ved uge 52) statistisk signifikant forbedret hos patienter, som fik nerandomilast, sammenlignet med patienter, der fik placebo. Den justerede gennemsnitlige reduktion hos patienter, der fik 18 mg eller 9 mg nerandomilast to gange dagligt, var henholdsvis -115 ml og -139 ml, mens der i placebogruppen blev observeret en justeret gennemsnitlig reduktion på -183 ml. Den tilsvarende behandlingsforskel sammenlignet med placebogruppen var 69 ml (95 % CI: 30; 107; p-værdi: 0,0005) og 45 ml (95 % CI: 6; 83; p-værdi: 0,0222).

Der blev observeret en lægemiddelinteraktion hos patienter, der fik pirfenidon som baggrundsbehandling af IPF (se pkt. 4.5). Hos disse patienter blev der ikke observeret nogen effekt af behandlingen, når de fik 9 mg nerandomilast to gange dagligt.

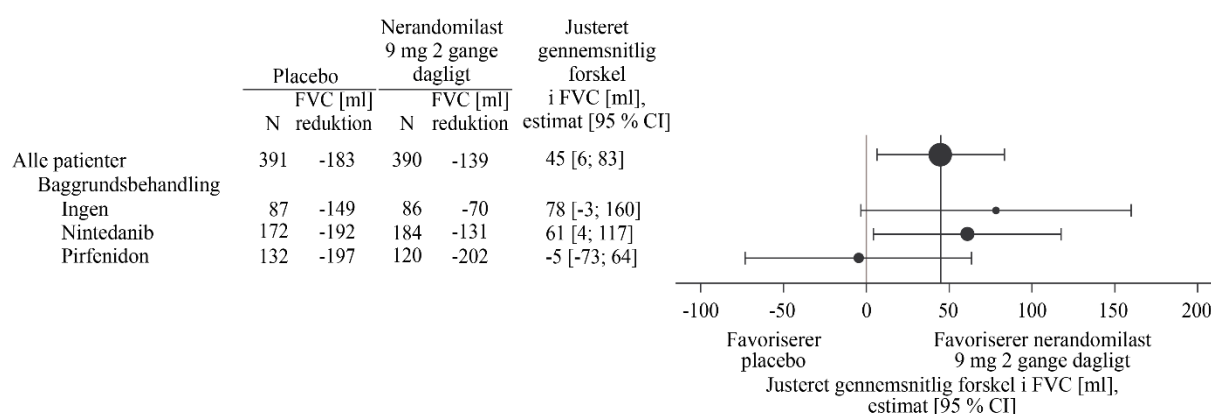
Resultater for det primære endepunkt i den samlede population og i henhold til baggrundsbehandling af IPF for doser af nerandomilast på 18 mg og 9 mg *versus* matchende placebo vises i henholdsvis figur 1 og figur 2.

Figur 1. Absolut ændring fra *baseline* i FVC (ml) ved uge 52 i FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo



For patienter, der døde før uge 52, blev den 10. percentilændring fra *baseline* tildelt.

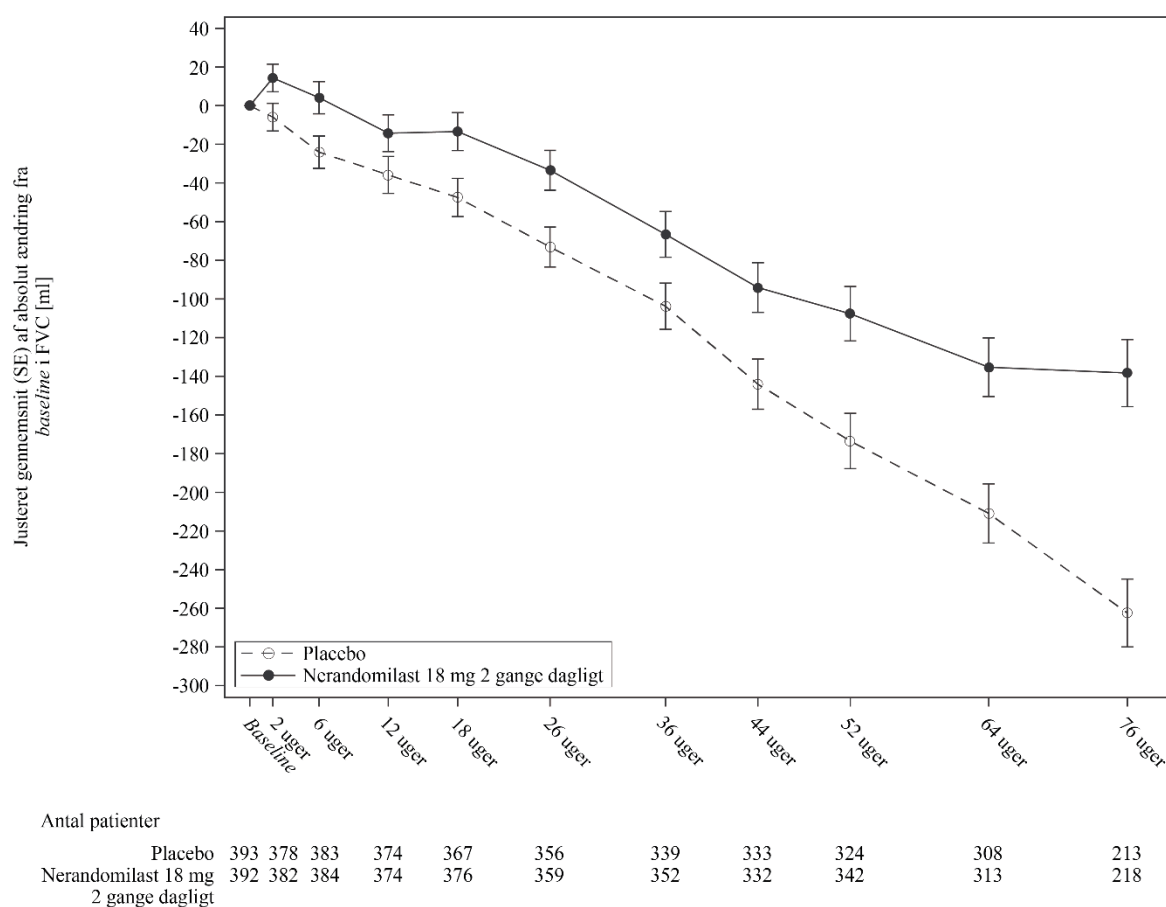
Figur 2. Absolut ændring fra *baseline* i FVC (ml) ved uge 52 i FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo



For patienter, der døde før uge 52, blev den 10. percentilændring fra *baseline* tildelt.

Figur 3 viser ændringen af FVC fra *baseline* hos patienter, der fik nerandomilast 18 mg to gange dagligt sammenlignet med tilsvarende placebo. Når den gennemsnitlige justerede FVC-ændring fra *baseline* blev kortlagt over tid, begyndte kurverne at adskille sig i uge 2, og adskillelsen blev opretholdt frem til uge 52 og længere. Denne virkning over tid blev konsekvent observeret på tværs af undergrupperne ved baggrundsbehandling af IPF.

Figur 3. Ændring fra *baseline* i FVC (ml) over tid i FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.

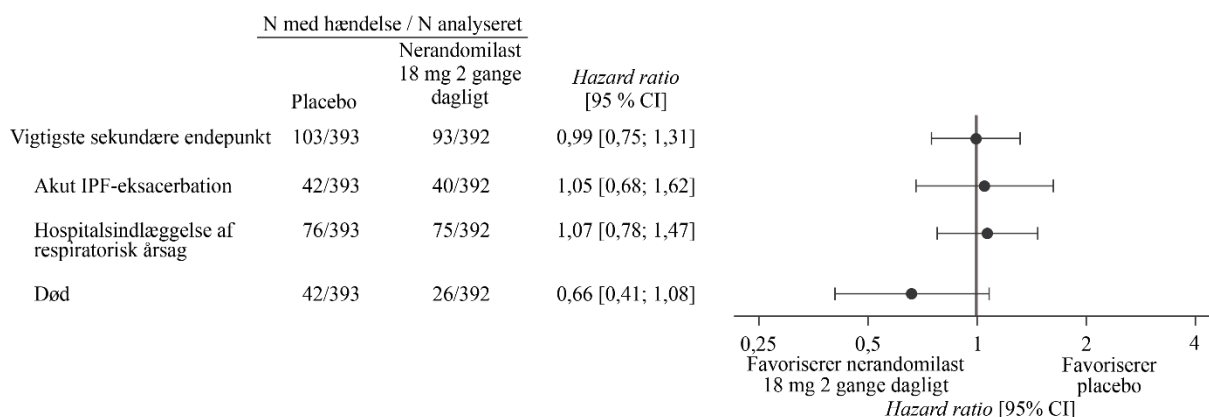


Tid til første akutte IPF-eksacerbation, første hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død

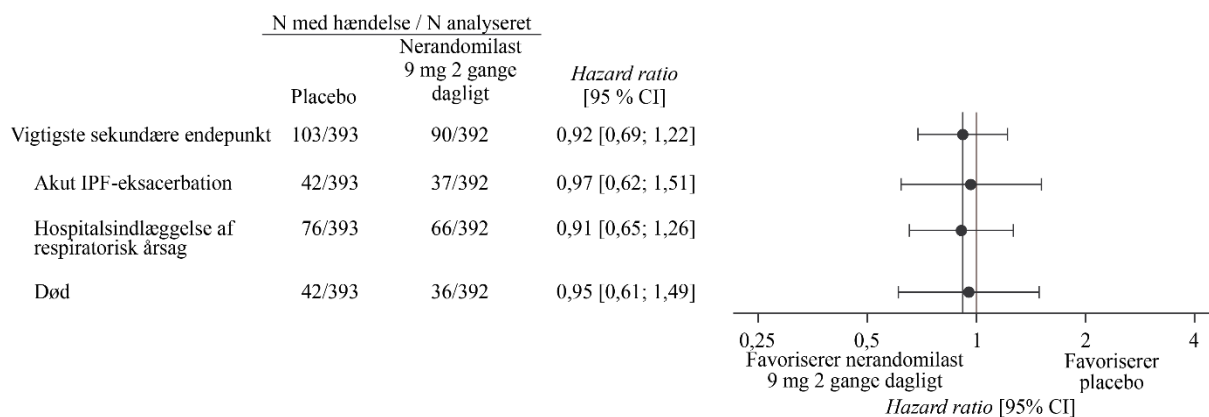
Det vigtigste sekundære sammensatte endepunkt var tiden til det første tilfælde af akut IPF-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af studiet. Akut IPF-eksacerbation blev defineret som akut forværring eller udvikling af dyspnø, typisk af under 1 måneds varighed, computertomografi med ny bilateral matglasfortætning (*ground-glass opacity*) og/eller konsolidering lagt oven på et baggrundsmønster i overensstemmelse med IPF samt forværring, der ikke fuldt ud kan forklares ved hjertesvigt eller væskeophobning. Hverken akutte IPF-eksacerbationer eller respiratoriske hospitalsindlæggelser blev vurderet. Samlet var der ingen statistisk signifikant behandlingsforskel for grupperne med nerandomilast 18 mg eller 9 mg sammenlignet med placebo for det vigtigste sekundære sammensatte endepunkt. På tidspunktet for den primære analyse forekom vigtige sekundære endepunktshændelser hos 85 patienter (22 %) i gruppen med 18 mg, hos 79 patienter (20 %) i gruppen med 9 mg og hos 80 patienter (20 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var *hazard ratio* (HR) for tid til første hændelse 1,17 (95 % CI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) for 18 mg og 1,03 (95 % CI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) for 9 mg.

Se figur 4 og figur 5 for resultater af nerandomilast 18 mg og 9 mg sammenlignet med placebo for vigtigste sekundære endepunkt og dets komponenter i løbet af FIBRONEER-IPF-studiet på tidspunktet for den afsluttende analyse af studiet.

Figur 4. Akut IPF-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Figur 5. Akut IPF-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.

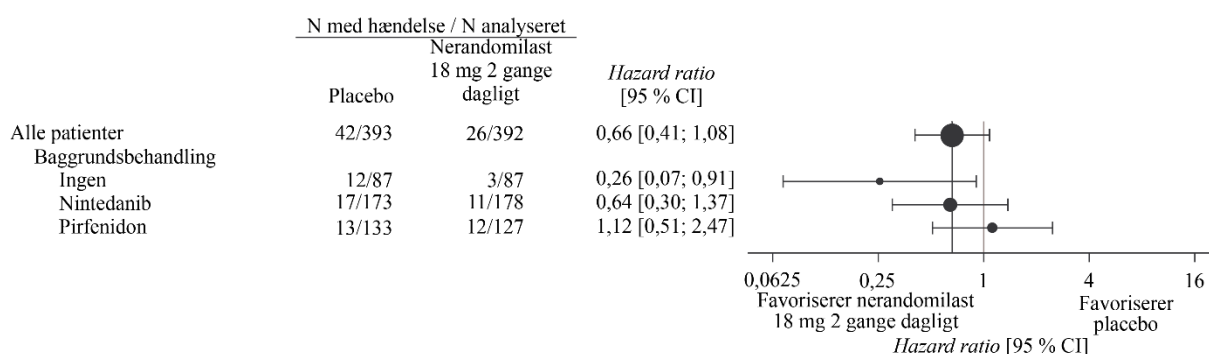


Resultaterne vises for den samlede population, der fik nerandomilast 9 mg to gange dagligt *versus* matchende placebo.

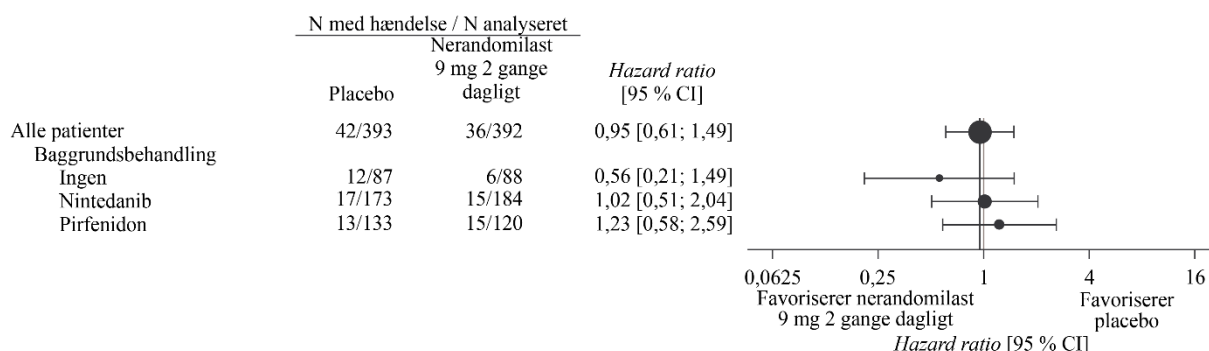
Ved den afsluttende analyse af studiet forekom der dødsfald hos 26 patienter (7 %) i 18 mg-gruppen, hos 36 patienter (9 %) i 9 mg-gruppen og hos 42 patienter (11 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var *hazard ratio* for tid til død 0,66 (95 % CI: 0,41; 1,08) for 18 mg og 0,95 (95 % CI: 0,61; 1,49) for 9 mg.

Figur 6 og figur 7 viser analyse af tid til død i løbet af hele studiet (afsluttende analyse af studiet) i dosisgrupperne med henholdsvis nerandomilast 18 mg og 9 mg *versus* matchende placebo for undergrupperne i henhold til baggrundsbehandling.

Figur 6. Tid til død i løbet af FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Figur 7. Tid til død i løbet af FIBRONEER-IPF-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Resultaterne vises for den samlede population, der fik nerandomilast 9 mg to gange dagligt *versus* matchende placebo.

Progressiv lungefibrose (PPF)

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (FIBRONEER-ILD) evaluerede den kliniske virkning og sikkerhed af nerandomilast hos voksne patienter med PPF. Patienter med PPF blev udvalgt, hvis de havde relevant fibrose (flere end 10 % fibrotiske kendetegn) på højopløsnings-computertomografi (HRCT) og viste kliniske tegn på progression (defineret som forceret vitalkapacitet (FVC)-reduktion, der var større end eller lig med 10 %, FVC-reduktion, der var større end eller lig med 5 % og under 10 % med forværring af respiratoriske symptomer eller billeddiagnostik, eller forværring af respiratoriske symptomer og forværret billeddiagnostik i alle 24 måneder før screening). Patienterne skulle have en FVC, der var større end eller lig med 45 % af forventet værdi, og en diffusionskapacitet i lungerne for kulilte (DLCO), der var større end eller lig med 25 % af forventet normalværdi korrigeret for hæmoglobin (Hb). Egnede patienter kunne enten være eller ikke være på stabil baggrundsbehandling med nintedanib. 1.178 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få nerandomilast 9 mg to gange dagligt, nerandomilast 18 mg to gange dagligt eller placebo to gange dagligt i mindst 52 uger. Randomiseringen blev stratificeret efter tilstedeværelse eller fravær af baggrundsbehandling med nintedanib og efter højopløsnings-computertomografi (HRCT)-mønster (almindelig interstitiel pneumoni (*usual interstitiel pneumonia*, UIP) eller UIP-lignende fibrotisk mønster *versus* andre fibrotiske mønstre) ved brug af central bedømmelse.

Det primære endepunkt for studiet var den absolutte ændring fra *baseline* i FVC i ml ved uge 52 sammenlignet med placebo. Det vigtigste sekundære endepunkt var tiden til den første forekomst af en af komponenterne i det sammensatte endepunkt: første akutte eksacerbation af interstitiel lungesygdom (ILS), første hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af studiet. Patienterne blev fulgt i en mediantid på 15,4 måneder ved tidspunktet for den primære analyse og i 17,2 måneder ved den afsluttende analyse af studiet.

Studiepopulationen bestod af 56 % mænd og 44 % kvinder med en gennemsnitsalder på 66 år (interval: 26 til 88 år). 20 % af patienterne var 75 år eller ældre. 58 % af studiepopulationen var hvide, 39 % var asiater og 1 % var sorte eller afroamerikanere. Der blev rapporteret pulmonal hypertension hos 5 % af patienterne ved *baseline*.

44 % af patienterne var i stabil behandling med nintedanib, og 56 % var ikke i behandling med nintedanib (44 % af patienterne var behandlingsnaive, og 12 % havde tidligere seponeret behandling med nintedanib). Ved *baseline* HRCT havde 71 % af patienterne UIP eller UIP-lignende fibrotisk mønster, og 29 % af patienterne havde andre fibrotiske mønstre. De underliggende kliniske ILS-diagnoser var autoimmune ILS'er (28 %), overfølsomhedspneumonitis (20 %), uklassificerbar idiopatisk interstitiel pneumoni (20 %), idiopatisk non-specifik interstitiel pneumoni (19 %) og andre ILS'er (14 %). Det gennemsnitlige FVC var ved *baseline* 2.353 ml og 70 % af forventet normalværdi. Patienter, der fik baggrundsbehandling med nintedanib, havde mere fremskreden sygdom ved *baseline*

sammenlignet med patienter, der ikke fik baggrundsbehandling, hvilket blev afspejlet i en lidt lavere gennemsnitlig forventet FVC % (69 % *versus* 71 %), en lavere gennemsnitlig forventet DLCO % (45 % *versus* 52 %), en lidt længere gennemsnitlig tid siden første diagnose af ILS (4,4 år *versus* 4,0 år) og hyppigere brug af ilttilskud (38 % *versus* 19 %).

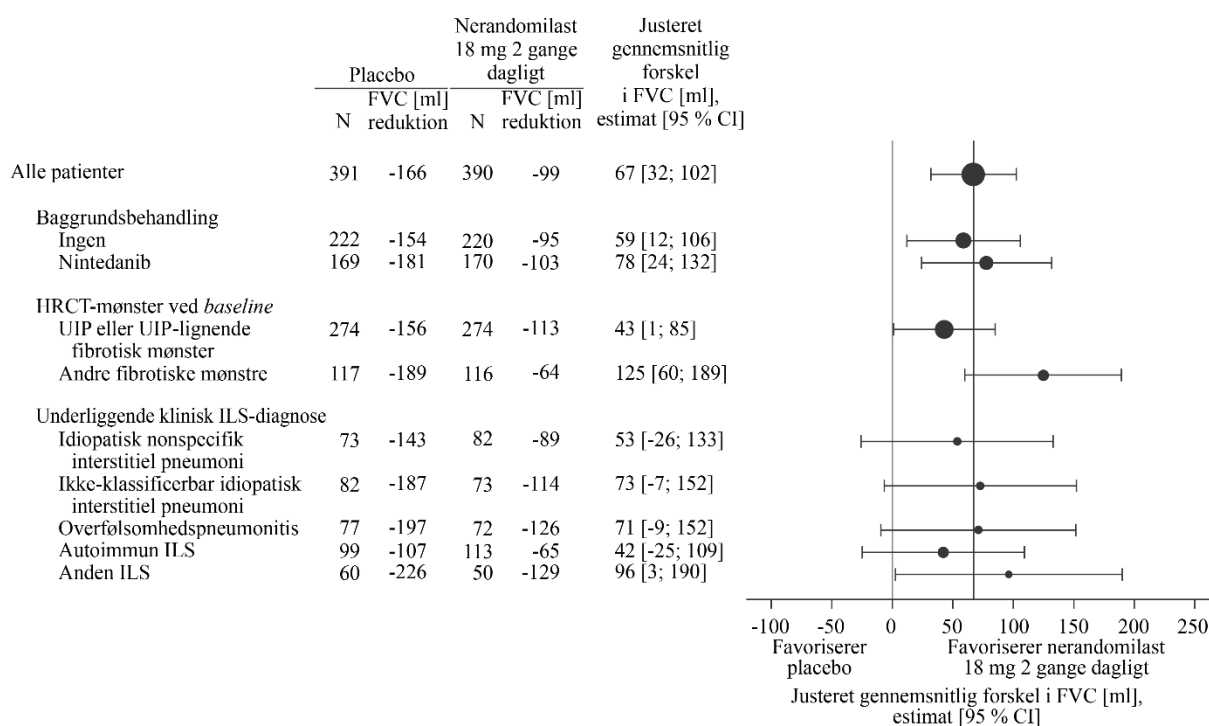
Ændring fra baseline i FVC

Overordnet var det primære endepunkt (absolut ændring fra *baseline* i FVC (i ml) ved uge 52) statistisk signifikant forbedret hos patienter, som fik nerandomilast, sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Den justerede gennemsnitlige reduktion hos patienter, der fik 18 mg eller 9 mg nerandomilast to gange dagligt, var henholdsvis -99 ml og -85 ml, mens der i placebogruppen blev observeret en justeret gennemsnitlig reduktion på -166 ml. Behandlingsforskellen sammenlignet med placebogruppen var henholdsvis 67 ml (95 % CI: 32; 102; p-værdi: 0,0002) og 81 ml (95 % CI: 46; 116; p-værdi: < 0,0001).

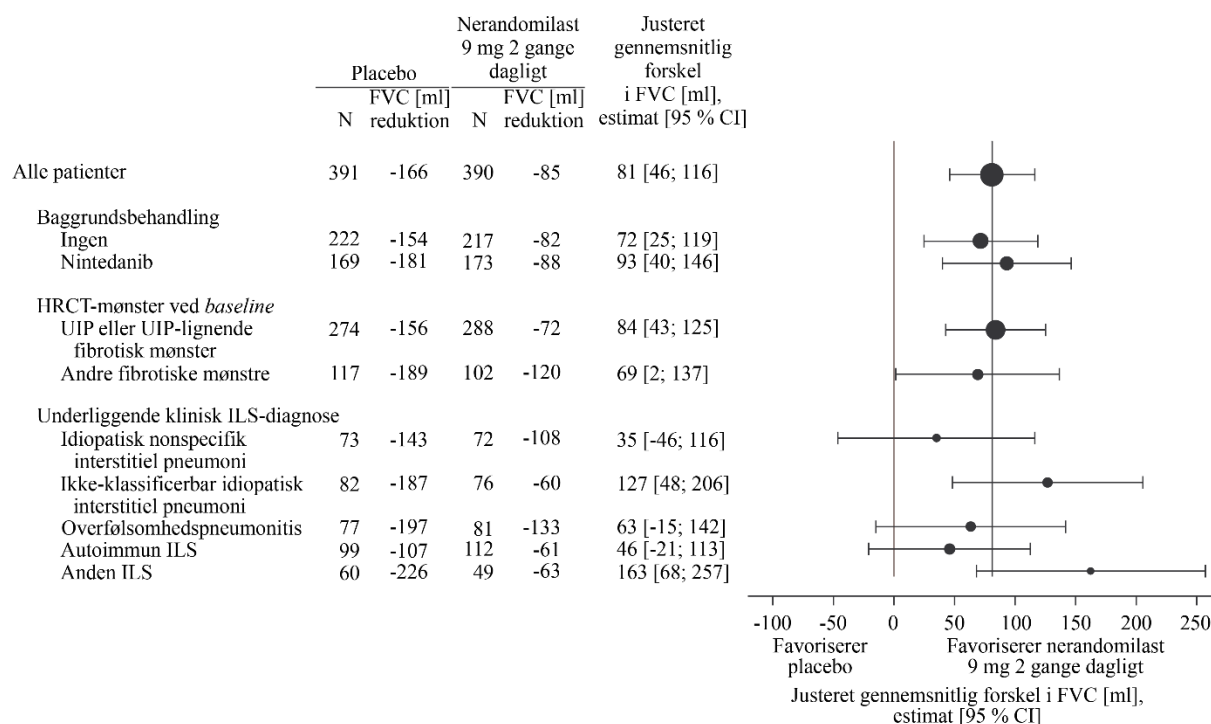
Den primære analyse var konsistent på tværs af de præspecificerede undergrupper ved tilstedeværelse eller fravær af baggrundsbehandling med nintedanib, HRCT-mønster og underliggende kliniske ILS-diagnoser. Se figur 8 og figur 9.

Figur 8. Absolut ændring fra *baseline* i FVC (ml) ved uge 52 i FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



For patienter, der døde før uge 52, blev den 10. percentilændring fra *baseline* tildelt.

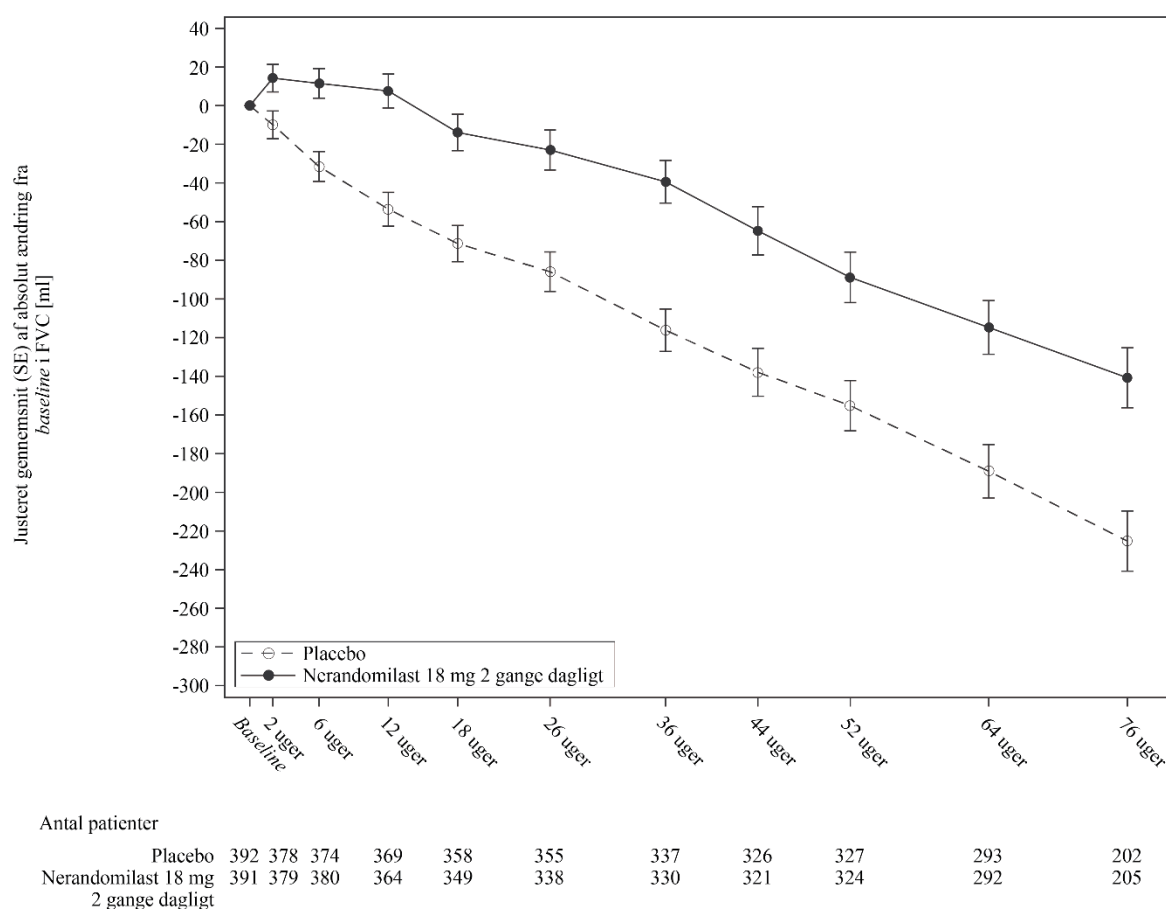
Figur 9. Absolut ændring fra *baseline* i FVC (ml) ved uge 52 i FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



For patienter, der døde før uge 52, blev den 10. percentilændring fra *baseline* tildelt.

Figur 10 viser ændringen af FVC fra *baseline* hos patienter, der fik nerandomilast 18 mg to gange dagligt sammenlignet med tilsvarende placebo. Når den gennemsnitlige justerede FVC-ændring fra *baseline* blev kortlagt over tid, begyndte kurverne at adskille sig i uge 2, og adskillelsen blev opretholdt frem til uge 52 og længere. Denne virkning over tid blev konsekvent observeret uanset baggrundsbehandling med nintedanib.

Figur 10. Ændring fra *baseline* i FVC (ml) over tid i FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



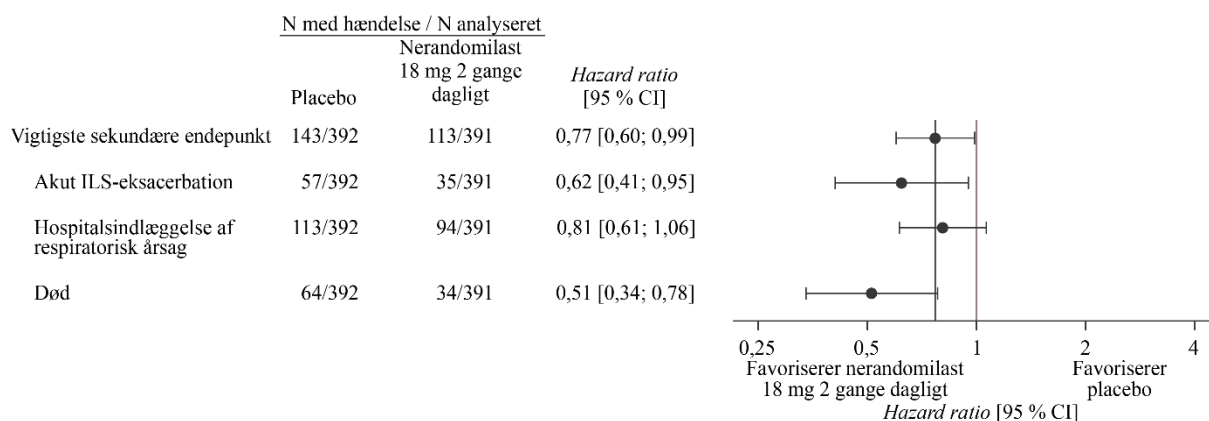
Tid til første akutte ILS-eksacerbation, første hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død

Det vigtigste sekundære sammensatte endepunkt var tiden til det første tilfælde af akut ILS-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af studiet. Akut ILS-eksacerbation blev defineret som akut forværring eller udvikling af dyspnø, typisk af under 1 måneds varighed, computertomografi med ny bilateral matglasfortætning (*ground-glass opacity*) og/eller konsolidering lagt oven på et baggrundsmønster i overensstemmelse med fibroserende ILS samt forværring, der ikke fuldt ud kan forklares ved hjertesvigt eller væskeophobning. Hverken akutte ILS-eksacerbationer eller respiratoriske hospitalsindlæggelser blev vurderet.

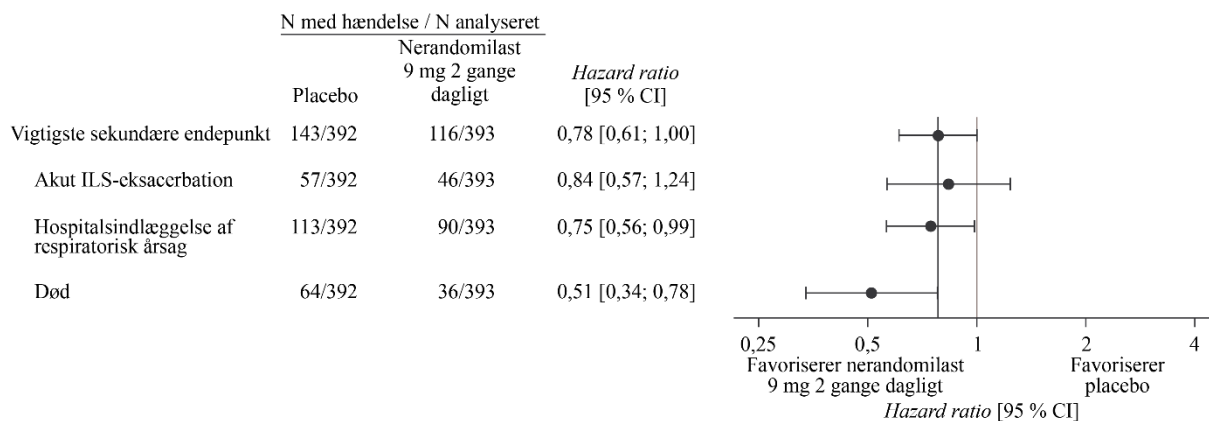
Risikoen for det vigtigste sekundære endepunkt var numerisk lavere for begge nerandomilast-dosisgrupper sammenlignet med placebo. På tidspunktet for den primære analyse forekom vigtige sekundære endepunkthændelser hos 95 patienter (24 %) i gruppen med 18 mg, hos 110 patienter (28 %) i gruppen med 9 mg og hos 122 patienter (31 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var *hazard ratio* for tid til første hændelse 0,77 (95 % CI: 0,59; 1,01; p-værdi: 0,0602) for 18 mg og 0,88 (95 % CI: 0,68; 1,14; p-værdi: 0,3398) for 9 mg.

Se figur 11 og figur 12 for resultater af nerandomilast 18 mg og 9 mg *versus* placebo for det vigtigste sekundære endepunkt og dets komponenter i løbet af FIBRONEER-ILD-studiet ved den afsluttende analyse af studiet.

Figur 11. Akut ILS-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Figur 12. Akut ILS-eksacerbation, hospitalsindlæggelse af respiratorisk årsag eller død i løbet af FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.

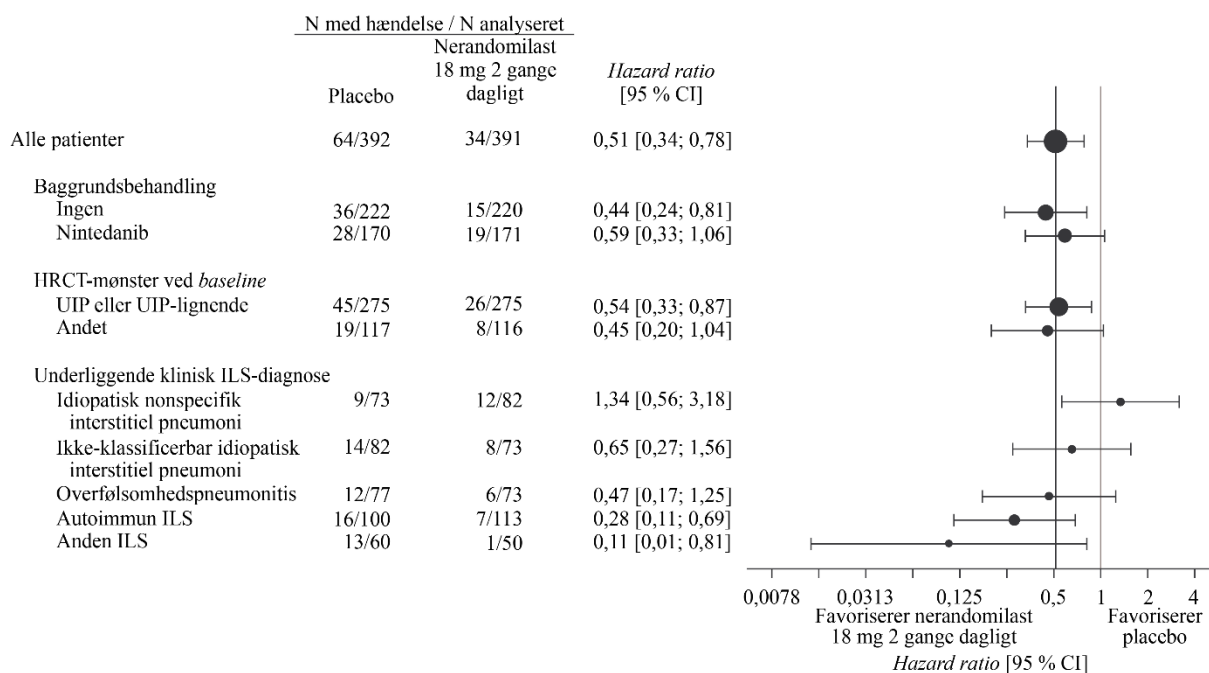


Resultaterne fra det vigtigste sekundære endepunkt var generelt konsistente uanset baggrundsbehandling med nintedanib eller HRCT-mønster.

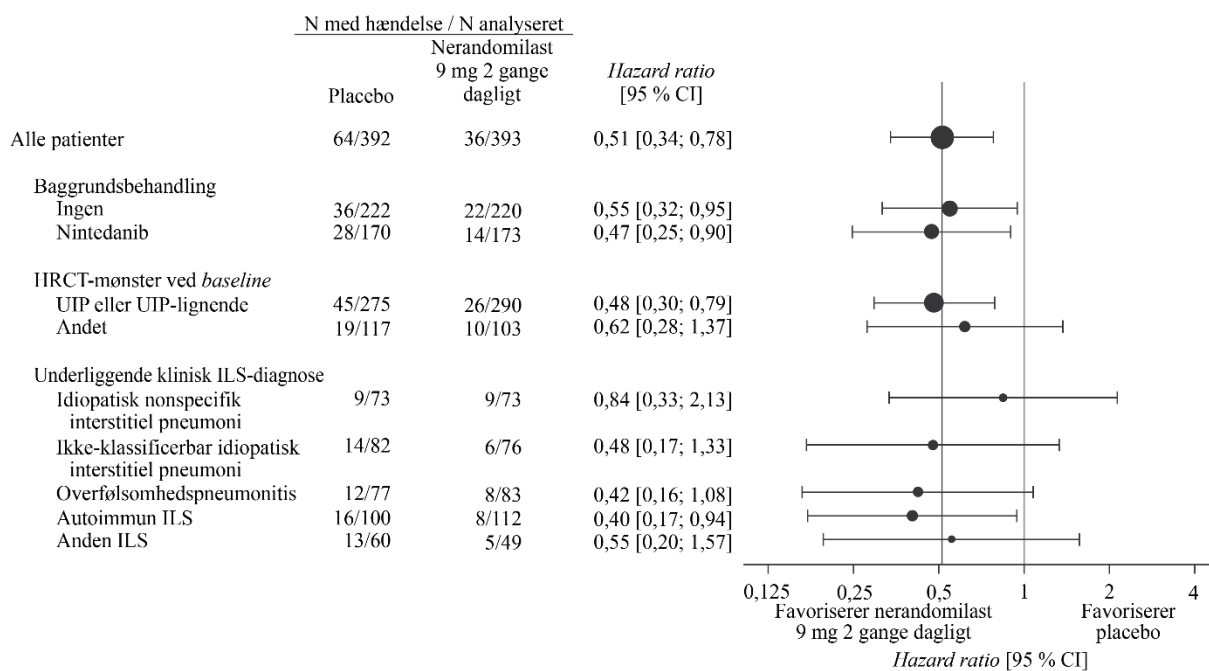
Ved den afsluttende analyse af studiet forekom der dødsfald hos 34 patienter (9 %) i gruppen med 18 mg, hos 36 patienter (9 %) i gruppen med 9 mg og hos 64 patienter (16 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var *hazard ratio* for tid til død 0,51 (95 % CI: 0,34; 0,78) for 18 mg og 0,51 (95 % CI: 0,34; 0,78) for 9 mg.

Figur 13 og figur 14 viser analyse af tid til død i løbet af hele studiet (afsluttende analyse af studiet) i grupperne med henholdsvis nerandomilast 18 mg og 9 mg *versus* matchende placebo for undergrupperne i henhold til baggrundsbehandling og HRCT-mønster, samt i henhold til underliggende klinisk diagnose af ILS.

Figur 13. Tid til død i løbet af FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 18 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Figur 14. Tid til død i løbet af FIBRONEER-ILD-studiet hos patienter, der fik 9 mg nerandomilast sammenlignet med placebo.



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Jascayd i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved fibroserende interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nerandomilasts farmakokinetik er blevet karakteriseret hos raske frivillige, patienter med IPF og patienter med PPF. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken af nerandomilasts i disse populationer.

Absorption

Nerandomilast opnåede maksimale plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) ved en mediantid ($T_{\max}$) på 1,00-1,25 timer (interval fra 0,5-4 timer) efter oral administration af doser på 9 mg og 18 mg. Den absolutte orale biotilgængelighed af nerandomilast var 73 % (90 % CI: 67-79 %).

Administration af 18 mg nerandomilast sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold ændrede ikke eksponeringen for nerandomilast i klinisk relevant omfang (AUC steg med ca. 15 %, mens $C_{\max}$ faldt med ca. 14 %).

Fordeling

Efter en enkelt intravenøs administration af nerandomilast var det geometrisk gennemsnitlige fordelingsvolumen, V_{ss} , ca. 94 liter (gCV 32,0 %). Nerandomilast var *in vitro* et substrat for transporterproteinet P-gp men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2.

Nerandomilasts plasmaproteinbinding *in vitro* hos mennesker var 77 % uden koncentrationsafhængighed.

Hos raske frivillige blev nerandomilast fortrinsvis fordelt i plasma med et blod-til-plasma-forhold på 0,6-0,8.

Biotransformation

Nerandomilast metaboliseres primært ved oxidation af CYP3A og glukuronidering af flere uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferase-enzymmer.

Efter en enkelt oral administration var nerandomilast den primære komponent i kredsløbet og udgjorde ca. 50 % af radioaktiviteten i kredsløbet.

Efter gentagne orale administrationer af 12 mg nerandomilast to gange dagligt var den eneste større metabolit, der blev identificeret i plasma ved *steady-state*, den oxidative metabolit BI 764333/M480(4). Denne farmakologisk inaktive metabolit udgjorde 12 % af det samlede plasmamateriale ved *steady-state* og bestod af både moderstoffet og alle dets metabolitter.

Nerandomilast har et chiralt svovlatom, og Jascayd indeholder overvejende chiralt ren nerandomilast (R-enantiomer). Efter oral administration af nerandomilast forekommer chiral inversion fra R-enantiomer til S-enantiomer via metabolisme. S-enantiomeren blev identificeret som en mindre metabolit af nerandomilast (3 % af den samlede radioaktivitet i kredsløbet) og er farmakologisk inaktiv. Den farmakologisk aktive R-enantiomer forblev den dominerende enantiomer i kredsløbet.

Elimination

Efter gentagne orale doser på 18 mg nerandomilast to gange dagligt var den terminale halveringstid ca. 10 til 17 timer, og den geometrisk gennemsnitlige tilsyneladende plasmaclearance ved *steady-state* var 274 ml/min med interindividuel variabilitet (gCV%) på 23,6 %. Efter oral administration af en enkelt dosis på 18 mg radioaktivt mærket nerandomilast blev ca. 95 % af dosis genfundet inden for 9 dage efter dosering, hvoraf 58 % blev genfundet i fæces (13 % uændret) og 36 % i urin (12 % uændret).

Linearitet/non-linearitet

Nerandomilast udviste dosisproportional farmakokinetik efter oral administration af både enkeltdoser (0,06 til 48 mg) og gentagne doser (1 til 18 mg to gange dagligt).

Efter oral administration af 18 mg nerandomilast to gange dagligt blev *steady-state* opnået inden for 4 dage med et akkumulationsforhold på op til 1,38 baseret på AUC og $C_{\max}$.

Farmakokinetik hos specifikke populationer

Alder, køn, etnicitet, nedsat nyre- eller leverfunktion

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for nerandomilast baseret på alder (18-90 år), køn, etnicitet (latinamerikansk eller ikke latinamerikansk), let, moderat og svært nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 15$ og < 90 ml/min baseret på CKD-EPI-formlen) eller let (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsat leverfunktion. Personer med terminal nyresygdom og personer med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) er ikke blevet undersøgt.

Race

Asiatiske patienter har op til 47 % højere dalkoncentration af nerandomilast sammenlignet med hvide patienter. Denne virkning forventes ikke at have klinisk betydning.

Legemsvægt

En populationfarmakokinetisk analyse indikerede højere eksponering for nerandomilast hos patienter med lavere legemsvægt og lavere eksponering hos patienter med højere legemsvægt. Legemsvægtens indvirkning på plasmakoncentrationer af nerandomilast forventes ikke at have klinisk betydning.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Stigninger i dalkoncentrationer af nerandomilast ved *steady state* var forbundet med bedre virkning hos patienter med IPF og PPF vist ved en mindre reduktion i absolut forceret vitalkapacitet (FVC) fra *baseline* over 52 uger.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Der er ikke evidens for fototoksisk potentiale.

Der er udført toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter, minigrise og aber. Vaskulopati (inflammation, blødning og nekrose af blodkar) var det primære fund observeret hos rotter og minigrise. Der blev ikke observeret vaskulære bivirkninger hos aber, der fik op til 30 mg/kg/dag (10 gange den humane eksponering baseret på AUC ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker (*maximum recommended human dose*, MRHD) (se pkt. 4.2)). Vaskulære bivirkninger observeret hos rotter og minigrise påvirkede forskellige væv (dvs. mesenterium og mave-tarm-kanalen hos rotter, hjerte og lunger hos minigrise). I langtidsstudier blev der ikke observeret uønskede vaskulære ændringer hos rotter ved 2 mg/kg/dag, og vaskulære ændringer blev observeret hos én minigris ved 3 mg/kg/dag (begge svarende til human eksponering, baseret på AUC ved MRHD). Eksponeringsmarginen hos aber, som anses for at være den mest relevante art for mennesker, tyder på, at primater er mindre følsomme over for vaskulære virkninger end andre arter.

I toksikologistudier med aber ved eksponeringer, der var højere end 10 gange eksponeringen hos mennesker baseret på AUC ved MRHD, blev der observeret opkastning og hjertefund (fokal degeneration eller nekrose uden vaskulære ændringer).

Reproduktions- og udviklingstoksikologi

Fertilitet og tidlig embryonal udvikling

I et fertilitetsstudie med hanrotter viste administration af nerandomilast ved en dosis på 6 mg/kg/dag (ca. 4 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD) ingen virkning på parring, fertilitet eller sædindeks.

Hos hunrotter blev der observeret nedsat indeks for parring og fertilitet ved den højeste testede dosis på 9 mg/kg/dag (ca. 9 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD), og dette var relateret til generel toksicitet. Der blev ikke observeret sådanne virkninger ved dosisniveauet uden bivirkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) på 6 mg/kg/dag (ca. 4 gange den humane eksponering ved MRHD). I studierne af fertilitet og tidlig fosterudvikling samt embryoføtal udvikling blev der observeret en stigning i tidlige resorptioner hos rotter ved doser $\geq$ 6 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret sådanne virkninger ved NOAEL-dosis på 3 mg/kg/dag (ca. 3 gange den humane eksponering ved MRHD).

Kønsmodne hunnaber, der fik nerandomilast i 39 uger, udviste sporadisk forlængelse af menstruationscyklus ved dosisniveauer på 10 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag (ca. 3 eller 10 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD). Menstruationscyklusserne blev ikke påvirket hos aber ved 3 mg/kg/dag (svarende til human eksponering baseret på AUC ved MRHD). Der blev ikke observeret ændringer i østruscyklus hos rotter.

Embryoføtal udvikling

Efter administration af radioaktivt mærket nerandomilast til drægtige rotter blev radioaktivitet påvist i placenta, embryoføtalt blod og væv, hvilket tyder på overførsel over placentabarrieren.

Studier af embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner viste ingen teratogenicitet, ingen skeletvariationer og ingen føtotoksicitet op til de højeste testede dosisniveauer på 9 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag, svarende til henholdsvis 7 og 4 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD. Der blev observeret embryoføtal dødelighed på grund af postimplantationstab relateret til en stigning i tidlige resorptioner hos rotter ved en dosis på 6 mg/kg/dag (5 gange human eksponering baseret på AUC ved MRHD) administreret fra drægtighedsdag 6 til 17. Der blev ikke observeret embryoføtal dødelighed hos rotter og kaniner ved NOAEL-dosis på henholdsvis 3 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag (ca. 3 og 4 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD).

Præ- og postnatal udvikling

I et dosisbestemmende præ- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter resulterede en dosis på 6 mg/kg/dag til moderdyret (ca. 5 til 6 gange den humane eksponering ved MRHD) fra drægtighedsdag 6 til laktationsdag 6 i en lavere vægt af afkommet. I det pivotale præ- og postnatale udviklingsstudie havde nerandomilast administreret til drægtige hunrotter fra drægtighedsdag 6 til laktationsdag 20 ingen bivirkninger på moderdyrets ydeevne eller toksicitet eller på F1-generationens (afkommets) udvikling, adfærd og reproduktionsevne op til den højeste testede dosis på 3 mg/kg/dag (ca. 2 gange den humane eksponering baseret på AUC ved MRHD). I dette studie var nerandomilast til stede i plasma hos rotteafkommet under laktationsperioden.

I et enkelt dosis-studie af mælkesekretion hos diegivende rotter, som fik radioaktivt mærket nerandomilast oralt, blev der observeret lignende koncentrationer af total radioaktivitet i mælk og plasma hos diegivende hunner, hvor den maksimale radioaktive koncentration blev observeret 1 time efter dosis, som var signifikant reduceret 24 timer efter dosis. Koncentrationen af total radioaktivitet i mælken hos dyr forudsiger ikke nødvendigvis koncentrationen af det aktive stof i human mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

9 mg fillovertrukne tabletter

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Hypromellose 2910
Talcum
Mannitol
Macrogol 8000
Jernoxid, gul (E172)

18 mg fillovertrukne tabletter

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Hypromellose 2910
Talcum
Mannitol
Macrogol 8000
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede enkelt-dosisblister af PVC/aluminium.
Pakningsstørrelser på 10 × 1, 30 × 1 eller 60 × 1 fillovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret lukning.
Pakningsstørrelser på 60 eller 180 fillovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse [og anden håndtering]

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jascayd 9 mg filmovertukne tabletter

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 filmovertukne tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 9 mg filmovertrukne tabletter
nerandomilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 9 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

10 × 1 filmovertrukne tabletter

30 × 1 filmovertrukne tabletter

60 × 1 filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter

180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/004 60 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/005 180 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jascayd 9 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFORERET BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 9 mg tabletter
nerandomilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 9 mg filmovertrukne tabletter
nerandomilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 9 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2040/004 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2040/005 180 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 18 mg filmovertukne tabletter
nerandomilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 18 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
10 × 1 filmovertukne tabletter
30 × 1 filmovertukne tabletter
60 × 1 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
180 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/009 60 filmovertukne tabletter
EU/1/26/2040/010 180 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jascayd 18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFORERET BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 18 mg tabletter
nerandomilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 18 mg filmovertrukne tabletter
nerandomilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 18 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2040/009 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2040/010 180 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jascayd 9 mg filmoovertrukne tabletter Jascayd 18 mg filmoovertrukne tabletter nerandomilast

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jascayd
3. Sådan skal du tage Jascayd
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Jascayd indeholder det aktive stof nerandomilast.

Det er et lægemiddel, der kaldes en fosfodiesterase-4B-hæmmer, som hjælper med at regulere immunsystemets aktivitet og reducere ardannelse i væv.

Jascayd anvendes:

- til at behandle idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.
- til at behandle progressiv lungefibrose (PPF) hos voksne.

IPF og PPF er lungesygdomme, hvor vævet i lungerne bliver fortykket, stift og arret med tiden. Ardannelsen gør det vanskeligt for ilt at passere fra lungerne ind i blodbanen, hvilket gør det svært at trække vejret dybt. Jascayd hjælper med at reducere yderligere ardannelse og stivhed i lungerne, hvilket gør det lettere for dig at trække vejret.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jascayd

Tag ikke Jascayd

- hvis du er allergisk over for nerandomilast eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jascayd (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Jascayd:

- hvis du tager nintedanib eller pirfenidon, da dette kan øge risikoen for visse bivirkninger,
- hvis du har mave- eller tarmproblemer,
- hvis du har, eller tidligere har haft, mave- eller tarmproblemer under indtagelse af nintedanib eller pirfenidon,
- hvis du har psykiske problemer.

Kontakt lægen, mens du tager Jascayd:

- hvis du får diarré, får kvalme eller mister appetitten,
- hvis du taber dig uden at ville det.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn eller unge, da det ikke vides, om lægemidlet er sikkert og effektivt hos denne befolkningsgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Jascayd

Jascayd kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker, og andre lægemidler kan påvirke, hvordan Jascayd virker.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Dette er især vigtigt, hvis du tager pirfenidon (et andet lægemiddel til behandling af IPF), da det kan nedsætte virkningen af Jascayd.

Derudover skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler, da de kan nedsætte virkningen af Jascayd:

- carbamazepin: et lægemiddel til behandling af epilepsi og visse former for nervesmerter,
- prikbladet perikon: et naturlægemiddel, der anvendes til lindring af lette depressive tilstande, symptomer i forbindelse med overgangsalderen samt visse humørrelaterede tilstande som f.eks. angst,
- rifampicin: et antibiotikum til behandling af tuberkulose og andre bakterieinfektioner,
- phenytoin: et lægemiddel til behandling af epilepsi,
- bosentan: et lægemiddel til behandling af pulmonal arterial hypertension (forhøjet blodtryk i lungearterierne),
- metamazol: et lægemiddel til at lindre smerter og nedsætte feber.

Fortæl det også til lægen, hvis du tager nogle af de lægemidler, som er angivet nedenfor. Lægen kan nedsætte din dosis af Jascayd, hvis du tager nogle af disse, da de kan øge niveauet af Jascayd i blodet.

- clarithromycin: et antibiotikum til behandling af bakterieinfektioner,
- itraconazol: et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner,
- ritonavir: et lægemiddel til behandling af COVID-19 og hiv-infektioner.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel kan medføre tab af graviditet (spontan abort). Du skal bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Jascayd. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks

fortælle det til lægen. Du og din læge vil sammen vurdere, om fordelene ved behandlingen opvejer risikoen for dit barn.

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Jascayd.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Jascayd indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Jascayd indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Jascayd

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil fortælle dig hvor meget Jascayd, du skal tage, og hvornår du skal tage det.

Den anbefalede dosis er 1 tablet Jascayd 18 mg to gange dagligt. Tag tabletterne med ca. 12 timers mellemrum.

Lægen kan beslutte, at du skal nedsætte din dosis af Jascayd til 9 mg to gange dagligt, afhængigt af:

- hvor godt du tåler Jascayd,
- andre lægemidler, du tager.

Sådan tages dette lægemiddel

- Slug tabletterne hele sammen med vand.
- Du kan tage tabletten sammen med eller uden mad.

Hvis du ikke kan sluge Jascayd-tabletterne hele:

- Fyld et glas med ca. 100 ml stuetempereret ikke-kulsyreholdigt vand (uden brus). Brug ikke andre væsker.
- Læg tabletten i vandet uden at knuse den.
- Rør jævnlige i ca. 15-20 minutter, indtil tabletten er nedbrudt til meget små stykker (den vil ikke opløses helt).
- Drik blandingen af Jascayd og vand inden for 2 timer efter, den er lavet.
- Hvis du ikke drikker blandingen med det samme, skal du røre i den igen før indtagelse.
- Fyld glasset med yderligere ca. 100 ml vand og drik det. Dette sikrer, at du får den ønskede dosis.

Hvis du har taget for meget Jascayd

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Jascayd

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage din næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt. Tag **ikke** den glemte dosis. Tag **ikke** mere end 2 tabletter med 18 mg Jascayd på 1 dag.

Hvis du holder op med at tage Jascayd

Du skal fortsætte med at tage Jascayd, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe behandlingen. Du må ikke holde op med at tage Jascayd uden først at kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger.

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit,
- kvalme,
- rygsmerter;
- vægttab.

Progressiv lungefibrose (PPF)

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit,
- kvalme,
- rygsmerter;
- vægttab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på blisteren eller beholderen og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jascayd indeholder:

Jascayd 9 mg tabletter

- Aktivt stof: nerandomilast. Hver tablet indeholder 9 mg nerandomilast.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - lactosemonohydrat,
 - mikrokrySTALLinsk cellulose,
 - hydroxypropylcellulose,
 - croscarmellosenatrium,
 - magnesiumstearat,
 - hypromellose 2910,
 - talcum,
 - mannitol,
 - macrogol 8000,
 - jernoxid, gul (E172).

Jascayd 18 mg tabletter

- Aktivt stof: nerandomilast. Hver tablet indeholder 18 mg nerandomilast.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - lactosemonohydrat,
 - mikrokrySTALLinsk cellulose,
 - hydroxypropylcellulose,
 - croscarmellosenatrium,
 - magnesiumstearat,
 - hypromellose 2910,
 - talcum,
 - mannitol,
 - macrogol 8000,
 - jernoxid, rød (E172),
 - jernoxid, sort (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Jascayd 9 mg filmovertukne tabletter er lysegule, ovale og bikonvekse. De er præget med "F9" på den ene side og Boehringer Ingelheim-logo på den anden side. Tabletterne er 9,5 mm lange og 4,6 mm brede.

Jascayd 18 mg filmovertukne tabletter er lyserøde, ovale og bikonvekse. De er præget med "F18" på den ene side og Boehringer Ingelheim-logo på den anden side. Tabletterne er 12 mm lange og 5,9 mm brede.

Jascayd-tabletterne fås i:

- Perforerede enkelt dosisblister af PVC/aluminium.

- Pakningsstørrelserne er 10×1 , 30×1 eller 60×1 filmovertrukne tabletter.
HDPE-beholder med børnesikret lukning.
Pakningsstørrelserne er 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 Bucureşti
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.