

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película
Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 9 mg de nerandomilast.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 81,1 mg de lactosa (como monohidrato).

Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 18 mg de nerandomilast.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 162,2 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color amarillo claro, ovalado y biconvexo, grabado con “F9” en una cara y con el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 9,5 mm; anchura del comprimido: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo claro, ovalado y biconvexo, grabado con “F18” en una cara y con el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 12 mm; anchura del comprimido: 5,9 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jascayd está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Jascayd está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis pulmonar progresiva (FPP).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de las enfermedades para las que está aprobado Jascayd.

Posología

La dosis recomendada es 18 mg dos veces al día, administrada aproximadamente con 12 horas de diferencia.

En función de la tolerabilidad individual del paciente frente a las reacciones adversas de diarrea o de disminución del peso (ver las secciones 4.4 y 4.8), y en función del beneficio previsto del tratamiento con nerandomilast (ver sección 5.1), la dosis se puede reducir a 9 mg dos veces al día (excepto en pacientes que usen de manera concomitante, pirfenidona o inductores potentes o moderados del citocromo P450 3A [CYP3A], ver sección 4.5). Una vez que la reacción adversa se haya resuelto o se haya controlado adecuadamente, se puede reanudar el tratamiento a la dosis recomendada de 18 mg dos veces al día.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A

Si se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, se debe reducir la dosis a 9 mg dos veces al día (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A

Si se administra de forma concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A, la dosis recomendada es 18 mg dos veces al día y no se debe reducir a 9 mg dos veces al día (ver sección 4.5).

Uso concomitante con pirfenidona

El uso concomitante con pirfenidona redujo la exposición a nerandomilast en aproximadamente el 50 % (ver sección 4.5). En pacientes tratados concomitantemente con pirfenidona, la dosis recomendada es 18 mg dos veces al día y no se debe reducir a 9 mg dos veces al día.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe tomar la siguiente dosis en la hora programada. El paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis máxima recomendada de 18 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe ≥ 15 y < 90 ml/min, basada en la fórmula CKD-EPI) (ver sección 5.2).

No se recomienda el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal terminal (TFGe < 15 ml/min). No se ha investigado la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de nerandomilast en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) (ver sección 5.2).

No se recomienda el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No se ha investigado la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de nerandomilast en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Jascayd se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Jascayd se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Forma de administración alternativa

Para los pacientes que tengan dificultad para tragar el comprimido entero, se puede dispersar un comprimido en un vaso con aproximadamente 100 ml de agua potable sin gas a temperatura ambiente. No se debe usar ningún otro líquido. Se debe introducir el comprimido en el agua sin tritularlo y remover de forma regular durante aproximadamente 15-20 min hasta que el comprimido se disperse en fragmentos muy pequeños (el comprimido no se disolverá completamente). La dispersión resultante se debe beber en las 2 horas siguientes a la mezcla. Si la dispersión no se bebe inmediatamente, los pacientes la deben remover de nuevo antes de beberla. El vaso se debe aclarar con aproximadamente 100 ml de agua, que también se debe beber para asegurar que se administra la dosis completa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diarrea, náuseas y disminución del apetito

En ensayos clínicos, la diarrea, las náuseas y la disminución del apetito fueron reacciones adversas notificadas frecuentemente (ver sección 4.8), especialmente en pacientes que recibieron nerandomilast en combinación con nintedanib o pirfenidona. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se debe vigilar a los pacientes y se deben tratar las reacciones adversas con tratamientos sintomáticos adecuados tales como hidratación y antidiarreicos o antieméticos, según proceda. La reducción del tratamiento de base con nintedanib o pirfenidona se debe realizar conforme a las recomendaciones indicadas en la ficha técnica correspondiente. Se recomienda precaución en pacientes debilitados, que tengan síntomas gastrointestinales o que hayan experimentado previamente reacciones adversas gastrointestinales significativas con nintedanib o pirfenidona. En pacientes que presenten diarrea grave o persistente, náuseas o disminución del apetito que no respondan al tratamiento sintomático, a la reducción de la dosis (ver sección 4.2) o a la interrupción temporal del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con nerandomilast.

Disminución del peso

El tratamiento con nerandomilast se ha asociado a pérdida de peso dependiente de la dosis, especialmente con el uso concomitante de nintedanib. Se debe vigilar periódicamente el peso corporal durante el tratamiento. Si la pérdida de peso, sin causa aparente, se hace progresiva o clínicamente

preocupante, se debe reevaluar el tratamiento y considerar la posibilidad de reducir la dosis o de suspender el tratamiento. Nerandomilast se debe administrar con precaución en pacientes con bajo peso o en aquellos con afecciones en las que una pérdida de peso adicional puede ser médicamente indeseable (ver sección 4.8).

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos pueden ser una comorbilidad frecuente en pacientes con FPI y FPP. Se han notificado acontecimientos psiquiátricos, incluidos casos muy raros de ideación y comportamiento suicidas, en estudios clínicos de nerandomilast en todos los grupos de tratamiento. Se recomienda una vigilancia rutinaria de los trastornos psiquiátricos.

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Según una evaluación *in vitro*, nerandomilast es metabolizado principalmente por el CYP3A y es un sustrato de la glicoproteína P (gpP).

Efectos de otros productos en nerandomilast

Inhibidores potentes del CYP3A

Impacto clínico:	Cuando se administró una dosis única de 6 mg de nerandomilast de forma concomitante con dosis múltiples de itraconazol (inhibidor potente doble del CYP3A y de la gpP) en voluntarios sanos, la exposición a nerandomilast aumentó en 2,2 veces para el AUC y en 1,3 veces para la C_{max} .
Intervención:	Si se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, se debe reducir la dosis a 9 mg dos veces al día (ver sección 4.2).
Ejemplos:	Claritromicina, itraconazol, ritonavir.

Inductores potentes o moderados del CYP3A

Impacto clínico:	Cuando se administró una dosis única de 18 mg de nerandomilast junto con dosis múltiples de carbamazepina (inductor potente del CYP3A) en voluntarios sanos, la exposición a nerandomilast disminuyó en un 51 % para el AUC y en un 31 % para la C_{max} . Cuando se administró una dosis única de 18 mg de nerandomilast junto con dosis múltiples de bosentán (inductor moderado del CYP3A) en voluntarios sanos, la exposición a nerandomilast disminuyó en un 41 % para el AUC y en un 15 % para la C_{max} .
Intervención:	Si se usa de forma concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A, la dosis recomendada es 18 mg dos veces al día y no se debe reducir a 9 mg dos veces al día (ver sección 4.2).
Ejemplos:	Carbamazepina, hierba de san Juan, rifampicina, fenitoína, bosentán, metamizol.

Pirfenidona

Impacto clínico:	El uso concomitante con pirfenidona disminuyó la exposición a nerandomilast en aproximadamente un 50 %, basada en la concentración mínima en el estado estacionario ($C_{min,ss}$) observada en el estudio de fase III en pacientes con FPI. Según los datos <i>in vitro</i> , pirfenidona puede inducir la actividad del CYP3A, dando lugar a una disminución de la exposición a nerandomilast. Cuando nerandomilast se administró de forma concomitante con pirfenidona en pacientes con FPI en este ensayo de fase III, no se observó eficacia con la dosis de 9 mg pero se observó una reducción del descenso de la capacidad vital forzada (CVF) con la dosis de 18 mg (ver sección 5.1).
Intervención:	En pacientes con tratamiento concomitante con pirfenidona, la dosis recomendada es 18 mg dos veces al día y no se debe reducir a 9 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Nintedanib

El uso concomitante con nintedanib no alteró la exposición a nerandomilast basada en las concentraciones mínimas en el estado estacionario.

Efectos de nerandomilast en otros productos

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de los siguientes principios activos cuando se usaron de forma concomitante con nerandomilast: pirfenidona, nintedanib y midazolam oral (sustrato del CYP3A4). Teniendo en cuenta los resultados para el uso concomitante con midazolam, no se prevé que nerandomilast disminuya o aumente la exposición sistémica a otros medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A, como los anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

En base a los hallazgos de los estudios en animales, nerandomilast puede causar aborto (ver el apartado Embarazo más adelante y la sección 5.3).

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas y que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de nerandomilast en mujeres embarazadas. En base a los hallazgos de los estudios en animales, nerandomilast puede causar aborto (ver sección 5.3).

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Jascayd. No se recomienda utilizar Jascayd durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Se debe indicar a las pacientes que informen a su profesional sanitario si se quedan embarazadas o sospechan que pueden estar embarazadas durante el tratamiento con Jascayd. Se debe advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil del posible riesgo de aborto.

Lactancia

No hay datos relativos a la presencia de nerandomilast en la leche materna o a sus efectos en el niño lactante o en la producción de leche. Los estudios en ratas han mostrado evidencia de excreción de nerandomilast en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Jascayd.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de nerandomilast en la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos en la fertilidad en ratas macho y hembra a una exposición 4 veces mayor que la exposición en el ser humano (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Jascayd sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea y disminución del peso.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestran las frecuencias de reacciones adversas basadas en los datos de 52 semanas de los dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (FIBRONEER-IPF en FPI y FIBRONEER-ILD en FPP) con dosis de 9 mg o 18 mg de nerandomilast dos veces al día. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	
		FPI^b	FPP
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Apetito disminuido	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Náuseas	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor de espalda	Frecuentes	Frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>	Peso disminuido ^a	Frecuentes	Frecuentes

^a Ver sección *Descripción de determinadas reacciones adversas*

^b Las frecuencias se calcularon excluyendo a los pacientes del grupo de la dosis de 9 mg que recibieron pirfenidona de forma concomitante, ya que no se recomienda esta combinación debido a una interacción farmacológica clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Diarrea

En la mayoría de los pacientes tratados con nerandomilast, la diarrea fue de intensidad leve a moderada y generalmente ocurrió en los 3 primeros meses de tratamiento.

La mayoría de los casos se trataron con tratamiento sintomático mediante antidiarreicos y, si procedía, con reducción del tratamiento de base con nintedanib o pirfenidona.

Se ha notificado diarrea grave con mayor frecuencia en pacientes tratados con nerandomilast en combinación con nintedanib.

La frecuencia de diarrea dependió de la presencia y del tipo de tratamiento de base (ver tabla 2).

Tabla 2. Frecuencias de diarrea por subgrupo de tratamiento de base durante 52 semanas en el ensayo FIBRONEER-IPF (pacientes con FPI) y en el ensayo FIBRONEER-ILD (pacientes con FPP).

	FPI (FIBRONEER-IPF)			FPP (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2 v/d	Nerandomilast 18 mg 2 v/d	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2 v/d	Nerandomilast 18 mg 2 v/d
Sin tratamiento de base	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Tratamiento de base con nintedanib	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Tratamiento de base con pirfenidona	8 %	n.p. ^a	23 %	n.p. ^b	n.p. ^b	n.p. ^b

^a No procede, ya que la dosis de 9 mg 2 veces/día de nerandomilast no es una dosis recomendada en pacientes que reciben pirfenidona.

^b No procede, ya que no se permitió el uso de pirfenidona como tratamiento de base en el ensayo FIBRONEER-ILD.

2 v/d = dos veces al día

FPI

En el ensayo FIBRONEER-IPF, no se notificó diarrea grave en los pacientes que no recibieron tratamiento de base para la FPI; en aquellos que recibieron nintedanib como tratamiento de base, se notificó en el 5 % de los pacientes tratados con 18 mg, en el 2 % de los tratados con 9 mg y en < 1 % de los que recibieron placebo; en los que recibieron pirfenidona como tratamiento de base, no se notificó.

La diarrea fue la reacción adversa más frecuentemente asociada a la interrupción del tratamiento y se produjo con mayor frecuencia en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base. En los pacientes que no recibieron tratamiento de base para la FPI, las interrupciones se produjeron en el 1 % de los pacientes tratados con 18 mg mientras que no se notificaron en los pacientes tratados con 9 mg ni en los que recibieron placebo; en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base, se notificaron en el 13 % de los tratados con 18 mg, en el 2 % de los tratados con 9 mg y en el 1 % de los que recibieron placebo; en los pacientes con pirfenidona como tratamiento de base, no se notificaron interrupciones del tratamiento ni en los pacientes tratados con 18 mg ni con placebo.

FPP

En el ensayo FIBRONEER ILD, no se notificó diarrea grave en los pacientes que no recibieron tratamiento de base con nintedanib; en aquellos que recibieron nintedanib como tratamiento de base, se notificó en el 2 % de los pacientes tratados con 18 mg, en el 1 % de los tratados con 9 mg y en < 1 % de los que recibieron placebo.

La diarrea fue la reacción adversa más frecuentemente asociada a la interrupción del tratamiento y se produjo con mayor frecuencia en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base. En los pacientes que no recibieron tratamiento de base con nintedanib, las interrupciones se produjeron en el 1 % de los pacientes tratados con 18 mg mientras que no se notificaron en los pacientes tratados con 9 mg ni en los que recibieron placebo; en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base, se notificaron en el 4 % de los pacientes tratados con 18 mg, en el 3 % de los tratados con 9 mg y en el 1 % de los que recibieron placebo.

Disminución del peso

En ensayos clínicos, la disminución del peso comenzó a partir de la segunda semana de tratamiento y se estabilizó después de 12 semanas de tratamiento.

FPI

En el ensayo FIBRONEER-IPF, el cambio medio absoluto del peso corporal desde el valor basal hasta la semana 52 fue de -2,6 kg en los pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast, -2,4 kg en los pacientes tratados con 9 mg de nerandomilast y -1,8 kg en los pacientes que recibieron placebo.

La frecuencia de disminución del peso dependió de la presencia y del tipo de tratamiento de base para la FPI: en los pacientes sin tratamiento de base para la FPI, fue del 7 % en los pacientes tratados con 18 mg, del 1 % en los tratados con 9 mg y del 6 % en los que recibieron placebo; en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base, fue del 16 % en los pacientes tratados con 18 mg, del 13 % en los tratados con 9 mg y del 11 % en los que recibieron placebo; en los pacientes con pirfenidona como tratamiento de base, fue del 5 % en los pacientes tratados con 18 mg y con placebo.

FPP

En el ensayo FIBRONEER-ILD, el cambio medio absoluto del peso corporal desde el valor basal hasta la semana 52 fue de -3,2 kg en los pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast, -2,0 kg en los tratados con 9 mg de nerandomilast y -2,0 kg en los pacientes que recibieron placebo.

La frecuencia de disminución del peso dependió de la presencia o no de tratamiento de base con nintedanib: en los pacientes sin tratamiento de base con nintedanib, fue del 10 % en los pacientes tratados con 18 mg, del 5 % en los tratados con 9 mg y del 4 % en los que recibieron placebo; en los pacientes con nintedanib como tratamiento de base, fue del 11 % en los pacientes tratados con 18 mg, del 9 % en los tratados con 9 mg y del 8 % en los que recibieron placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En ensayos clínicos, se han estudiado dosis únicas de hasta 48 mg de nerandomilast en voluntarios sanos sin evidencia de toxicidades limitantes de dosis. Se notificaron casos de sobredosis accidental en pacientes que recibieron dosis de hasta 72 mg/día durante un máximo de 17 días.

Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nerandomilast.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA61.

Mecanismo de acción

Nerandomilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) con una inhibición preferente de la isoenzima PDE4B sobre las isoenzimas PDE4A, C y D. Existe una selectividad 9 veces mayor en comparación con la PDE4D, 24 veces mayor en comparación con la PDE4A y 870 veces mayor en comparación con la PDE4C según los datos *in vitro*. A las dosis recomendadas, cabe esperar la inhibición de la PDE4B y una inhibición más débil de la PDE4D. La PDE4 hidroliza e inactiva el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Nerandomilast ejerce efecto tanto antifibrótico como inmunomodulador debido a que la inhibición preferente de la isoenzima PDE4B eleva los niveles intracelulares de AMPC y reduce la expresión de factores de crecimiento profibróticos y citocinas inflamatorias, que se sobreexpresan en la enfermedad pulmonar fibrótica.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardiaca

No se observó una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa con nerandomilast a dosis única de hasta 48 mg (2,2 veces la exposición estimada basada en la $C_{max,ss}$ a la dosis máxima recomendada en el ser humano).

Eficacia clínica y seguridad

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (FIBRONEER-IPF) se evaluó la eficacia clínica y la seguridad de nerandomilast en pacientes adultos con FPI con o sin tratamiento de base con nintedanib o pirfenidona. Los pacientes debían tener una capacidad vital forzada (CVF) igual o superior al 45 % del valor previsto y una capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) igual o superior al 25 % del valor normal previsto corregido para la hemoglobina (Hb). Se asignó aleatoriamente a 1177 pacientes en una razón de 1:1:1 para recibir 9 mg de nerandomilast dos veces al día, 18 mg de nerandomilast dos veces al día o placebo dos veces al día

durante al menos 52 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia de nintedanib o pirfenidona frente a la ausencia de estos tratamientos de base en el momento basal. La variable primaria del ensayo fue el cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF en mililitros a las 52 semanas en comparación con placebo. La variable secundaria clave fue el tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los componentes de la variable compuesta: primera exacerbación aguda en la FPI, primera hospitalización por causa respiratoria o muerte a lo largo de la duración del ensayo. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una media de 14,6 meses en el momento del análisis principal y de 17,0 meses en el análisis del final del ensayo.

La población del estudio estaba compuesta por un 83 % de hombres y un 17 % de mujeres con una edad media de 70 años (intervalo: entre 42 y 90 años). El 31 % de los pacientes tenía 75 años de edad o más. El 68 % de la población del estudio era de raza blanca, el 32 % era asiático y el 0,5 % era de raza negra/afroamericana. Se notificó hipertensión pulmonar en el 3 % de los pacientes en el momento basal. El 78 % de los pacientes estaba recibiendo un tratamiento estable con nintedanib (46 %) o con pirfenidona (32 %) y el 22 % no estaba recibiendo ninguno de estos tratamientos (el 15 % de los pacientes no había recibido previamente tratamiento con nintedanib o con pirfenidona y el 8 % había interrumpido previamente el tratamiento con nintedanib o con pirfenidona). En el momento basal, la CVF media era de 2 843 ml y del 78 % del valor normal previsto. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento de base con nintedanib o pirfenidona tenían una enfermedad más avanzada en el momento basal en comparación con los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento de base, tal como se muestra con un porcentaje medio de la CVF prevista menor (77 % frente a 82 %), un menor porcentaje medio de la DLCO prevista (50 % frente a 55 %), un tiempo medio transcurrido desde el primer diagnóstico mayor (3,7 años frente a 2,8 años) y un uso más frecuente de oxigenoterapia (23 % frente a 16 %).

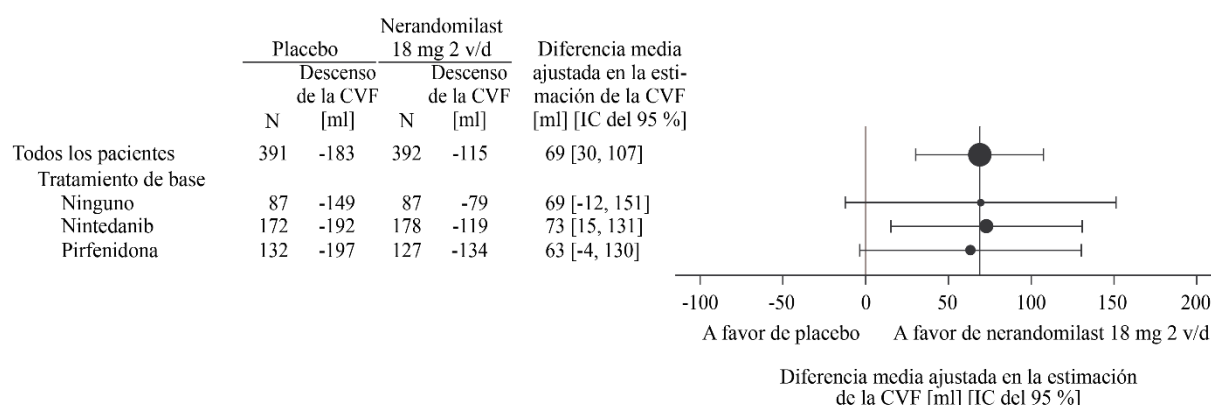
Cambio en la CVF respecto del valor basal

Globalmente, la variable primaria del cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (en mililitros) a las 52 semanas, mejoró de forma estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron nerandomilast en comparación con lo que recibieron placebo. El descenso medio ajustado en los pacientes que recibieron 18 mg o 9 mg de nerandomilast dos veces al día fue de -115 ml y -139 ml, respectivamente, mientras que en el grupo placebo se observó un descenso medio ajustado de -183 ml. La diferencia respectiva de los tratamientos en comparación con el grupo placebo fue de 69 ml (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 30, 107; valor de p : 0,0005) y 45 ml (IC del 95 %: 6, 83; valor de p : 0,0222).

En los pacientes que recibían pirfenidona como tratamiento de base para la FPI, se observó una interacción farmacológica (ver sección 4.5). En estos pacientes, no se observó efecto del tratamiento cuando recibieron 9 mg de nerandomilast dos veces al día.

Los resultados de la variable primaria en la población global y según el tratamiento de base para la FPI para las dosis de 18 mg y 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo, se presentan en la figura 1 y en la figura 2, respectivamente.

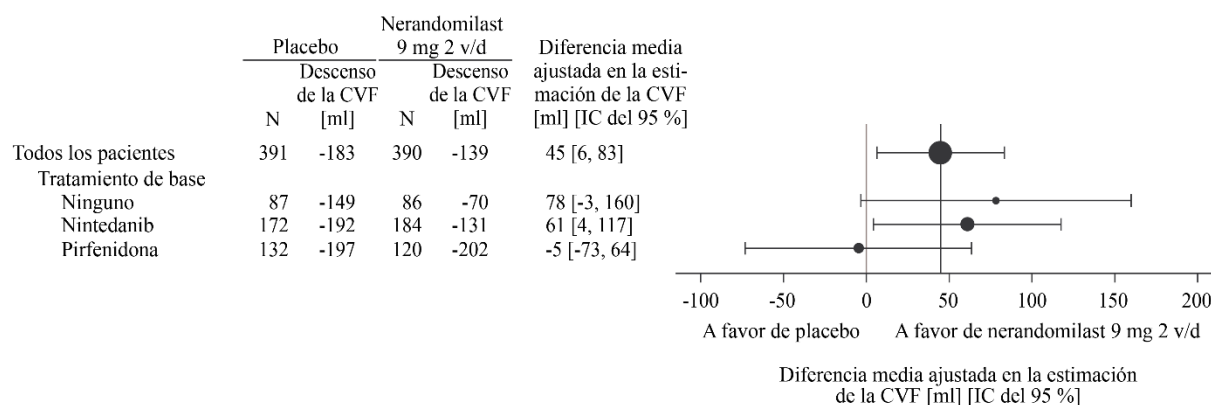
Figura 1. Cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (ml) a las 52 semanas en el ensayo FIBRONEER-IPF en los pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



Para los pacientes que fallecieron antes de la semana 52 se asignó el percentil 10 del cambio respecto del valor basal.

2 v/d = dos veces al día

Figura 2. Cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (ml) a las 52 semanas en el ensayo FIBRONEER-IPF en los pacientes tratados con 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.

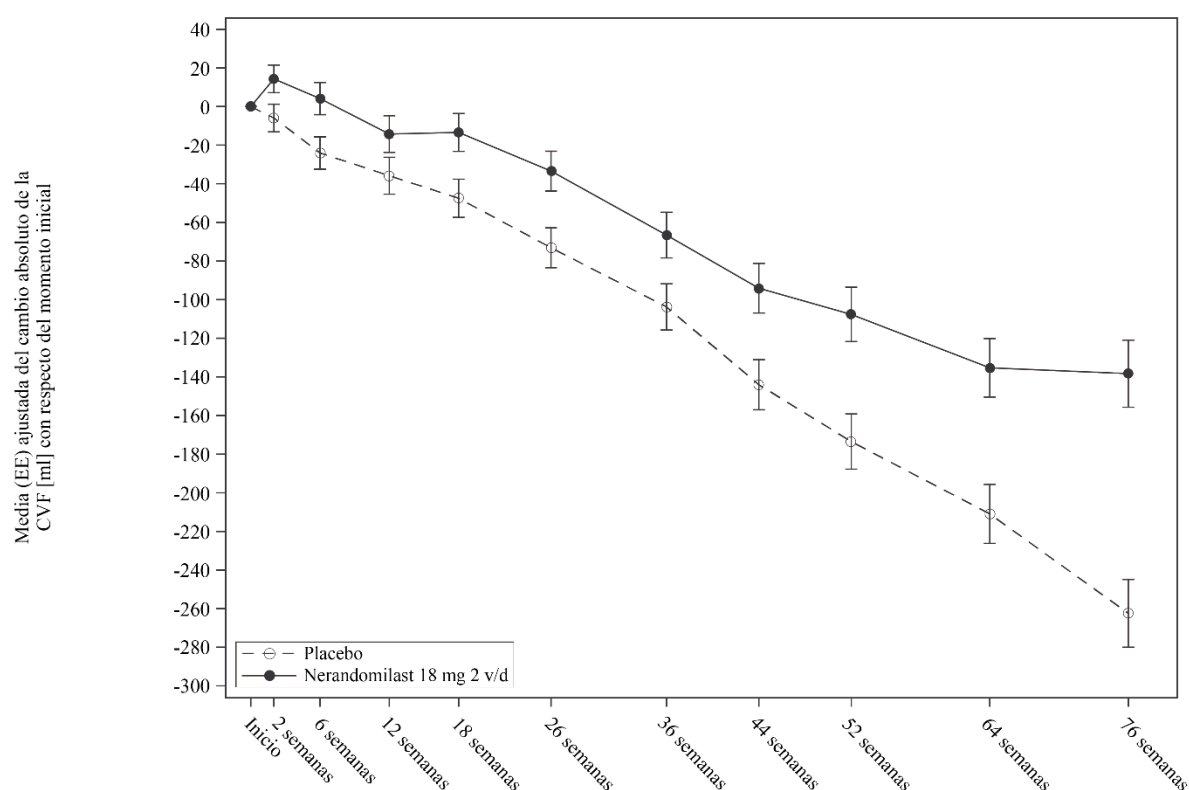


Para los pacientes que fallecieron antes de la semana 52 se asignó el percentil 10 del cambio respecto del valor basal.

2 v/d = dos veces al día

En la figura 3 se muestra el cambio en la CVF respecto del valor basal a lo largo del tiempo en pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast dos veces al día en comparación con placebo. Cuando se representó la media ajustada del cambio en la CVF respecto del valor basal a lo largo del tiempo, las curvas comenzaron a separarse en la semana 2 y continuaron divergiendo hasta la semana 52 y en adelante. Este efecto a lo largo del tiempo se observó de manera consistente en los subgrupos según el tratamiento de base para la FPI.

Figura 3. Cambio respecto del valor basal en la CVF (ml) a lo largo del tiempo en el ensayo FIBRONEER-IPF para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



Número de pacientes												
Placebo	393	378	383	374	367	356	339	333	324	308	213	
Nerandomilast 18 mg 2 v/d	392	382	384	374	376	359	352	332	342	313	218	

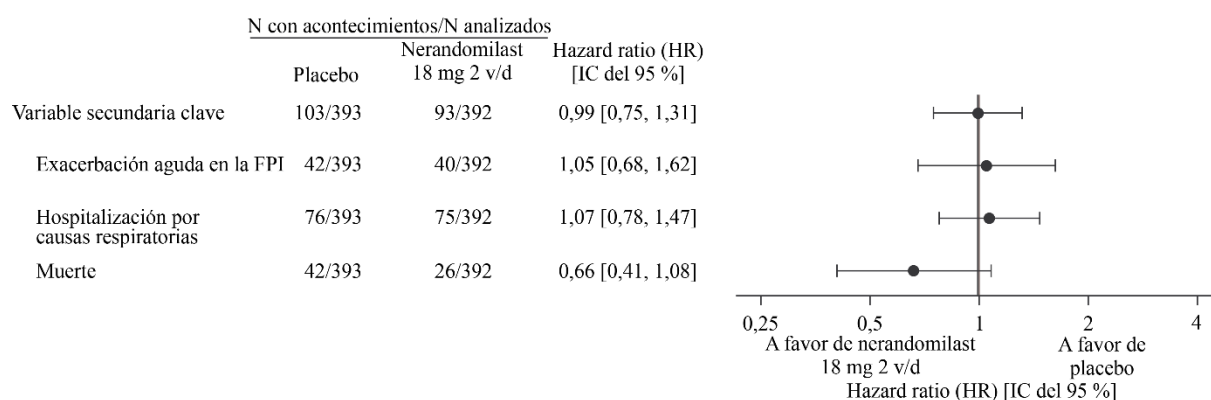
2 v/d = dos veces al día

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda en la FPI, la primera hospitalización por causas respiratorias o muerte

La variable secundaria clave compuesta fue el tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de exacerbación aguda en la FPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del ensayo. Se definió exacerbación aguda en la FPI como el empeoramiento agudo o la aparición de disnea generalmente de menos de 1 mes de duración, nueva opacidad en vidrio deslustrado bilateral y/o consolidación superpuesta a un patrón de base compatible con FPI en la tomografía computarizada y un deterioro no explicado completamente por una insuficiencia cardíaca o una sobrecarga de volumen. No se validaron ni las exacerbaciones agudas de la FPI ni las hospitalizaciones por causas respiratorias. En general, no observó una diferencia estadísticamente significativa de los tratamientos para los grupos de 18 mg o 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo en cuanto a la variable secundaria clave compuesta. En el momento del análisis principal, los acontecimientos de la variable secundaria clave habían ocurrido en 85 pacientes (22 %) en el grupo de 18 mg, en 79 pacientes (20 %) en el grupo de 9 mg y en 80 pacientes (20 %) en el grupo placebo. En comparación con placebo, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio [HR]) para el tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 1,17 (IC del 95 %: 0,86, 1,59; $p = 0,3102$) para la dosis de 18 mg y 1,03 (IC del 95 %: 0,75, 1,41; $p = 0,8568$) para la dosis de 9 mg.

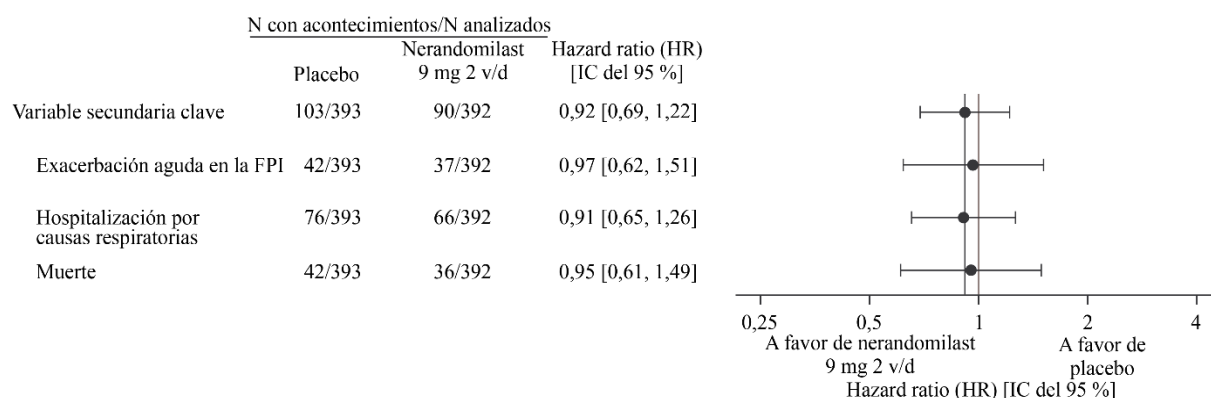
En la figura 4 y en la figura 5 se presentan los resultados de 18 mg y 9 mg de nerandomilast frente a placebo para la variable secundaria clave y sus componentes a lo largo de la duración del ensayo FIBRONEER-IPF en el momento del análisis del final del ensayo.

Figura 4. Exacerbación aguda en la FPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del ensayo FIBRONEER-IPF para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



2 v/d = dos veces al día

Figura 5. Exacerbación aguda en la FPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-IPF para los pacientes que recibieron 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



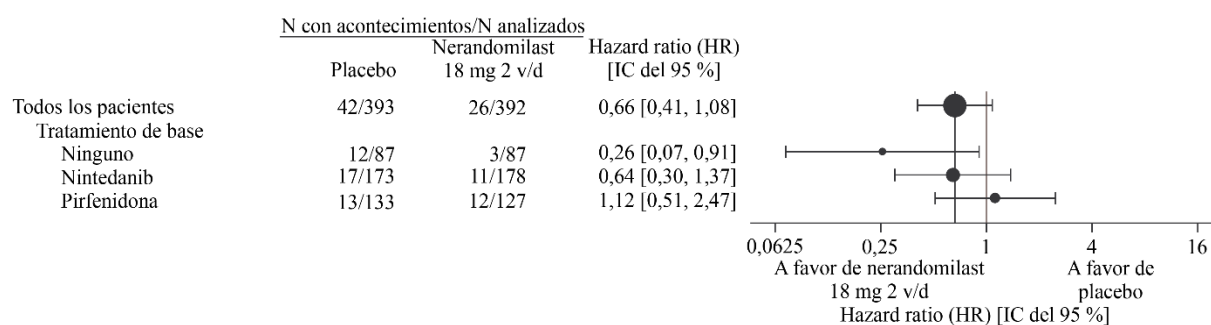
Se muestran los resultados para la población global que recibió 9 mg de nerandomilast dos veces al día en comparación con placebo.

2 v/d = dos veces al día

En el análisis del final del ensayo, habían fallecido 26 pacientes (7 %) en el grupo de 18 mg, 36 pacientes (9 %) en el grupo de 9 mg y 42 pacientes (11 %) en el grupo placebo. En comparación con placebo, el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio [HR]) para el tiempo hasta la muerte fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,41, 1,08) para la dosis de 18 mg y 0,95 (IC del 95 %: 0,61, 1,49) para la dosis de 9 mg.

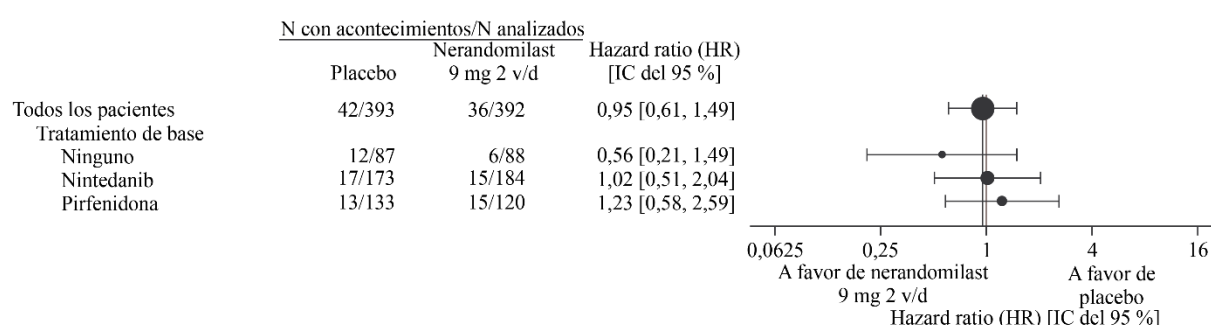
En la figura 6 y en la figura 7 se muestra el análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo (análisis al final del ensayo) en los grupos de dosis de 18 mg y 9 mg de nerandomilast, respectivamente, en comparación con placebo para los subgrupos en función del tratamiento de base.

Figura 6. Tiempo hasta la muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-IPF para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



2 v/d = dos veces al día

Figura 7. Tiempo hasta la muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-IPF para los pacientes que recibieron 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



Se muestran los resultados para la población global que recibió 9 mg de nerandomilast dos veces al día en comparación con placebo.

2 v/d = dos veces al día

Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (FIBRONEER-ILD) se evaluó la eficacia clínica y la seguridad de nerandomilast en pacientes adultos con FPP. Se seleccionó a pacientes con FPP si presentaban fibrosis relevante (más del 10 % de características fibróticas) en una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y signos clínicos de progresión (definida como un descenso de la capacidad vital forzada [CVF] igual o superior al 10 %, un descenso de la CVF igual o superior al 5 % e inferior al 10 % con empeoramiento de los síntomas respiratorios o de la imagen torácica, o empeoramiento de los síntomas respiratorios y empeoramiento de la imagen torácica, todo ello en los 24 meses previos a la selección). Los pacientes debían tener una capacidad vital forzada (CVF) igual o superior al 45 % del valor previsto y una capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) igual o superior al 25 % del valor normal previsto corregido en función de la hemoglobina (Hb). Los pacientes elegibles estaban recibiendo o no un tratamiento de base estable con nintedanib. Se aleatorizó a un total de 1178 pacientes en una razón de 1:1:1 para recibir 9 mg de nerandomilast dos veces al día, 18 mg de nerandomilast dos veces al día o placebo dos veces al día durante al menos 52 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o no de tratamiento de base con nintedanib y en función del patrón observado en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (patrón fibrótico de neumonía intersticial usual [NIU] o similar al de NIU frente a otros patrones fibróticos) valorado por revisión centralizada.

La variable primaria del ensayo fue el cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF en mililitros a las 52 semanas en comparación con placebo. La variable secundaria clave fue el tiempo hasta la primera aparición de alguno de los componentes de la variable compuesta: primera exacerbación aguda en la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), primera hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del ensayo. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una media de 15,4 meses en el momento del análisis principal y de 17,2 meses en el análisis del final del ensayo.

La población del estudio estaba compuesta por un 56 % de hombres y un 44 % de mujeres con una media de edad de 66 años (intervalo: entre 26 y 88 años). El 20 % de los pacientes tenía 75 años de edad o más. El 58 % de la población del estudio era de raza blanca, el 39 % era asiático y el 1 % de raza negra o afroamericana. Se notificó hipertensión pulmonar en el 5 % de los pacientes en el momento basal.

El 44 % de los pacientes estaba recibiendo tratamiento estable con nintedanib y el 56 % no lo estaba recibiendo (el 44 % de los pacientes no había recibido previamente tratamiento con nintedanib y el 12 % lo había interrumpido previamente). En la TCAR inicial, el 71 % de los pacientes presentaba patrón fibrótico NIU o similar al de NIU y el 29 % de los pacientes presentaba otros patrones fibróticos. Los diagnósticos clínicos subyacentes de EPI fueron EPI autoinmunes (28 %), neumonitis por hipersensibilidad (20 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (20 %), neumonía intersticial idiopática inespecífica (19 %) y otras EPI (14 %). En el momento basal, la CVF media era de 2353 ml y del 70 % del valor normal previsto. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento de base con nintedanib tenían una enfermedad más avanzada en el momento basal en comparación con los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento de base, tal como se muestra con un porcentaje medio de la CVF prevista ligeramente menor (69 % frente a 71 %), un menor porcentaje medio de la DLCO prevista (45 % frente a 52 %), un tiempo medio transcurrido desde el primer diagnóstico de EPI ligeramente mayor (4,4 años frente a 4,0 años) y un uso más frecuente de oxigenoterapia (38 % frente a 19 %).

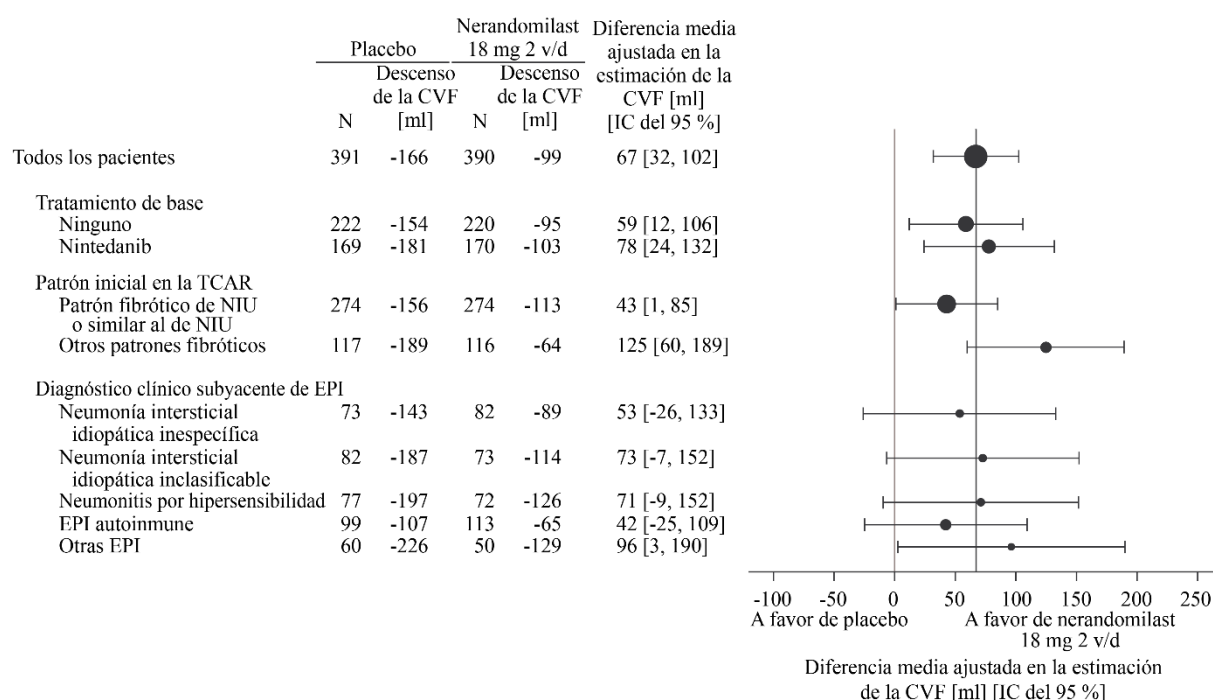
Cambio en la CVF respecto del valor basal

Globalmente, la variable primaria del cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (en mililitros) a las 52 semanas en los pacientes tratados con nerandomilast mejoró de manera estadísticamente significativa en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

La media ajustada del descenso en los pacientes tratados con 18 mg o 9 mg de nerandomilast dos veces al día fue de -99 ml y -85 ml, respectivamente, mientras que en el grupo placebo se observó una media ajustada del descenso de -166 ml. La diferencia respectiva de los tratamientos en comparación con el grupo placebo fue de 67 ml (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 32, 102; valor de p : 0,0002) y 81 ml (IC del 95 %: 46, 116; valor de p : < 0,0001).

El análisis principal fue consistente en los subgrupos preespecificados en función de la presencia o no de tratamiento de base con nintedanib, del patrón en la TCAR y de los diagnósticos clínicos subyacentes de EPI. Ver figura 8 y figura 9.

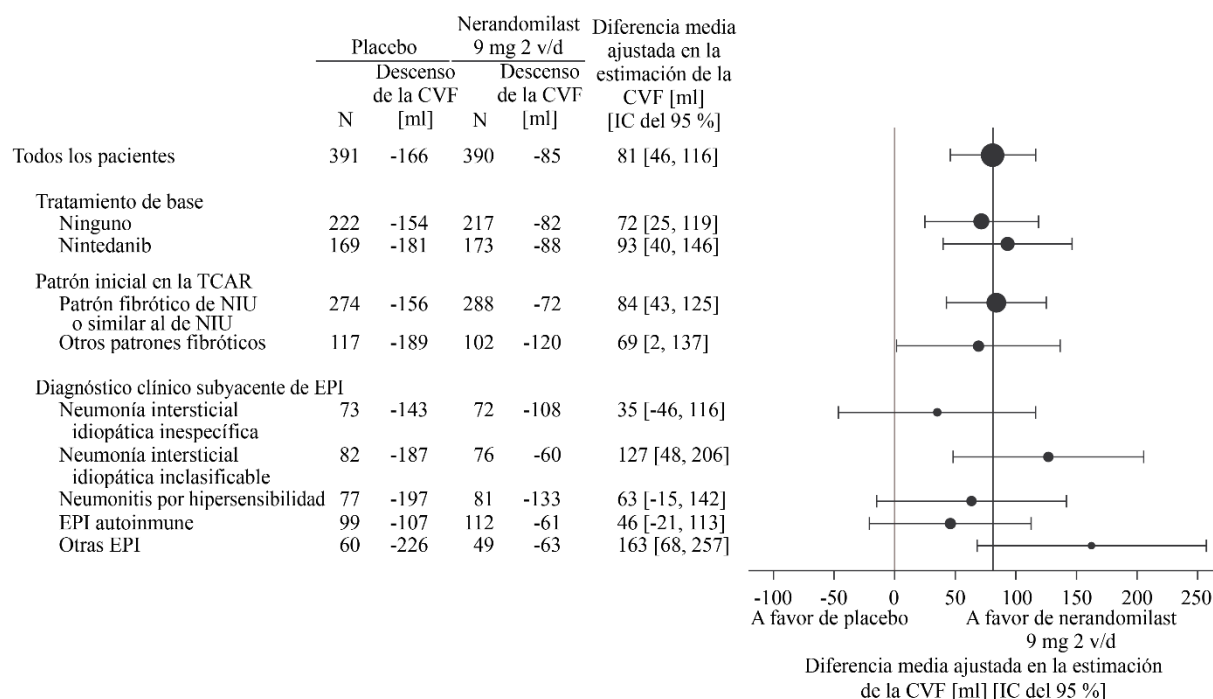
Figura 8. Cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (ml) a las 52 semanas en el ensayo FIBRONEER-ILD en los pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



Para los pacientes que fallecieron antes de la semana 52 se asignó el percentil 10 del cambio respecto del valor basal.

2 v/d = dos veces al día

Figura 9. Cambio absoluto respecto del valor basal en la CVF (ml) a las 52 semanas en el ensayo FIBRONEER-ILD en los pacientes tratados con 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



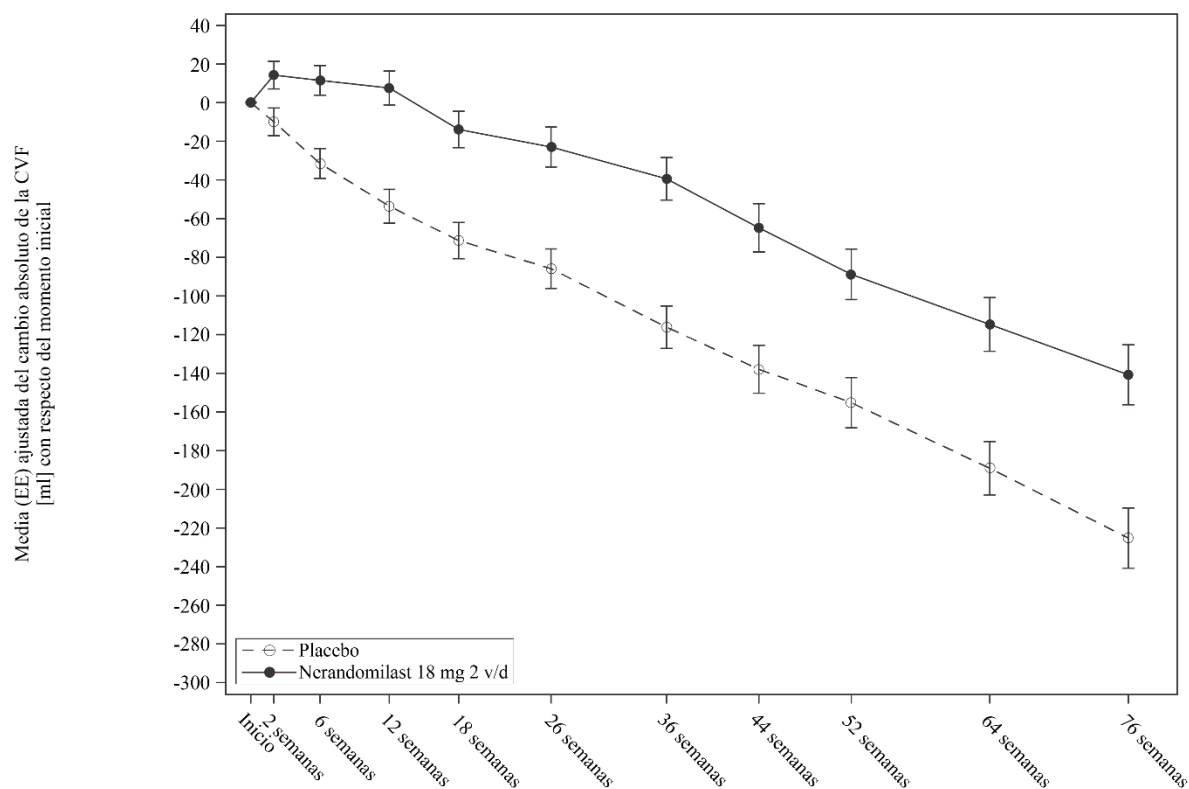
Para los pacientes que fallecieron antes de la semana 52 se asignó el percentil 10 del cambio respecto del valor basal.

2 v/d = dos veces al día

En la figura 10 se muestra el cambio en la CVF respecto del valor basal a lo largo del tiempo en los pacientes tratados con 18 mg de nerandomilast dos veces al día en comparación con placebo. Cuando

se representó la media ajustada del cambio en la CVF respecto del valor basal a lo largo del tiempo, las curvas comenzaron a separarse en la semana 2 y la separación se mantuvo hasta la semana 52 y en adelante. Este efecto a lo largo del tiempo se observó de manera consistente independientemente del tratamiento de base con nintedanib.

Figura 10. Cambio respecto del valor basal en la CVF (ml) a lo largo del tiempo en el ensayo FIBRONEER-ILD para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



Número de pacientes											
Placebo	392	378	374	369	358	355	337	326	327	293	202
Nerandomilast 18 mg 2 v/d	391	379	380	364	349	338	330	321	324	292	205

2 v/d = dos veces al día

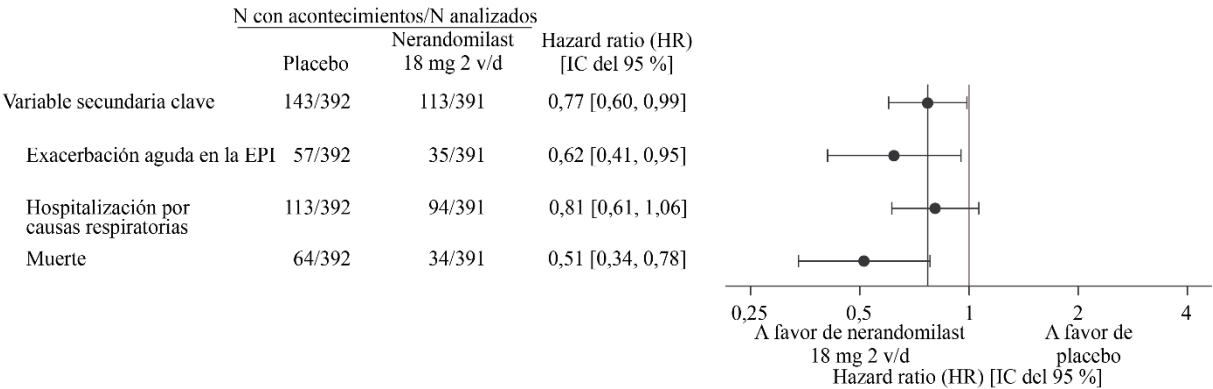
Tiempo hasta la primera exacerbación aguda en la EPI, la primera hospitalización por causas respiratorias o muerte

La variable secundaria clave compuesta fue el tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de exacerbación aguda en la EPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del ensayo. Se definió exacerbación aguda en la EPI como el empeoramiento agudo o la aparición de disnea generalmente de menos de 1 mes de duración, nueva opacidad en vidrio deslustrado bilateral y/o consolidación superpuesta a un patrón de fondo compatible con EPI fibrosante en la tomografía computarizada y deterioro no explicado completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen. No se validaron ni las exacerbaciones agudas de la EPI ni las hospitalizaciones por causas respiratorias.

El riesgo para la variable secundaria clave fue numéricamente inferior para los dos grupos de dosis de nerandomilast en comparación con placebo. En el momento del análisis principal, habían ocurrido acontecimientos de la variable secundaria clave en 95 pacientes (24 %) en el grupo de 18 mg, en 110 pacientes (28 %) en el grupo de 9 mg y en 122 pacientes (31 %) en el grupo placebo. En comparación con placebo, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio [HR]) para el tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 0,77 (IC del 95 %: 0,59, 1,01; valor de p : 0,0602) para la dosis de 18 mg y 0,88 (IC del 95 %: 0,68, 1,14; valor de p : 0,3398) para la dosis de 9 mg.

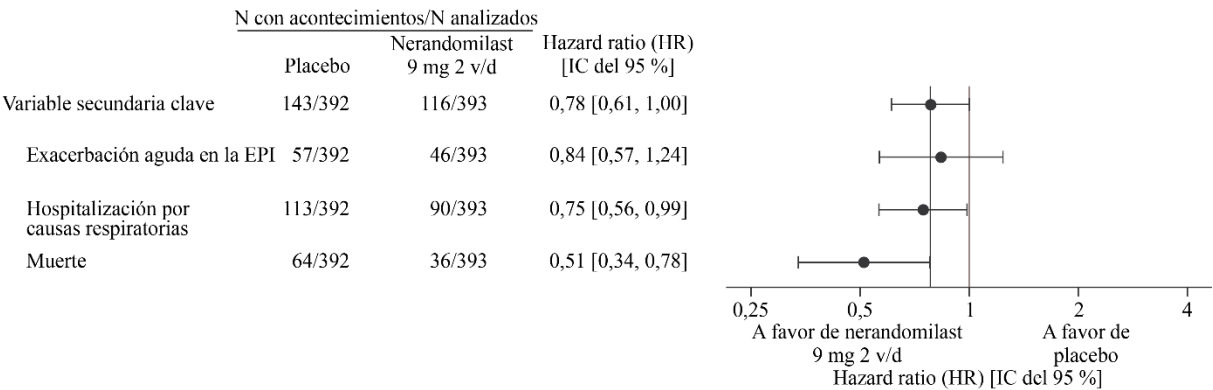
En la figura 11 y en la figura 12 se presentan los resultados de 18 mg y 9 mg de nerandomilast frente a placebo para la variable secundaria clave y sus componentes a lo largo de la duración del ensayo FIBRONEER-ILD en el análisis del final del ensayo.

Figura 11. Exacerbación aguda en la EPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del ensayo FIBRONEER-ILD para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



2 v/d = dos veces al día

Figura 12. Exacerbación aguda en la EPI, hospitalización por causas respiratorias o muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-ILD para los pacientes que recibieron 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



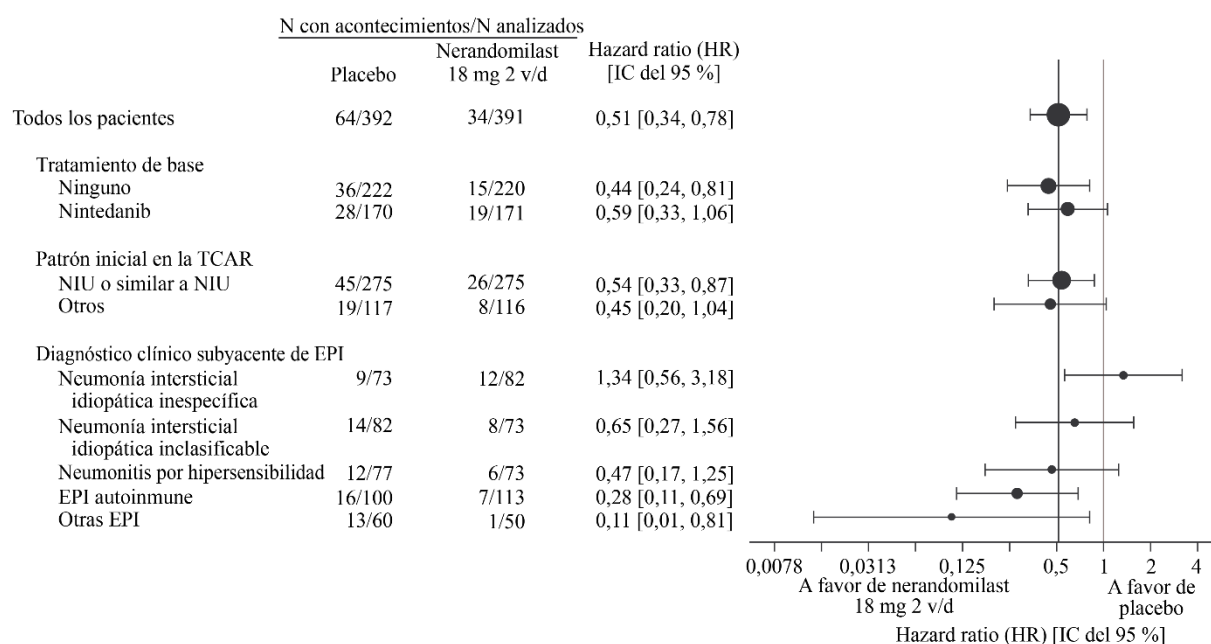
2 v/d = dos veces al día

Los resultados de la variable secundaria clave fueron por lo general consistentes independientemente del tratamiento de base con nintedanib o del patrón en la TCAR.

En el análisis del final del ensayo, habían fallecido 34 pacientes (9 %) en el grupo de 18 mg, 36 pacientes (9 %) en el grupo de 9 mg y 64 pacientes (16 %) en el grupo placebo. En comparación con placebo, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio [HR]) para el tiempo hasta la muerte fue de 0,51 (IC del 95 %: 0,34, 0,78) para la dosis de 18 mg y 0,51 (IC del 95 %: 0,34, 0,78) para la dosis de 9 mg.

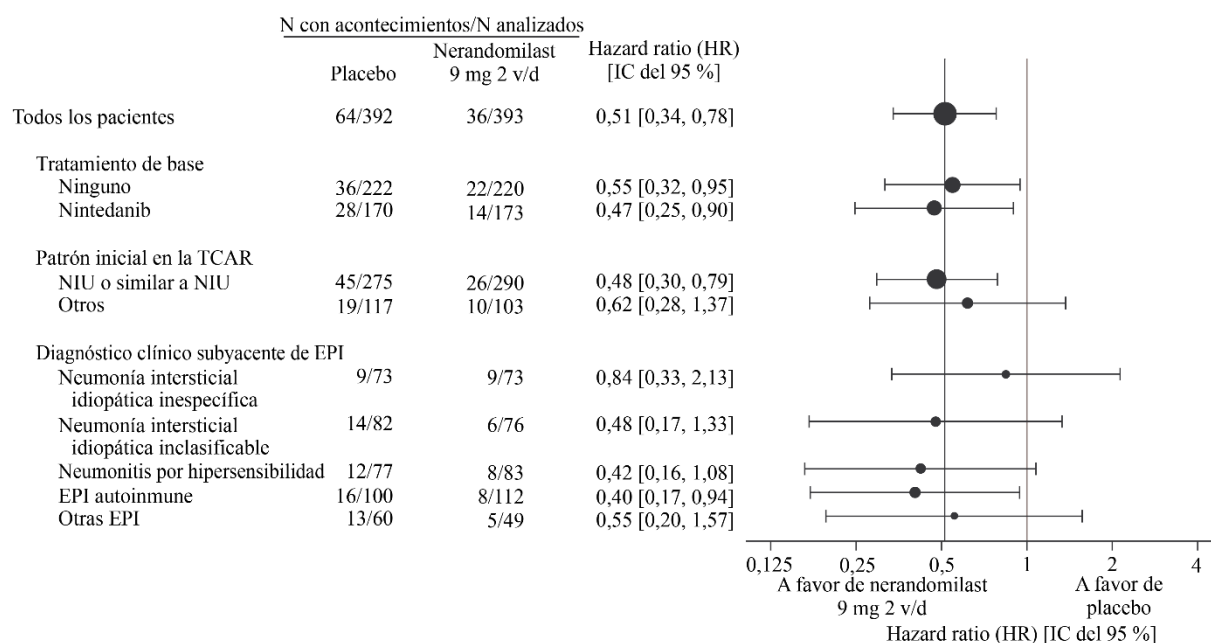
En la figura 13 y en la figura 14 se muestra el análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo (análisis al final del ensayo) en los grupos de dosis de 18 mg y 9 mg de nerandomilast, respectivamente, en comparación con placebo para los subgrupos en función del tratamiento de base y del patrón en la TCAR, así como en función del diagnóstico clínico subyacente de EPI.

Figura 13. Tiempo hasta la muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-ILD para los pacientes que recibieron 18 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



2 v/d = dos veces al día

Figura 14. Tiempo hasta la muerte a lo largo de la duración del estudio FIBRONEER-ILD para los pacientes que recibieron 9 mg de nerandomilast en comparación con placebo.



2 v/d = dos veces al día

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Jascayd en uno o más grupos de la población pediátrica en la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de nerandomilast se ha caracterizado en voluntarios sanos, pacientes con FPI y pacientes con FPP. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de nerandomilast entre estas poblaciones.

Absorción

Nerandomilast alcanzó la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un tiempo medio (t_{max}) de 1,00-1,25 h (intervalo 0,5-4 horas) después de la administración oral de dosis de 9 mg y 18 mg. La biodisponibilidad oral absoluta del nerandomilast fue del 73 % (IC del 90 %: 67-79 %).

La administración de 18 mg de nerandomilast con una comida alta en grasas y muy calórica no modificó la exposición a nerandomilast de manera clínicamente relevante (aumento del AUC de aproximadamente el 15 % y disminución de la C_{max} de aproximadamente el 14 %).

Distribución

Tras la administración única intravenosa de nerandomilast, el volumen de distribución medio geométrico V_{ss} fue de aproximadamente 94 l (CVg 32,0 %). *In vitro*, nerandomilast fue un sustrato de la proteína transportadora gpP, pero no de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT2.

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas humanas de nerandomilast fue del 77 %, independientemente de la concentración.

En voluntarios sanos, nerandomilast se distribuyó preferentemente en el plasma con una proporción sangre/plasma de 0,6-0,8.

Biotransformación

Nerandomilast se metaboliza principalmente mediante oxidación por el CYP3A y por glucuronidación por múltiples enzimas uridina-5'-difosfo-glucuronosiltransferasa.

Tras una única administración oral, nerandomilast fue el principal componente circulante y representaba aproximadamente el 50 % de la radiactividad circulante.

Tras múltiples administraciones orales de 12 mg de nerandomilast dos veces al día, el único metabolito importante identificado en el plasma en el estado estacionario fue el metabolito dioxidativo BI 764333/M480(4). Este metabolito farmacológicamente inactivo representaba el 12 % del material plasmático total en el estado estacionario constituido por el compuesto original y todos sus metabolitos.

Nerandomilast tiene un átomo de azufre quiral y Jascayd contiene predominantemente nerandomilast quiralmente puro (enantiómero R). Tras la administración oral de nerandomilast, se produce inversión quiral del enantiómero R al enantiómero S a través del metabolismo. El enantiómero S se identificó como metabolito minoritario (3 % de la radiactividad circulante total) de nerandomilast y es farmacológicamente inactivo. El enantiómero R, farmacológicamente activo, seguía siendo el enantiómero circulante predominante.

Eliminación

Tras múltiples dosis orales de 18 mg de nerandomilast dos veces al día, la semivida terminal fue de aproximadamente 10-17 h y la media geométrica del aclaramiento plasmático aparente en el estado estacionario fue de 274 ml/min con una variabilidad interindividual (CVg%) del 23,6 %. Tras la administración oral de una dosis única de 18 mg de nerandomilast radiomarcado, se recuperó aproximadamente el 95 % de la dosis en los 9 días siguientes a la administración, recuperándose el 58 % en las heces (13 % sin transformar) y el 36 % en la orina (12 % sin transformar).

Linealidad/No linealidad

Nerandomilast mostró una farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración oral tanto de dosis únicas (entre 0,06 y 48 mg) como de dosis múltiples (entre 1 y 18 mg dos veces al día). Tras la administración oral de 18 mg de nerandomilast dos veces al día, el estado estacionario se alcanzó en un plazo de 4 días con una tasa de acumulación de hasta 1,38 basada en el AUC y en la C_{max} .

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo, origen étnico, insuficiencia renal e insuficiencia hepática

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de nerandomilast basadas en la edad (18-90 años), el sexo, el origen étnico (hispanos/latinos o no hispanos/latinos), insuficiencia renal leve, moderada y grave ($TFGe \geq 15$ y < 90 ml/min basada en la fórmula CKD-EPI) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). No se ha estudiado a sujetos con insuficiencia renal terminal ni a sujetos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Raza

Los pacientes asiáticos presentan una concentración mínima de nerandomilast hasta un 47 % mayor que los pacientes de raza blanca. No se prevé que este efecto sea clínicamente significativo.

Peso corporal

Un análisis farmacocinético poblacional indicó una exposición más alta a nerandomilast en pacientes con un peso corporal menor y una exposición más baja en pacientes con un peso corporal mayor. No se prevé que el impacto del peso corporal en la concentración plasmática de nerandomilast sea clínicamente significativo.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Los aumentos en las concentraciones mínimas en el estado estacionario de nerandomilast se asociaron a una mayor eficacia en pacientes con FPI y FPP, tal como indica una reducción menor de la capacidad vital forzada (CVF) absoluta con respecto al momento basal durante 52 semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad. No hay evidencia de potencial fototóxico.

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, minicerdos y monos. La vasculopatía (inflamación, hemorragia y necrosis de los vasos sanguíneos) fue el hallazgo principal observado en ratas y minicerdos. No se observaron efectos vasculares adversos en monos a los que se administró hasta 30 mg/kg/día (10 veces la exposición humana basada en el AUC a la dosis máxima recomendada en los seres humanos [DMRH]) (ver sección 4.2). Los efectos vasculares adversos observados en ratas y minicerdos afectaron a diversos tejidos (es decir, mesenterio y tracto gastrointestinal en ratas, y corazón y pulmones en minicerdos). En los estudios a largo plazo, no se observaron cambios vasculares adversos en ratas con 2 mg/kg/día y se observaron cambios vasculares en un minicerdo con 3 mg/kg/día (ambas dosis equivalentes a la exposición humana, basada en el AUC a la DMRH). El margen de exposición en el mono, considerada la especie más relevante para el ser humano, sugiere que los primates son menos sensibles a los efectos vasculares que otras especies.

En estudios de toxicología en monos a exposiciones 10 veces superiores a la exposición humana basada en el AUC a la DMRH, se observaron emesis y hallazgos cardíacos (necrosis o degeneración focales no acompañadas de cambios vasculares).

Toxicología para la reproducción y el desarrollo

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad en ratas macho, la administración de nerandomilast a una dosis de 6 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH) no mostró ningún efecto sobre el apareamiento, la fertilidad ni en los índices espermáticos.

En ratas hembra, se observaron disminuciones en los índices de apareamiento y fertilidad con la dosis más alta evaluada, de 9 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH), y estuvieron relacionadas con la toxicidad general. No se observaron estos efectos con la dosis correspondiente al nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés), de 6 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición humana a la DMRH). En los estudios de fertilidad, del desarrollo embrionario temprano y del desarrollo embrionario fetal, se observó un aumento de las reabsorciones tempranas en ratas a dosis ≥ 6 mg/kg/día. No se observaron esos efectos a la dosis del NOAEL de 3 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición humana a la DMRH).

Las monas sexualmente maduras a las que se administró nerandomilast durante 39 semanas mostraron prolongaciones esporádicas del ciclo menstrual con dosis de 10 mg/kg/día y 30 mg/kg/día (aproximadamente 3 o 10 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH). Los ciclos menstruales no se vieron afectados en las monas que recibieron 3 mg/kg/día (exposición equivalente a la humana basada en el AUC a la DMRH).

No se observaron cambios en los ciclos estrales en ratas.

Desarrollo embrionario fetal

Tras la administración de nerandomilast radiomarcado a ratas gestantes, se detectó radiactividad en la placenta y en la sangre y los tejidos embrionarios, lo cual sugiere transferencia a través de la barrera placentaria.

Los estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos no mostraron teratogenicidad, ni variaciones esqueléticas ni fetotoxicidad hasta las dosis más altas estudiadas de 9 mg/kg/día y 15 mg/kg/día, equivalentes a 7 y 4 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH, respectivamente. Se observó letalidad embrionario fetal por pérdida posimplantación relacionada con un aumento de las reabsorciones tempranas en ratas a la dosis de 6 mg/kg/día (5 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH) administrada entre los días 6 y 17 de gestación. No se observó letalidad embrionario fetal en ratas y conejos a la dosis del NOAEL de 3 mg/kg/día y 15 mg/kg/día (aproximadamente 3 y 4 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH, respectivamente).

Desarrollo pre- y posnatal

En un estudio del desarrollo pre- y posnatal de determinación de la dosis en ratas, una dosis materna de 6 mg/kg/día (aproximadamente entre 5 y 6 veces la exposición humana a la DMRH) desde el día 6 de gestación hasta el día 6 de la lactancia, dio lugar a un peso menor de las crías. En el estudio pivotal de desarrollo pre- y posnatal, la administración de nerandomilast a ratas gestantes desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia no tuvo efectos adversos en el rendimiento o la toxicidad materna, ni en el desarrollo, comportamiento, o rendimiento reproductivo de la generación (descendencia) F1 hasta la dosis más alta estudiada de 3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana basada en el AUC a la DMRH). En este estudio, nerandomilast estuvo presente en el plasma de las crías de rata durante el período de lactancia.

En un estudio de secreción en leche tras la administración de una dosis única en ratas lactantes a las que se administró nerandomilast radiomarcado por vía oral, se observaron concentraciones similares de radiactividad total en la leche y en el plasma de las hembras lactantes; la concentración máxima de

radiactividad se observó 1 hora después de la dosis y disminuyó significativamente 24 horas después de la dosis. La concentración de radiactividad total en la leche de los animales no predice necesariamente la concentración del principio activo en la leche materna humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película de 9 mg

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Hipromelosa 2910
Talco
Manitol
Macrogol 8000
Óxido de hierro amarillo (E172)

Comprimidos recubiertos con película de 18 mg

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Hipromelosa 2910
Talco
Manitol
Macrogol 8000
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres precortados unidos de PVC/aluminio.
Tamaños de envases de 10 × 1, 30 × 1 o 60 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños.
Tamaños de envases de 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película

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 comprimidos recubiertos con película

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película
nerandomilast

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 9 mg de nerandomilast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
10 × 1 comprimidos recubiertos con película
30 × 1 comprimidos recubiertos con película
60 × 1 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2040/001 10 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/002 30 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/003 60 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/004 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/005 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jascayd 9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER PRECORTADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jascayd 9 mg comprimidos
nerandomilast

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película
nerandomilast

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 9 mg de nerandomilast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2040/004 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/005 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película
nerandomilast

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 18 mg de nerandomilast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
10 × 1 comprimidos recubiertos con película
30 × 1 comprimidos recubiertos con película
60 × 1 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2040/006 10 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/007 30 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/008 60 × 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/009 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/010 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jascayd 18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER PRECORTADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jascayd 18 mg comprimidos
nerandomilast

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película
nerandomilast

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 18 mg de nerandomilast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2040/009 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2040/010 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película nerandomilast

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jascayd y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jascayd
3. Cómo tomar Jascayd
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jascayd
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jascayd y para qué se utiliza

Jascayd contiene el principio activo nerandomilast.

Es un medicamento que pertenece a los llamados inhibidores de la fosfodiesterasa 4B, que ayuda a regular la actividad del sistema inmunitario y a reducir la formación de cicatrices en los tejidos.

Jascayd se utiliza:

- para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos;
- para tratar la fibrosis pulmonar progresiva (FPP) en adultos.

La FPI y la FPP son afecciones pulmonares que provocan engrosamiento, endurecimiento y cicatrización del tejido de los pulmones a lo largo del tiempo. La cicatrización dificulta el paso del oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, lo cual hace difícil respirar profundamente. Jascayd ayuda a reducir la aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones, haciendo más sencillo respirar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jascayd

No tome Jascayd

- si es alérgico a nerandomilast o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Jascayd:

- si está tomando nintedanib o pirfenidona, ya que esto puede aumentar el riesgo de ciertos efectos adversos;
- si tiene problemas de estómago o intestinales;
- si tiene, o ha tenido en el pasado, problemas de estómago o intestinales al tomar nintedanib o pirfenidona;
- si tiene problemas de salud mental.

Consulte a su médico durante el tratamiento con Jascayd:

- si tiene diarrea, náuseas o pierde el apetito;
- si pierde peso sin quererlo.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes, ya que se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz en esta población.

Otros medicamentos y Jascayd

Jascayd puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa Jascayd.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Esto es especialmente importante si está tomando pirfenidona (otro medicamento para tratar la FPI), ya que puede reducir la eficacia de Jascayd.

Además, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir la eficacia de Jascayd:

- carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia y cierto dolor de origen nervioso;
- hierba de san Juan: un medicamento a base de plantas que se usa como ayuda para la depresión leve, los síntomas de la menopausia y ciertas enfermedades relacionadas con el estado de ánimo como la ansiedad;
- rifampicina: un antibiótico para tratar la tuberculosis y otras infecciones bacterianas;
- fenitoína: un medicamento para tratar la epilepsia;
- bosotán: un medicamento para tratar la hipertensión arterial pulmonar;
- metamizol: un medicamento para aliviar el dolor y reducir la fiebre.

Además, informe a su médico si toma alguno de los medicamentos indicados a continuación. Es posible que su médico reduzca su dosis de Jascayd si toma alguno de estos medicamentos, ya que pueden aumentar los niveles de Jascayd en la sangre:

- claritromicina: un antibiótico para tratar infecciones bacterianas;
- itraconazol: un medicamento para tratar infecciones por hongos;
- ritonavir: un medicamento para tratar la COVID-19 y las infecciones por el VIH.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento puede causar aborto espontáneo. Debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Jascayd. Si se queda embarazada durante el tratamiento con este

medicamento, informe inmediatamente a su médico. Usted y su médico decidirán si el beneficio del tratamiento con el medicamento es superior al riesgo para el feto.

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con Jascayd.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Jascayd contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Jascayd contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Jascayd

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará qué cantidad de Jascayd debe tomar y cuándo debe tomarlo.

La dosis recomendada es 1 comprimido de Jascayd 18 mg dos veces al día. Tome los comprimidos con unas 12 horas de diferencia aproximadamente.

Es posible que su médico decida reducir su dosis de Jascayd a 9 mg dos veces al día dependiendo de:

- cómo tolere usted Jascayd;
- cualquier otro medicamento que esté tomando.

Toma de este medicamento

- Trague los comprimidos enteros con agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.

Si no puede tragar enteros los comprimidos de Jascayd:

- Llene un vaso con aproximadamente 100 ml de agua sin gas que esté a temperatura ambiente. No use ningún otro líquido.
- Introduzca el comprimido en el agua sin trituirarlo.
- Remueva de forma regular durante aproximadamente 15-20 minutos hasta que el comprimido se desintegre en fragmentos muy pequeños (no se disolverá completamente).
- Beba la mezcla de Jascayd y agua en las 2 horas siguientes a la preparación de la mezcla.
- Si no bebe la mezcla inmediatamente, remuévala de nuevo antes de beberla.
- Llene el vaso con otros 100 ml de agua y bébasela. Esto garantizará que haya tomado la dosis completa.

Si toma más Jascayd del que debe

Póngase en contacto con el médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar Jascayd

Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No** tome la dosis olvidada. **No** tome más de 2 comprimidos de Jascayd 18 mg en 1 día.

Si interrumpe el tratamiento con Jascayd

Debe continuar tomando Jascayd hasta que su médico le indique que deje de hacerlo.

No interrumpa el tratamiento con Jascayd sin consultar antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico si experimenta efectos adversos.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- apetito disminuido;
- náuseas;
- dolor de espalda;
- pérdida de peso.

Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- apetito disminuido;
- náuseas;
- dolor de espalda;
- pérdida de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jascayd

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o en la etiqueta del frasco y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jascayd

Jascayd 9 mg comprimidos

- El principio activo es nerandomilast. Cada comprimido contiene 9 mg de nerandomilast.
- Los demás componentes son:
 - lactosa monohidrato;
 - celulosa microcristalina;
 - hidroxipropilcelulosa;
 - croscarmelosa sódica;
 - estearato de magnesio;
 - hipromelosa 2910;
 - talco;
 - manitol;
 - macrogol 8000;
 - óxido de hierro amarillo (E172).

Jascayd 18 mg comprimidos

- El principio activo es nerandomilast. Cada comprimido contiene 18 mg de nerandomilast.
- Los demás componentes son:
 - lactosa monohidrato;
 - celulosa microcristalina;
 - hidroxipropilcelulosa;
 - croscarmelosa sódica;
 - estearato de magnesio;
 - hipromelosa 2910;
 - talco;
 - manitol;
 - macrogol 8000;
 - óxido de hierro rojo (E172);
 - óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Jascayd 9 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo claro, ovalados y biconvexos. Tienen “F9” en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. Los comprimidos tienen 9,5 mm de longitud y 4,6 mm de anchura.

Jascayd 18 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rojo claro, ovalados y biconvexos. Tienen “F18” en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. Los comprimidos tienen 12 mm de longitud y 5,9 mm de anchura.

Jascayd comprimidos está disponible en:

- Blísteres precortados unidos de PVC/aluminio.
Los tamaños de envases son 10 × 1, 30 × 1 o 60 × 1 comprimidos recubiertos con película.
- Frasco de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños.
Los tamaños de envases son 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.