

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE



Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg nerandomilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 81,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 18 mg nerandomilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 162,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükkis „F9“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti pikkus on 9,5 mm ja laius 4,6 mm).

Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepunane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükkis „F18“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti pikkus on 12 mm ja laius 5,9 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jascayd on näidustatud idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanud patsientidel.

Jascayd on näidustatud progresseeruva kopsufibroosi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on kogemusi haiguste ravis, milleks Jascayd on heaks kiidetud.

Annustamine

Soovitatav annus on 18 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12 tunnise vahega.

Olenevalt patsiendi individuaalsest kõrvaltoimete (kõhulahtisus või kehakaalu vähenemine) taluvusest (vt lõigud 4.4 ja 4.8) ja põhinedes nerandomilastiga ravist saadaval eeldataval kasul (vt lõik 5.1) võib annust vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (v.a samaaegselt pirfenidooni või tsütokroom P450 3A [CYP3A] tugevaid kuni mõõdukaid indutseerijaid kasutavatel patsientidel, vt lõik 4.5). Kui kõrvaltoime on taandunud või allub piisavalt ravile, võib ravi uuesti jätkata soovitatava annusega 18 mg kaks korda ööpäevas.

Samaaegne kasutamine koos CYP3A tugevate inhibiitoritega

Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A tugevate inhibiitoritega tuleb annust vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos CYP3A tugevate või mõõdukate indutseerijatega

Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A tugevate või mõõdukate indutseerijatega on soovitatav annus 18 mg kaks korda ööpäevas ja seda ei tohi vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos pirfenidooniga

Samaaegsel kasutamisel koos pirfenidooniga vähenes nerandomilasti ekspositsioon ligikaudu 50% (vt lõik 4.5). Pirfenidooni kasutavatele patsientidele on soovitatav annus 18 mg kaks korda ööpäevas ja seda ei tohi vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine annus võtta järgmisel plaanipärasel ajal. Patsient ei tohi võtta täiendavat annust. Soovitatavat maksimaalset annust 18 mg kaks korda ööpäevas ei tohi ületada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 15 ja < 90 ml/min CKD-EPI [*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, kroonilise neeruhaiguse epidemioloogia koostöörühm] valemi järgi) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min) patsientide ravimine ei ole soovitatav. Nendel patsientidel ei ole nerandomilasti farmakokineetikat, ohutust ega efektiivsust uuritud.

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A-klass) või mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientide ravimine ei ole soovitatav. Nendel patsientidel ei ole nerandomilasti farmakokineetikat, ohutust ega efektiivsust uuritud.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Jascayd on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Jascaydi võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Teine manustamisviis

Patsientidele, kellel on raskusi terve tableti allaneelamisega, võib selle disperseerida klaasis ligikaudu 100 ml-s gaseerimata, toatemperatuuriga joogivees. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb panna vette ilma purustamata ja seda tuleb regulaarselt segada ligikaudu 15...20 minuti jooksul, kuni tablett on disperseerunud väga väikesteks tükkideks (tabletid ei lahustu täielikult). Saadud dispersioon tuleb ära juua 2 tunni jooksul pärast segamist. Kui patsient dispersiooni kohe ära ei joo, peab ta seda enne joomist uuesti segama. Kogu annuse manustamise tagamiseks tuleb klaasi loputada ligikaudu 100 ml veega, mis tuleb samuti ära juua.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus, iiveldus ja söögiisu vähenemine

Kliinilistes uuringutes olid sageli teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus ja söögiisu vähenemine (vt lõik 4.8), eriti patsientidel, kes said nerandomilasti kombinatsioonis nintedaniibi või pirfenidooniga. Enamikul patsientidest olid need kõrvaltoimed kerge kuni mõõduka raskusega. Patsiente tuleb jälgida ning kõrvaltoimeid ravida sobivate sümptomaatiliste meetmetega, näiteks vedeliku manustamise ning kõhulahtisuse- või iiveldusevastaste ravimitega, vastavalt vajadusele. Baasravi nintedaniibi või pirfenidooniga tuleb vähendada vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitusete kohaselt. Ettevaatus on vajalik patsientidel, kes on kurnatud, kellel esinevad seedetrakti sümptomid või kellel on varem esinenud nintedaniibi või pirfenidooni kasutamisel olulisi seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid. Kui raske või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse või vähenenud söögiisuga patsiendid sümptomaatilisele ravile ei allu ja annuse vähendamine (vt lõik 4.2) või ravi katkestamine toimet ei avalda, tuleb ravi nerandomilastiga lõpetada.

Kehakaalu vähenemine

Nerandomilastiga ravi on seostatud kehakaalu annusest sõltuva vähenemisega, eriti samaaegsel kasutamisel nintedaniibiga. Ravi ajal tuleb kehakaalu regulaarselt jälgida. Kui kehakaalu seletamatu vähenemine progresseerub või muutub kliiniliselt murettekitavaks, tuleb ravi uuesti hinnata ja kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Nerandomilasti tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes on alakaalulised või kellel esinevad seisundid, mille korral täiendav kehakaalu vähenemine võib olla meditsiiniliselt ebasoovitav (vt lõik 4.8).

Psühhiaatrilised häired

Idiopaatilise kopsufibroosiga ja progresseeruva kopsufibroosiga patsientidel võivad sageli kaasuda psühhiaatrilised häired. Nerandomilastiga tehtud kliinilistes uuringutes on kõigis ravirühmades teatatud psühhiaatriliste häirete juhtudest, sh väga harva suitsidaalsetest mõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Soovitatakse rutiinne jälgimine psühhiaatriliste häirete suhtes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro hindamise põhjal metaboliseerub nerandomilast peamiselt CYP3A vahendusel ja on P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

Teiste ravimpreparaatide toime nerandomilastile

CYP3A tugevad inhibiitorid

Kliiniline toime	Tervetele vabatahtlikele nerandomilasti 6 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel koos itrakonasooliga (nii CYP3A kui ka P-gp tugev inhibiitor) suurenes nerandomilasti ekspositsioon AUC põhjal 2,2 korda ja C_{max} i põhjal 1,3 korda.
Sekkumine	Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A tugevate inhibiitoritega tuleb annust vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).
Näited	Klaritromütsiin, itrakonasool, ritonaviir

CYP3A tugevad või mõõdukad indutseerijad

Kliiniline toime	Tervetele vabatahtlikele 18 mg nerandomilasti üksikannuse samaaegsel manustamisel koos karbamasepiini (CYP3A tugev indutseerija) mitme annusega vähenes nerandomilasti ekspositsioon AUC põhjal 51% ja C_{max} -i põhjal 31%. Tervetele vabatahtlikele 18 mg nerandomilasti üksikannuse samaaegsel manustamisel koos bosentaani (CYP3A mõõdukas indutseerija) mitme annusega vähenes nerandomilasti ekspositsioon AUC põhjal 41% ja C_{max} -i põhjal 15%.
Sekkumine	Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A tugevate või mõõdukate indutseerijatega on soovitatav annus 18 mg kaks korda ööpäevas ja seda ei tohi vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).
Näited	Karbamasepiin, naistepuna ürt, rifampitsiin, fenütoiin, bosentaan, metamisool

Pirfenidoon

Kliiniline toime	III faasi uuringus idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel täheldati samaaegsel kasutamisel koos pirfenidooniga nerandomilasti ekspositsiooni ligikaudu 50%-list vähenemist $C_{trough,ss}$ põhjal. <i>In vitro</i> andmete põhjal võib pirfenidoon indutseerida CYP3A aktiivsust, põhjustades nerandomilasti ekspositsiooni vähenemist. Kui selles III faasi uuringus manustati idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidele nerandomilasti samaaegselt pirfenidooniga, ei täheldatud efektiivsust 9 mg annuse puhul, kuid täheldati forsseeritud vitaalkapatsiteedi (<i>forced vital capacity</i> , FVC) vähenemist 18 mg annuse puhul (vt lõik 5.1).
Sekkumine	Pirfenidooni kasutavatele patsientidele on soovitatav annus 18 mg kaks korda ööpäevas ja seda ei tohi vähendada 9 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Nintedaniib

Samaaegsel kasutamisel koos nintedaniibiga nerandomilasti minimaalne kontsentratsioon tasakaalutingimustes ei muutunud.

Nerandomilasti toime muudele ravimpreparaatidele

Samaaegsel kasutamisel koos nerandomilastiga ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi järgmiste toimeainete farmakokineetikas: pirfenidoon, nintedaniib ja suukaudselt manustatav midasolaam (CYP3A4 substraat). Midasolaamiga samaaegse kasutamise tulemuste põhjal ei vähenda ega suurenda nerandomilast eeldatavasti teiste, peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide, nt suukaudsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid

Loomkatses täheldatud leidude põhjal võib nerandomilast põhjustada raseduse katkemist (vt allpool lõik „Rasedus“ ja lõik 5.3).

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada ravi ajal rasestumist vältida ja kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Nerandomilasti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatses täheldatud leidude põhjal võib nerandomilast põhjustada raseduse katkemist (vt lõik 5.3).

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada Jascaydi võtmise ajal rasestumist vältida. Jascaydi ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Naissoost patsientidele tuleb soovitada teavitada oma tervishoiuteenuse pakkujat, kui nad ravi ajal Jascaydiga rasestuvad või arvavad, et nad on rasedad. Rasedaid ja rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada võimalikust raseduse katkemise riskist.

Imetamine

Nerandomilasti leidumise kohta rinnapiimas ja toime kohta rinnaga toidetavale imikule või rinnapiima tootmisele andmed puuduvad. Uuringutes rottidel on täheldatud tõendeid selle kohta, et nerandomilast eritub rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Jascaydiga ravi ajal.

Fertiilsus

Nerandomilasti toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Emastel ja isastel rottidel ei täheldatud ühtegi fertiilsust mõjutavat kõrvaltoimet, kui ekspositsioon oli 4 korda suurem kui inimestel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jascayd ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja kehakaalu vähenemine.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused nerandomilasti annustega 9 mg või 18 mg kaks korda ööpäevas tehtud kahe randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas III faasi kliinilise uuringu (FIBRONEER-IPF idiopaatilise kopsufibroosiga ja FIBRONEER-ILD progresseeruva kopsufibroosiga patsientidel) 52 nädala andmete põhjal. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria	
		IPF^b	PPF
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	söögiisu vähenemine	sage	sage
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhulahtisus ^a	väga sage	väga sage
	iiveldus	sage	sage
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	seljavaalu	sage	sage
<i>Uuringud</i>	kehakaalu vähenemine ^a	sage	sage

^a Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^b Esinemissageduste arvutamisel jäeti välja andmed nende 9 mg annuse rühma patsientide kohta, kes said samaaegselt pirfenidooni, sest seda kombinatsiooni ei ole ravimite kliiniliselt olulise koostoime tõttu soovitatav kasutada (vt lõik 4.2 ja lõik 4.5).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Enamikul nerandomilastiga ravitud patsientidest oli kõhulahtisus kerge kuni mõõduka tugevusega ja esines üldiselt esimese 3 ravikuu ajal.

Enamikul juhtudest kasutati sümptomaatilist ravi kõhulahtisusevastaste ravimitega ja vajaduse korral vähendati baasravi nintedanibi või pirfenidooniga.

Raskest kõhulahtisusest on sagedamini teatatud patsientidel, kes said nerandomilasti kombinatsioonis nintedanibiga.

Kõhulahtisuse esinemissagedus olenes baasravi kasutamisest ja tüübist (vt tabel 2).

Tabel 2. Kõhulahtisuse esinemissagedus baasravi alusel moodustatud alarühmades 52 nädala jooksul uuringus FIBRONEER-IPF (idiopaatilise kopsufibroosiga patsiendid) ja uuringus FIBRONEER-ILD (progresseeruva kopsufibroosiga patsiendid).

	Idiopaatiline kopsufibroos (FIBRONEER-IPF)			Progresseeruv kopsufibroos (FIBRONEER-ILD)		
	Platseebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Platseebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
Baasravi puudub	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Baasravi nintedaniibiga	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Baasravi pirfenidooniga	8%	ei kohaldata ^a	23%	ei kohaldata ^b	ei kohaldata ^b	ei kohaldata ^b

^a Ei kohaldata, sest nerandomilasti annus 9 mg kaks korda ööpäevas ei ole soovitatav pirfenidooni saavatele patsientidele.

^b Ei kohaldata, sest uuringus FIBRONEER-ILD ei olnud pirfenidooni kasutamine baasravina lubatud.
bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Idiopaatiline kopsufibroos

Uuringus FIBRONEER-IPF ei teatatud idiopaatilise kopsufibroosi baasravi mittesaanud patsientidel raskest kõhulahtisusest; nintedaniibiga baasravi saanutel teatati sellest 5%-l 18 mg annuse rühmas, 2%-l 9 mg annuse rühmas ja < 1%-l platseebot saanud patsientidest; pirfenidooniga baasravi saanutel sellest ei teatatud.

Kõhulahtisus oli kõige sagedamini ravi katkestamisega seostatud kõrvaltoime ja seda esines kõige sagedamini nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel. Idiopaatilise kopsufibroosi baasravi mittesaanud patsientidel esines ravi katkestamist 1%-l 18 mg annuse rühmas ja sellest ei teatatud 9 mg annuse rühmas ega platseebot saanud patsientidel. Nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel teatati sellest 13%-l 18 mg annuse rühmas, 2%-l 9 mg annuse rühmas ja 1%-l platseebot saanud patsientidest. Pirfenidooniga baasravi saanud patsientidel 18 mg annuse rühmas ega platseebot saanud patsientidel ravi katkestamistest ei teatatud.

Progresseeruv kopsufibroos

Uuringus FIBRONEER-ILD ei teatatud nintedaniibiga baasravi mittesaanud patsientidel raskest kõhulahtisusest. Nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel teatati sellest 2%-l 18 mg annuse rühmas, 1%-l 9 mg annuse rühmas ja < 1% platseebot saanud patsientidest.

Kõhulahtisus oli kõige sagedamini ravi katkestamisega seostatud kõrvaltoime ja seda esines kõige sagedamini nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel. Nintedaniibiga baasravi mittesaanud patsientidel esines ravi katkestamist 1%-l in 18 mg annuse rühmas ja sellest ei teatatud 9 mg annuse rühmas ega platseebot saanud patsientidel. Nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel teatati sellest 4%-l 18 mg annuse rühmas, 3%-l 9 mg annuse rühmas ja 1%-l platseebot saanud patsientidest.

Kehakaalu vähenemine

Kliinilistes uuringutes algas kehakaalu vähenemine pärast teist ravinädalat ja stabiliseerus pärast 12. ravinädalat.

Idiopaatiline kopsufibroos

Uuringus FIBRONEER-IPF oli kehakaalu keskmine absoluutmuutus 52. nädalal võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel –2,6 kg, nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel –2,4 kg ja platseebot saanud patsientidel –1,8 kg.

Kehakaalu vähenemise esinemissagedus olenes idiopaatilise kopsufibroosi baasravi saamisest või puudumisest ning selle tüübist. Idiopaatilise kopsufibroosi baasravi mittesaanutel esines seda 7%-l

18 mg annuse rühmas, 1%-l 9 mg annuse rühmas ja 6%-l platseebot saanud patsientidest. Nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel esines seda 16%-l 18 mg annuse rühmas, 13%-l 9 mg annuse rühmas ja 11%-l platseebot saanud patsientidest. Pirfenidooniga baasravi saanud patsientidel esines seda 5%-l 18 mg annuse rühmas ja platseebot saanud patsientidest.

Progresseeruv kopsufibroos

Uuringus FIBRONEER-ILD oli kehakaalu keskmine absoluutmuutus 52. nädalal võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel –3,2 kg, nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel –2,0 kg ja platseebot saanud patsientidel –2,0 kg.

Kehakaalu vähenemise esinemissagedus olenes nintedaniibiga baasravi saamisest või puudumisest. Nintedaniibiga baasravi mittesaanutel esines seda 10%-l 18 mg annuse rühmas, 5%-l 9 mg annuse rühmas ja 4%-l platseebot saanud patsientidest. Nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel esines seda 11%-l 18 mg annuse rühmas, 9%-l 9 mg annuse rühmas ja 8%-l platseebot saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes uuriti tervetel vabatahtlikel nerandomilasti kuni 48 mg üksikannuseid; tõendeid annust piirava toksilisuse kohta ei leitud. Juhusliku üleannustamise juhtudest teatati kuni 17 päeva jooksul kuni 72 mg annuse ööpäevas saanud patsientidel.

Täheldatud kõrvaltoimed langesid kokku nerandomilasti teadaoleva ohutusprofiiliga.

Ravi

Üleannustamise korral soovitatakse patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid; ATC-kood: L04AA61.

Toimemehhanism

Nerandomilast on fosfodiesterasa 4 (*phosphodiesterase 4*, PDE4) selektiivne inhibiitor, mis inhibeerib isoensüümi PDE4B tugevamalt kui isoensüüme PDE4A, PDE4C ja PDE4D. *In vitro* andmete põhjal on selektiivsus PDE4D suhtes 9-kordne, PDE4A suhtes 24-kordne ja PDE4C suhtes 870-kordne. Soovitavate annuste kasutamisel võib eeldada PDE4B inhibeerimist ja PDE4D nõrgemat inhibeerimist. PDE4 hüdrolüüsib tsüklilist adenosinmonofosfaati (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) ja inaktiveerib selle. Nerandomilast avaldab nii antifibrootilist kui ka immunomoduleerivat toimet, sest PDE4B tugevam inhibeerimine suurendab rakusiseselt cAMPi sisaldust ja vähendab fibrootilise kopsuhaiguse korral üleekspressunud profibrootiliste kasvufaktorite ja inflamatoorsete tsütokiinide ekspressiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Nerandomilasti kuni 48 mg üksikannuste (2,2 korda suurem ekspositsioon kui hinnanguline $C_{\max,ss}$ inimestele soovitatava maksimaalse annuse korral) kasutamisel ei täheldatud kliiniliselt olulist QTc intervalli pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Idiopaatiline kopsufibroos

Nerandomilasti kliinilist efektiivsust ja ohutust idiopaatilise kopsufibroosiga täiskasvanud patsientidel, kes said või ei saanud baasravi nintedaniibi või pirfenidooniga, hinnati randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (FIBRONEER-IPF). Patsientidel pidi forsseeritud vitaalkapatsiteet (*forced vital capacity*, FVC) olema $\geq 45\%$ eeldatavast väärtusest ning kopsude süsinikmonooksiidi difusioonivõime (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) $\geq 25\%$ eeldatavast, hemoglobiini (Hb) suhtes korrigeeritud normväärtusest. 1177 patsienti randomeeriti suhtes 1 : 1 : 1 saama vähemalt 52 nädala jooksul nerandomilasti 9 mg annust kaks korda ööpäevas, nerandomilasti 18 mg annust kaks korda ööpäevas või platseebot kaks korda ööpäevas. Randomeerimisel stratifitseeriti patsiendid selle alusel, kas nad said enne uuringu algust baasravi nintedaniibi või pirfenidooniga või mitte. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli FVC absoluutne muutus milliliitrites võrreldes platseeboga alates uuringu algusest kuni 52. nädalani. Oluline teisene tulemusnäitaja oli aeg liittulemusnäitaja mis tahes komponendi (idiopaatilise kopsufibroosi esimene ägenemine, esimene hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm mis tahes ajal uuringu kestel) esmakordse esinemiseni. Patsientide jälgimise mediaankestus oli põhianalüüsi ajal 14,6 kuud ja uuringu lõppanalüüsi ajal 17,0 kuud.

Uuringupopulatsioon hõlmas 83% mehi ja 17% naisi, keskmine vanus oli 70 aastat (vahemikus 42...90 aastat). 31% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad. Uuringupopulatsioon hõlmas 68% valgenahalisi, 32% asiaate ja 0,5% mustanahalisi või afroameeriklasi. Enne uuringu algust teatati pulmonaalsest hüpertensioonist 3% patsientidest. 78% patsientidest said stabiilset ravi nintedaniibiga (46%) või pirfenidooniga (32%) ja 22% ei saanud kumbagi ravi (15% patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 8% olid varem katkestanud ravi nintedaniibi või pirfenidooniga). Enne uuringu algust oli keskmine FVC 2843 ml ja 78% eeldatavast normväärtusest. Uuringu alguses oli nintedaniibi või pirfenidooniga baasravi saanud patsientidel haigus kaugemale arenenud kui baasravi mittesaanud patsientidel, mida näitasid väiksem eeldatav keskmine FVC % (77% versus 82%), väiksem eeldatav keskmine DLCO % (50% versus 55%), pikem keskmine aeg alates esmasest diagnoosimisest (3,7 aastat versus 2,8 aastat) ja lisahapniku sagedasem kasutamine (23% versus 16%).

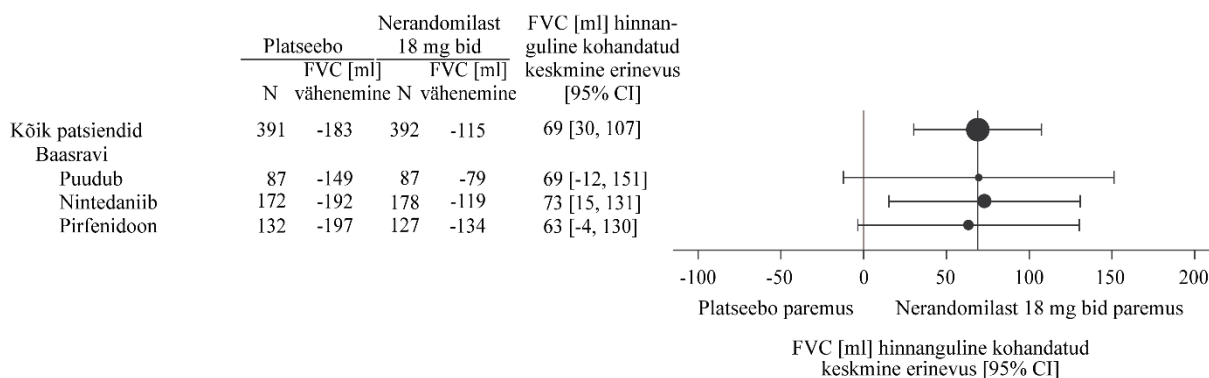
FVC muutus võrreldes uuringu algusega

Üldiselt paranes nerandomilastiga ravitud patsientidel esmane tulemusnäitaja – FVC absoluutne muutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani – statistiliselt olulisel määral võrreldes platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Nerandomilasti 18 mg või 9 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel oli kohandatud keskmine vähenemine vastavalt –115 ml ja –139 ml, platseeborühmas –183 ml. Ravierinevused võrreldes platseeborühmaga olid vastavalt 69 ml (95% CI [confidence interval, usaldusvahemik]: 30, 107; p-väärtus 0,0005) ja 45 ml (95% CI: 6, 83; p-väärtus 0,0222).

Idiopaatilise kopsufibroosi baasravina pirfenidooni saanud patsientidel täheldati ravimite koostoimet (vt lõik 4.5). Neil patsientidel ei täheldatud nerandomilasti 9 mg annuse saamisel kaks korda ööpäevas mingit ravitoimet.

Esmase tulemusnäitaja tulemused üldpopulatsioonis ja idiopaatilise kopsufibroosi baasravi alusel nerandomilasti 18 mg ja 9 mg annusega ravitutel võrreldes sobivat platseebot saanutega on esitatud vastavalt joonisel 1 ja joonisel 2.

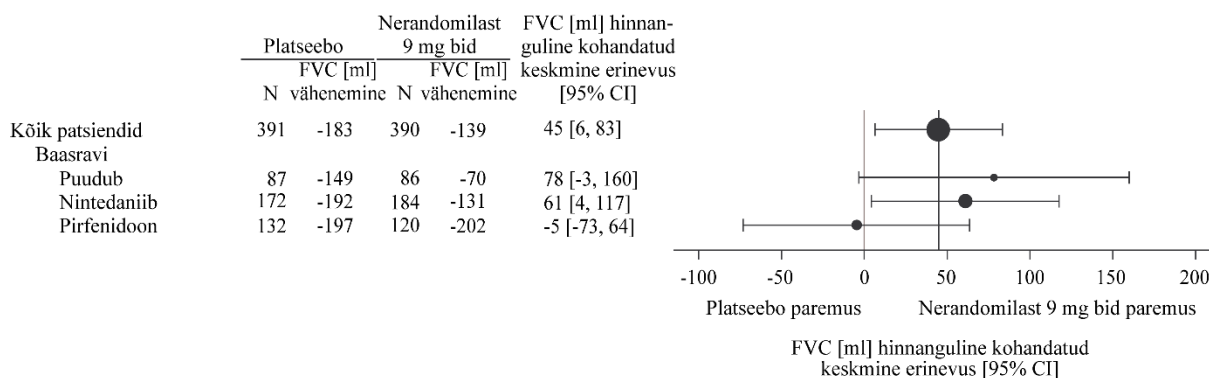
Joonis 1. FVC absoluutne muutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani uuringus FIBRONEER-IPF nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega



Enne 52. nädalat surnud patsientidel määrati väärtuseks muutus 10. protsentiilis võrreldes uuringu algusega.

bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Joonis 2. FVC absoluutne muutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani uuringus FIBRONEER-IPF nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega

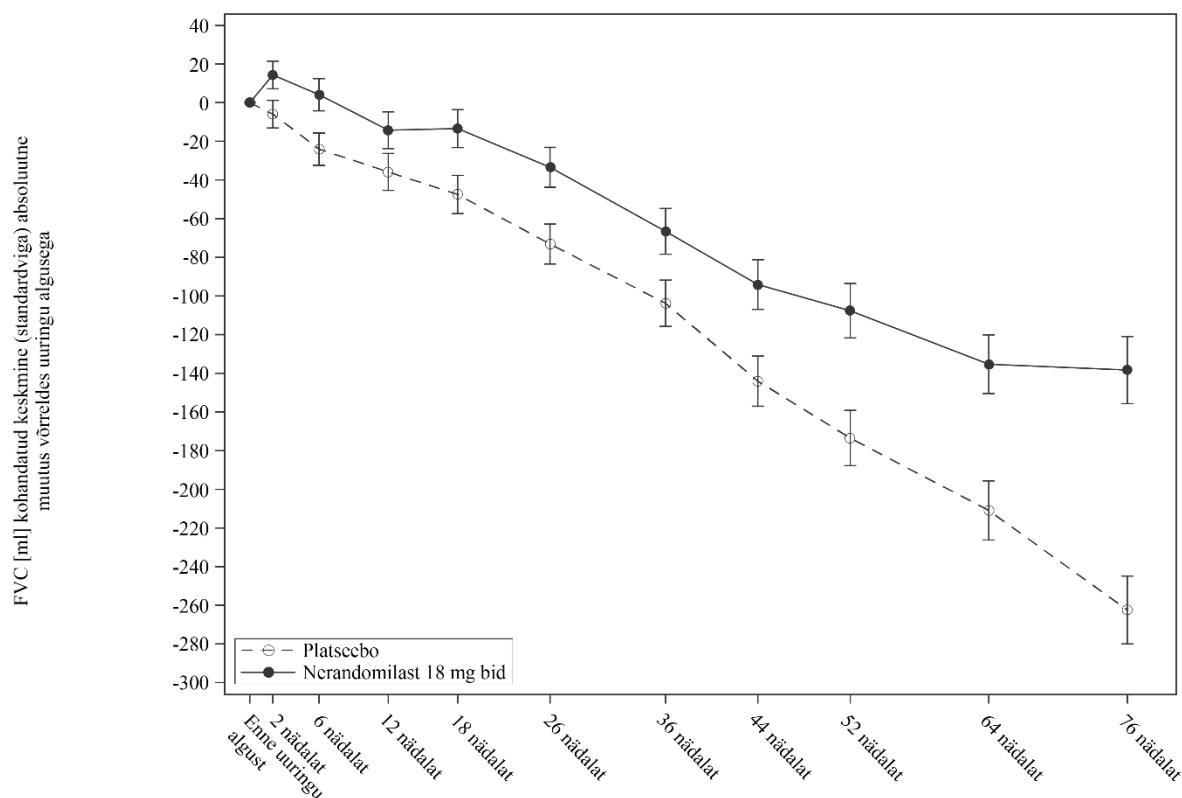


Enne 52. nädalat surnud patsientidel määrati väärtuseks muutus 10. protsentiilis võrreldes uuringu algusega.

bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Joonisel 3 on esitatud FVC muutus aja jooksul võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega. Kui FVC keskmist kohandatud muutust aja jooksul võrreldes uuringu algusega kujutati diagrammil, hakkasid kõverad eralduma alates 2. nädalast ja lahkumine jätkus kuni 52. nädalani ja kauem. Seda aja jooksul avaldunud toimet täheldati järjepidevalt kõigis idiopaatilise kopsufibroosi baasravi alusel moodustatud alarühmades.

Joonis 3. FVC väärtuse muutus (ml) aja jooksul võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringus FIBRONEER-IPF



Patsientide arv

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

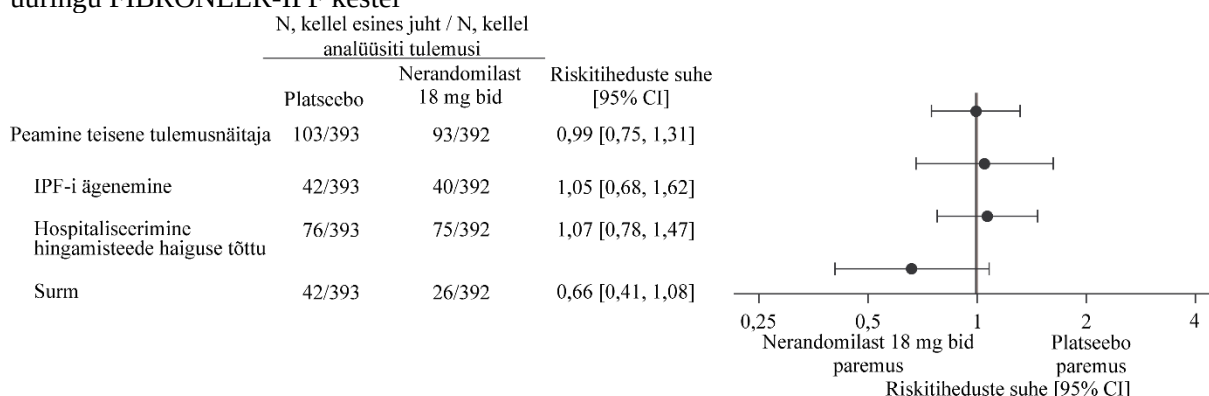
bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Aeg idiopaatilise kopsufibroosi esimese ägenemiseni, esimese hospitaliseerimiseni hingamisteede haiguse tõttu või surmani

Oluline teisene liitlulemusnäitaja oli aeg idiopaatilise kopsufibroosi ägenemise esimese juhuni, esimese hospitaliseerimiseni hingamisteede haiguse tõttu või surmajuhuni mis tahes ajal uuringu kestel. Idiopaatilise kopsufibroosi ägenemine määratleti kui düspnoe äge süvenemine või teke tüüpiliselt vähem kui 1 kuu jooksul, kompuutertomograafia uuringuga tuvastatud uued kahepoolised mattklaasi tüüpi varjustused ja/või konsolidatsioonikolded lisaks idiopaatilisele kopsufibroosile viitavatele taustmuutustele ning seisundi halvenemine, mida ei olnud võimalik täielikult selgitada südamepuudulikkuse või hüpervoleemiaga. Idiopaatilise kopsufibroosi ägenemisi ega hingamisteede haiguse tõttu hospitaliseerimisi ei standarditud ega hinnatud tsentraalselt. Kokkuvõttes ei olnud olulise teisese liitlulemusnäitaja osas nerandomilasti 18 mg annuse või 9 mg annuse rühmas statistiliselt olulist ravierinevust võrreldes platseeborühmas täheldatuga. Põhianalüüsi ajal esines olulise teisese tulemusnäitaja juhte 18 mg annuse rühmas 85 patsiendil (22%), 9 mg annuse rühmas 79 patsiendil (20%) ja platseeborühmas 80 patsiendil (20%). Võrreldes platseeboga oli esimese juhuni kulunud aja riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 18 mg annuse rühmas 1,17 (95% CI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) ja 9 mg annuse rühmas 1,03 (95% CI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$).

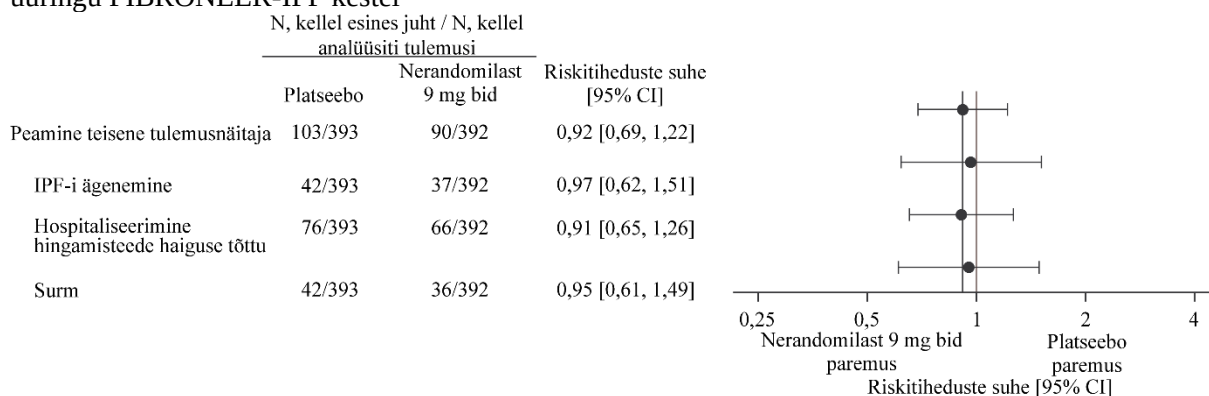
Nerandomilasti 18 mg ja 9 mg annusega saavutatud tulemused uuringu FIBRONEER-IPF kestel võrreldes platseeborühmas täheldatutega olulise teisese tulemusnäitaja ja selle komponentide kohta uuringu lõppanalüüsi ajal vt joonis 4 ja joonis 5.

Joonis 4. Idiopaatilise kopsufibroosi ägenemine, hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringu FIBRONEER-IPF kestel



bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Joonis 5. Idiopaatilise kopsufibroosi ägenemine, hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringu FIBRONEER-IPF kestel

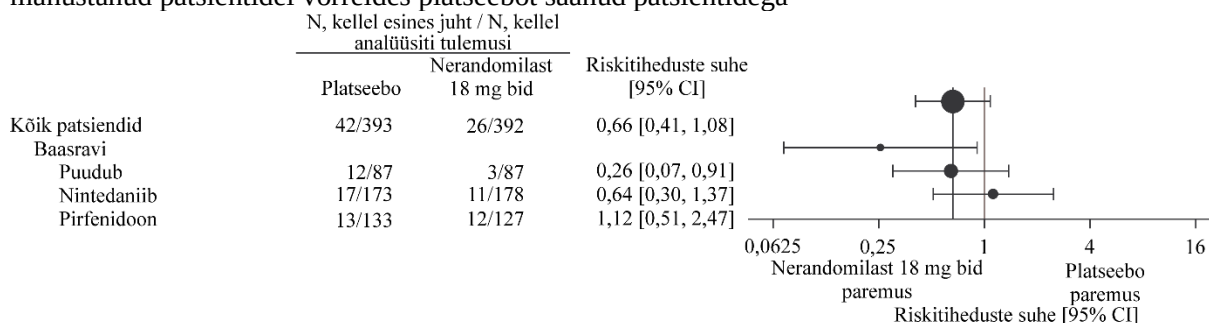


Tulemused on esitatud üldpopulatsiooni kohta, kes said nerandomilasti annuse 9 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega.
bid = kaks korda ööpäevas

Uuringu lõppanalüüsi andmete kohaselt suri 18 mg annuse rühmas 26 patsienti (7%), 9 mg annuse rühmas 36 patsienti (9%) ja platseeborühmas 42 patsienti (11%). Võrreldes platseeboga oli surmani kulunud aja riskitiheduste suhe 18 mg annuse rühmas 0,66 (95% CI: 0,41; 1,08) ja 9 mg annuse rühmas 0,95 (95% CI: 0,61; 1,49).

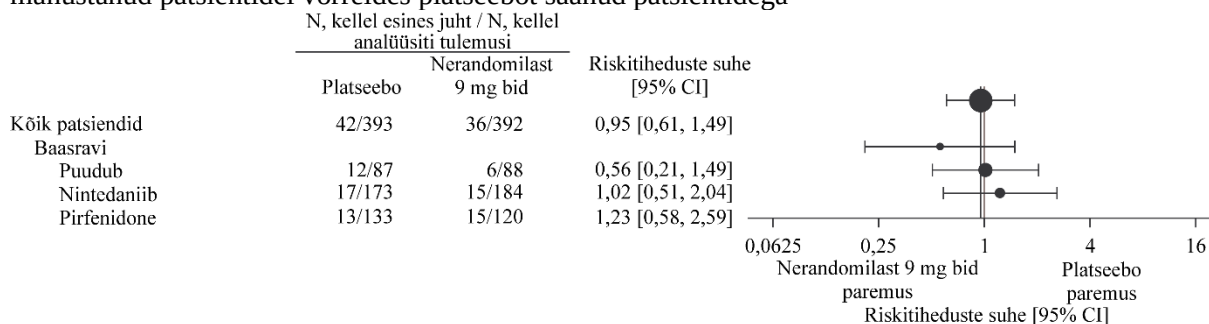
Joonisel 6 ja joonisel 7 on esitatud baasravi alusel moodustatud alarühmades kogu uuringu kestel surmani kulunud aja analüüs (uuringu lõppanalüüs) vastavalt nerandomilasti 18 mg ja 9 mg annuse rühmades võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega.

Joonis 6. Surmani kulunud aeg uuringu FIBRONEER-IPF kestel nerandomilasti 18 mg annuse manustanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega



bid = kaks korda ööpäevas

Joonis 7. Surmani kulunud aeg uuringu FIBRONEER-IPF kestel nerandomilasti 9 mg annuse manustanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega



Tulemused on esitatud üldpopulatsiooni kohta, kes said nerandomilasti annuse 9 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega.
bid = kaks korda ööpäevas

Progresseeruv kopsufibroos

Nerandomilasti kliinilist efektiivsust ja ohutust progresseeruva kopsufibroosiga täiskasvanud patsientidel hinnati randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (FIBRONEER-ILD). Uuringusse valiti need progresseeruva kopsufibroosiga patsiendid, kellel oli HRCT-uuringu (*high resolution computed tomography*, kõrglahutuslik kompuutertomograafia) põhjal ulatuslik fibroos (fibroseerumine üle 10%) ja esinesid progresseerumise kliinilised nähud (määratletud kui FVC vähenemine $\geq 10\%$, FVC vähenemine $\geq 5\%$ kuni $< 10\%$ koos hingamisteede haiguse sümptomite või piltuuringu tulemuste halvenemisega või hingamisteede haiguse sümptomite halvenemine ja piltuuringu tulemuste halvenemine, mis kõik esinesid 24 kuu jooksul enne skriinimist). Patsientidel pidi FVC olema $\geq 45\%$ eeldatavast väärtusest ning kopsude süsinikmonooksiidi difusioonivõime (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) $\geq 25\%$ eeldatavast, hemoglobiini (Hb) suhtes korrigeeritud normväärtusest. Uuringusse sobivad patsiendid said või ei saanud stabiilset baasravi nintedaniibiga. 1178 patsienti randomeeriti suhtes 1 : 1 : 1 saama vähemalt 52 nädala jooksul nerandomilasti 9 mg annust kaks korda ööpäevas, nerandomilasti 18 mg annust kaks korda ööpäevas või platseebot kaks korda ööpäevas. Randomeerimisel stratifitseeriti patsiendid selle järgi, kas nad said või ei saanud baasravi nintedaniibiga, ja kõrglahutusliku kompuutertomograafilise uuringuga (HRCT) kindlaks tehtud muutuste järgi (tavalisele interstitsiaalsele pneumooniale [*usual interstitial pneumonia*, UIP] omased või UIP-le sarnased fibrootilised muutused *versus* muud fibrootilised muutused), kasutades tsentraalset hindamist.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli FVC absoluutne muutus milliliitrites võrreldes platseeboga alates uuringu algusest kuni 52. nädalani. Oluline teisene tulemusnäitaja oli aeg liitulemusnäitaja mis tahes komponendi (interstitsiaalse kopsuhaiguse esimene ägenemine, esimene hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm mis tahes ajal uuringu kestel) esmakordse esinemiseni. Patsientide jälgimise mediaankestus oli põhianalüüsi ajal 15,4 kuud ja uuringu lõppanalüüsi ajal 17,2 kuud.

Uuringupopulatsioon hõlmas 56% mehi ja 44% naisi, keskmine vanus oli 66 aastat (vahemikus 26...88 aastat). 20% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad. Uuringu populatsioon hõlmas 58% valgenahalisi, 39% asiaate ja 1% mustanahalisi või afroameeriklasi. Enne uuringu algust teatati pulmonaalsest hüpertensioonist 5% patsientidest.

44% patsientidest said stabiilset ravi nintedaniibiga ja 56% ei saanud ravi nintedaniibiga (44% patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 12% olid varem katkestanud ravi nintedaniibiga). Enne uuringu algust tehtud HRCT-uuringu tulemuste järgi oli 71%l patsientidest UIP-le omased või UIP-le sarnased fibrootilised muutused ja 29%l patsientidest olid muud fibrootilised muutused. Interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientide põhihaiguse kliinilised diagnoosid olid autoimmuunsed interstitsiaalsed kopsuhaigused (28%), ülilitundlikkuspneumoniit (20%), klassifitseerimata idiopaatiline interstitsiaalne pneumoonia (20%), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia (19%) ja muud interstitsiaalsed kopsuhaigused (14%). Enne uuringu algust oli keskmine FVC 2353 ml ja 70% eeldatavast normaalväärtusest. Uuringu alguses oli nintedaniibiga baasravi saanud patsientidel haigus

kaugemale arenenud kui baasravi mittesaanud patsientidel, mida näitasid veidi väiksem eeldatav keskmine FVC % (69% versus 71%), väiksem eeldatav keskmine DLCO % (45% versus 52%), pikem keskmine aeg alates esmasest diagnoosimisest (4,4 aastat versus 4,0 aastat) ja lisahapniku sagedasem kasutamine (38% versus 19%).

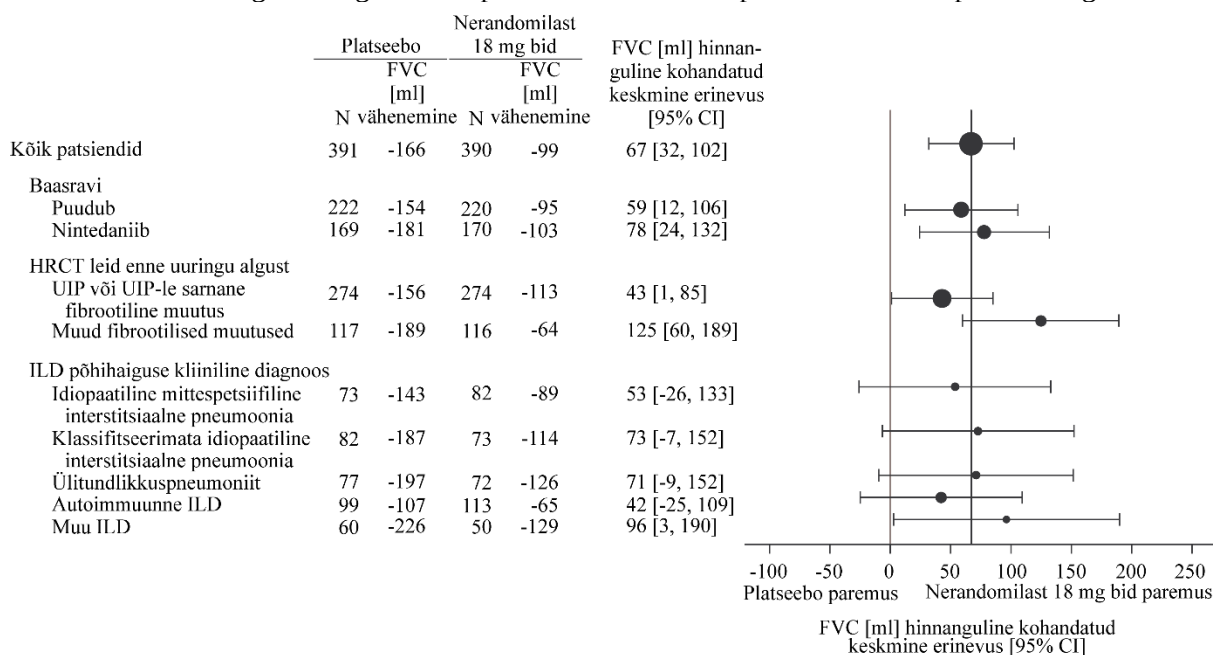
FVC muutus võrreldes uuringu algusega

Üldiselt paranes nerandomilastiga ravitud patsientidel esmane tulemusnäitaja – FVC absoluutne muutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani – statistiliselt olulisel määral võrreldes platseebot saanud patsientidel täheldatuga.

Nerandomilasti 18 mg või 9 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel oli kohandatud keskmine vähenemine vastavalt –99 ml ja –85 ml, platseeborühmas –166 ml. Ravierinevused võrreldes platseeborühmaga olid vastavalt 67 ml (95% CI: 32, 102; p-väärtus 0,0002) ja 81 ml (95% CI: 46, 116; p-väärtus < 0,0001).

Esmase analüüsi tulemused olid järjepidevad kõigis eelmääratletud alarühmades, mis olid jaotatud nintedaniibiga baasravi olemasolu või puudumise, HRCT-uuringuga tuvastatud muutuste ja põhihaigusena interstitsiaalse kopsuhaiguse kliiniliste diagnooside järgi. Vt joonis 8 ja joonis 9.

Joonis 8. FVC absoluutmuutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani uuringus FIBRONEER-ILD nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega

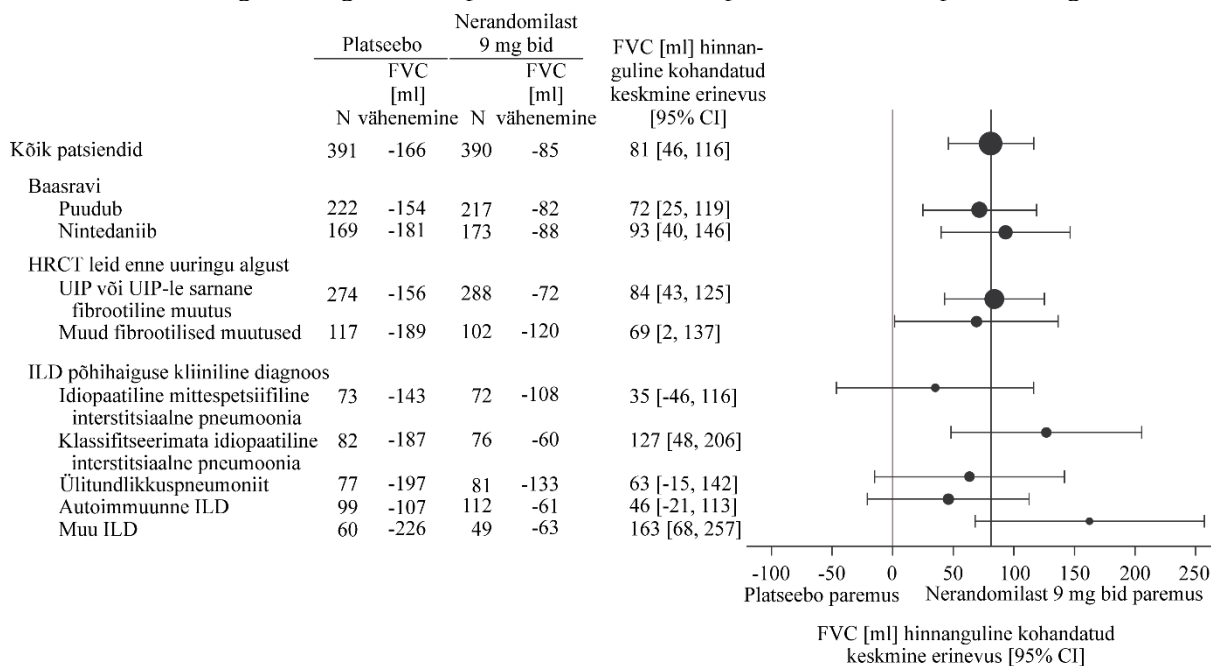


Enne 52. nädalat surnud patsientidel määrati väärtuseks muutus 10. protsentiilis võrreldes uuringu algusega.

bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

ILD (*interstitial lung disease*) = interstitsiaalne kopsuhaigus

Joonis 9. FVC absoluutmuutus (ml) uuringu algusest kuni 52. nädalani uuringus FIBRONEER-ILD nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega

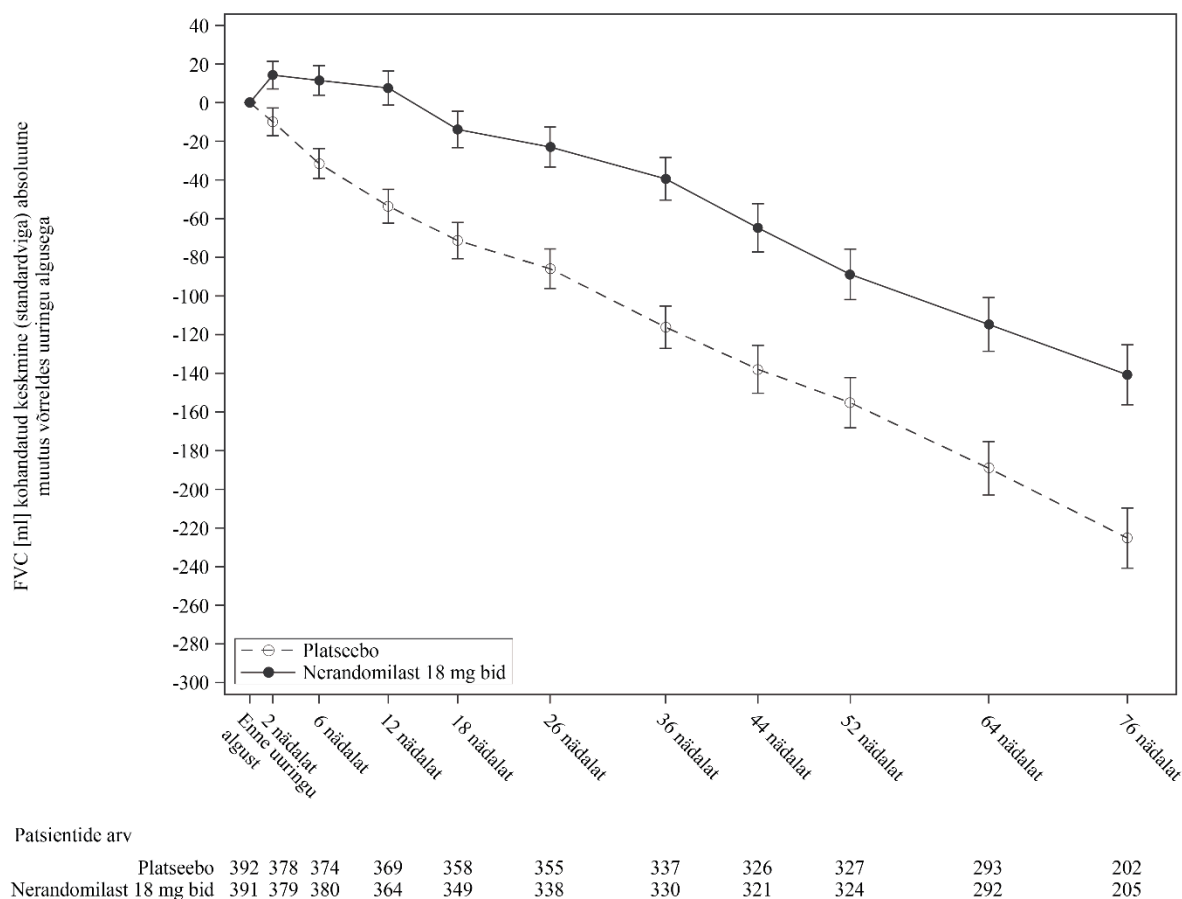


Enne 52. nädalat surnud patsientidel määrati väärtuseks muutus 10. protsentiilis võrreldes uuringu algusega.

bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Joonisel 10 on esitatud FVC muutus aja jooksul võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega. Kui FVC keskmist kohandatud muutust aja jooksul võrreldes uuringu algusega kujutati diagrammil, hakkasid kõverad eralduma alates 2. nädalast ja lahknemine jätkus kuni 52. nädalani ja kauem. Seda aja jooksul avaldunud toimet täheldati järjepidevalt olenemata nintedaniibiga baasravist.

Joonis 10. FVC muutus (ml) aja jooksul võrreldes uuringu algusega nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringus FIBRONEER-ILD



bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Aeg interstitsiaalse kopsuhaiguse esimese ägenemiseni, esimese hospitaliseerimiseni hingamisteede haiguse tõttu või surmani

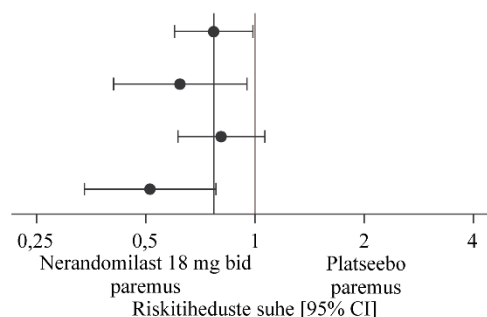
Oluline teisene liitumusnäitaja oli aeg interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemise esimese juhuni, esimese hospitaliseerimiseni hingamisteede haiguse tõttu või surmajuhuni mis tahes ajal uuringu kestel. Interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemine määratleti kui düspnoe äge süvenemine või teke tüüpiliselt vähem kui 1 kuu jooksul, kompuutertomograafia uuringuga tuvastatud uued kahepoolised mattklaasi tüüpi varjustused ja/või konsolidatsioonikolded lisaks fibroseerivale interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavatele taustmuutustele ning seisundi halvenemine, mida ei olnud võimalik täielikult selgitada südamepuudulikkuse või hüpertensiooniaga. Interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemise ega hingamisteede haiguse tõttu hospitaliseerimise ei standarditud ega hinnatud tsentraalselt.

Olulise teise tulemusnäitaja esinemisrisk oli nerandomilasti mõlema annuse rühmas arvuliselt väiksem kui platseeborühmas. Põhianalüüsi ajal esines olulise teise tulemusnäitaja juhte 18 mg annuse rühmas 95 patsiendil (24%), 9 mg annuse rühmas 110 patsiendil (28%) ja platseeborühmas 122 patsiendil (31%). Võrreldes platseeboga oli esimese juhuni kulunud aja riskitiheduste suhe 18 mg annuse rühmas 0,77 (95% CI: 0,59; 1,01; $p = 0,0602$) ja 9 mg annuse rühmas 0,88 (95% CI: 0,68; 1,14; $p = 0,3398$).

Nerandomilasti 18 mg ja 9 mg annusega saavutatud tulemused uuringu FIBRONEER-ILD kestel võrreldes platseeborühmas täheldatutega olulise teise tulemusnäitaja ja selle komponentide kohta uuringu lõppanalüüsi ajal vt joonis 11 ja joonis 12.

Joonis 11. Interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemine, hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm nerandomilasti 18 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringu FIBRONEER-ILD kestel

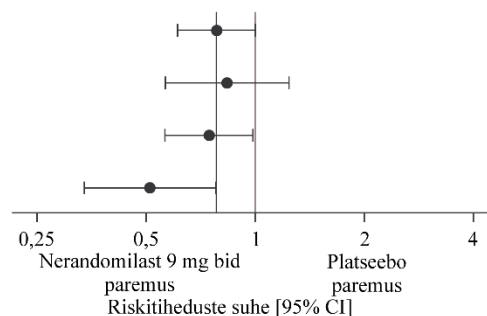
	N, kellel esines juht / N, kellel analüüsiti tulemusi		Riskitiheduste suhe [95% CI]
	Platseebo	Nerandomilast 18 mg bid	
Peamine teisene tulemusnäitaja	143/392	113/391	0,77 [0,60, 0,99]
ILD-i ägenemine	57/392	35/391	0,62 [0,41, 0,95]
Hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu	113/392	94/391	0,81 [0,61, 1,06]
Surm	64/392	34/391	0,51 [0,34, 0,78]



bid (*bis in die*) = kaks korda ööpäevas

Joonis 12. Interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemine, hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu või surm nerandomilasti 9 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega uuringu FIBRONEER-ILD kestel

	N, kellel esines juht / N, kellel analüüsiti tulemusi		Riskitiheduste suhe [95% CI]
	Platseebo	Nerandomilast 9 mg bid	
Peamine teisene tulemusnäitaja	143/392	116/393	0,78 [0,61, 1,00]
ILD-i ägenemine	57/392	46/393	0,84 [0,57, 1,24]
Hospitaliseerimine hingamisteede haiguse tõttu	113/392	90/393	0,75 [0,56, 0,99]
Surm	64/392	36/393	0,51 [0,34, 0,78]



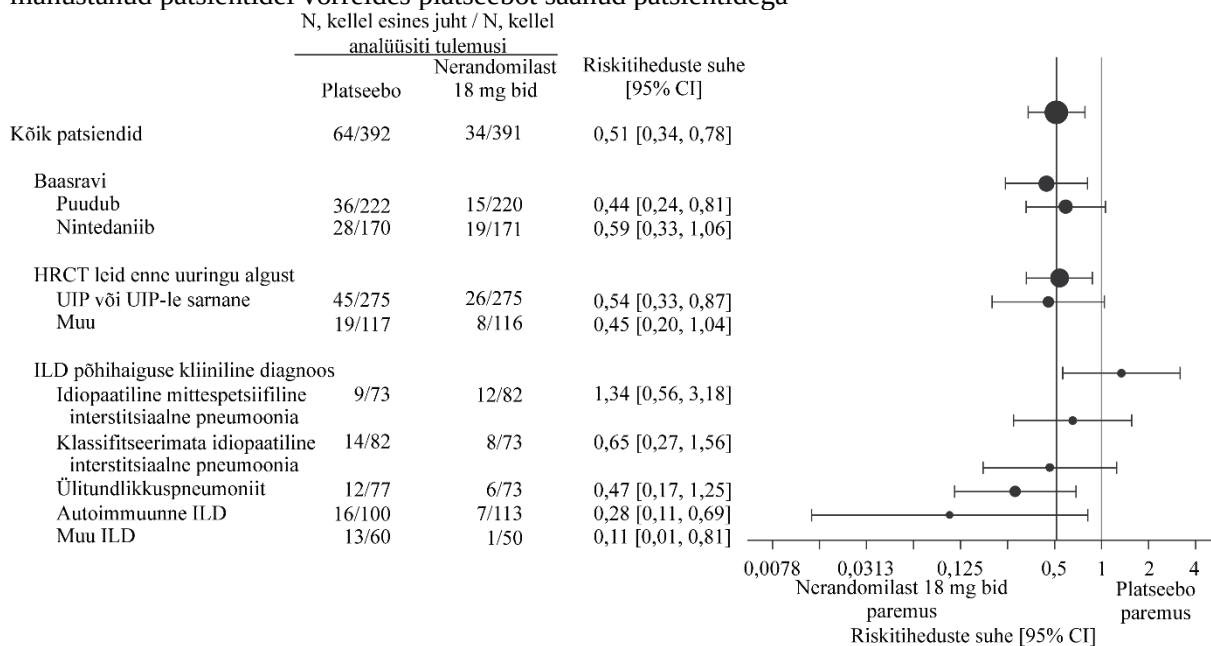
bid = kaks korda ööpäevas

Olulise teisese tulemusnäitaja osas olid tulemused üldiselt järjepidevad olenemata nintedaniibiga baasravist ja HRCT-uuringuga tuvastatud muutustest.

Uuringu lõppanalüüsi andmete kohaselt suri 18 mg annuse rühmas 34 patsienti (9%), 9 mg annuse rühmas 36 patsienti (9%) ja platseeborühmas 64 patsienti (16%). Võrreldes platseeboga oli surmani kulunud aja riskitiheduste suhe 18 mg annuse rühmas 0,51 (95% CI: 0,34; 0,78) ja 9 mg annuse rühmas 0,51 (95% CI: 0,34; 0,78).

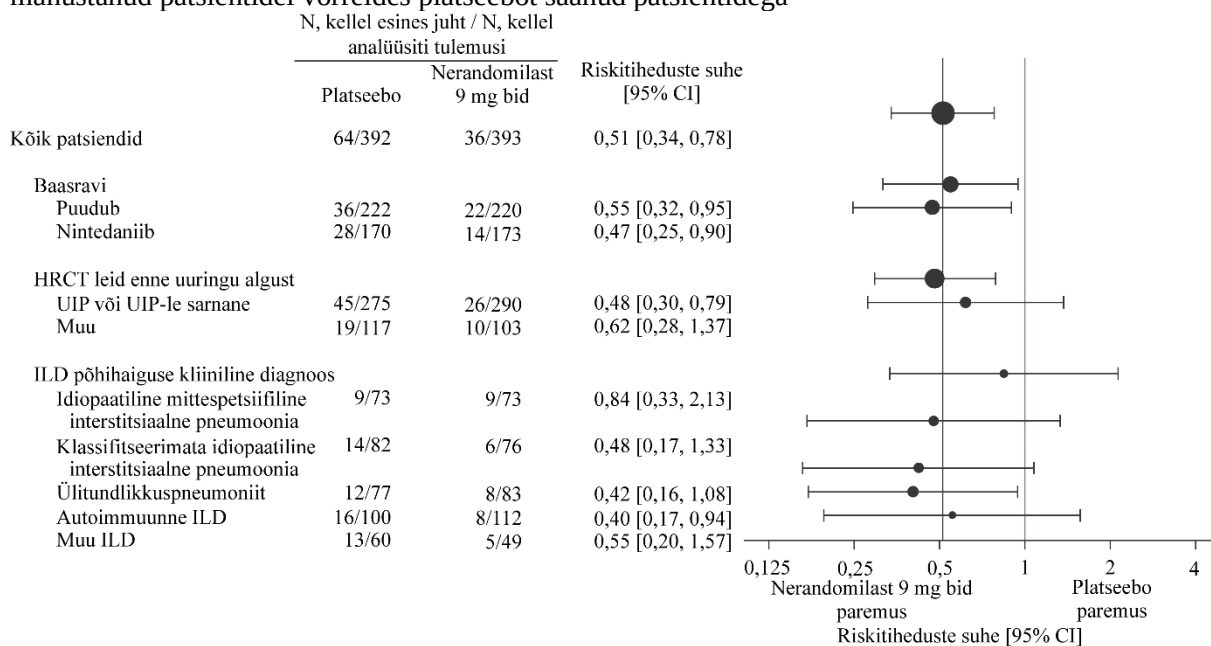
Joonisel 13 ja joonisel 14 on esitatud baasravi ja HRCT-uuringuga tuvastatud muutuse ning ka interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientide põhihaiguse kliinilise diagnoosi alusel moodustatud alarühmades kogu uuringu kestel surmani kulunud aja analüüs (uuringu lõppanalüüs) vastavalt nerandomilasti 18 mg ja 9 mg annuste rühmades võrreldes sobivat platseebot saanud patsientidega.

Joonis 13. Surmani kulunud aeg uuringu FIBRONEER-ILD kestel nerandomilasti 18 mg annuse manustanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega



bid = kaks korda ööpäevas

Joonis 14. Surmani kulunud aeg uuringu FIBRONEER-ILD kestel nerandomilasti 9 mg annuse manustanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega



bid = kaks korda ööpäevas

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Jascaydiga läbi viidud uuringute tulemused fibroseeriva interstitsiaalse kopsuhaigusega laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nerandomilasti farmakokineetikat on kirjeldatud tervetel vabatahtlikel, idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel ja progresseeruva kopsufibroosiga patsientidel. Üheski neist populatsioonidest ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi nerandomilasti farmakokineetikas.

Imendumine

Pärast nerandomilasti 9 mg and 18 mg annuse suukaudset manustamist oli mediaanaeg (T_{max}) tippkontsentratsiooni saavutamiseni plasmas (C_{max}) 1,00...1,25 h (vahemikus 0,5...4 tundi). Nerandomilasti absoluutne suukaudne biosaadavus oli 73% (90% CI: 67...79%).

Nerandomilasti 18 mg annuse manustamisel koos rasva- ja kaloririkka einega nerandomilasti ekspositsioon kliiniliselt olulisel määral ei muutunud (AUC suurenes ligikaudu 15% ja C_{max} vähenes ligikaudu 14%).

Jaotumine

Pärast nerandomilasti üksikannuse intravenooset manustamist oli jaotusruumala geomeetiline keskmine V_{ss} ligikaudu 94 l (geomeetiline variatsioonikordaja 32,0%). Nerandomilast oli *in vitro* transportervalgu P-gp substraat, kuid mitte rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide OATP1B1 ning OATP1B3, orgaaniliste anioonide transporterite OAT1 ning OAT3 ja orgaaniliste katioonide transporterite OCT2 (*organic cationic transporter*) substraat.

Nerandomilasti seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* oli 77% ja see ei sõltunud kontsentratsioonist.

Tervetel vabatahtlikel jaotus nerandomilast peamiselt plasmas, vere-plasma suhe oli 0,6...0,8.

Biotransformatsioon

Nerandomilast metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendatud oksüdatsiooni ja uridiin-5'-difosfaatglükuronosüüli transferaasi mitme ensüümi vahendatud glükuronisatsiooni teel.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist oli nerandomilast peamine tsirkuleeriv komponent, moodustades ligikaudu 50% tsirkuleerivast radioaktiivsusest.

Pärast nerandomilasti 12 mg annuse korduvat suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas oli tasakaalukontsentratsiooni saavutamisel plasmas tuvastatud ainus peamine metaboliit dioksüdatiivne metaboliit BI 764333/M480(4). Tasakaalukontsentratsioonil moodustas see farmakoloogiliselt inaktiivne metaboliit 12% plasmas sisalduva lähteühendi ja kõigi selle metaboliitide koguhulgast.

Nerandomilastil on kiraalne väevliaatom ja Jascayd sisaldab peamiselt kiraalselt puhast nerandomilasti (R-enantiomeeri). Pärast nerandomilasti suukaudset manustamist toimub metabolismi käigus kiraalne inversioon R-enantiomeerist S-enantiomeeriks. Tehti kindlaks, et S-enantiomeer on nerandomilasti väheoluline (3% kogu tsirkuleerivast radioaktiivsusest) metaboliit ja farmakoloogiliselt inaktiivne. Peamiseks tsirkuleerivaks enantiomeeriks jäi farmakoloogiliselt aktiivne R-enantiomeer.

Eritumine

Pärast nerandomilasti 18 mg annuse korduvat suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas oli lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 10...17 h ja geomeetiline keskmine näiline kliirens plasmast oli tasakaalukontsentratsioonil 274 ml/min; individuaalne varieeruvus oli 23,6% (geomeetiline variatsioonikordaja (%)). Pärast nerandomilasti 18 mg radiomärgistatud üksikannuse suukaudset manustamist eritus ligikaudu 95% annusest 9 päeva jooksul pärast manustamist, sellest 58% eritus roojaga (13% muutumatul kujul) ja 36% uriiniga (12% muutumatul kujul).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast nii nerandomilasti üksikannuste (0,06...48 mg) kui ka mitme annuse (1...18 mg kaks korda ööpäevas) suukaudset manustamist oli farmakokineetika annusega proportsionaalne.

Pärast nerandomilasti 18 mg annuse suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4 päeva jooksul, akumulatsioonimäär oli AUC ja C_{max} -i põhjal kuni 1,38.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanus, sugu, etniline päritolu, neeru- või maksakahjustus

Nerandomilasti farmakokineetikas ei täheldatud vanuse (18...90 aastat), soo, etnilise päritolu (hispaaniakeelsetest riikidest / Ladina-Ameerikast või mitte), kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse ($eGFR \geq 15...< 90$ ml/min CKD-EPI valemi järgi) või kerge (Childi-Pugh' A-klass) või mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustuse põhjal kliiniliselt olulisi erinevusi. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ega raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' C-klass) patsiente ei ole uuritud.

Rass

Aasia päritolu patsientidel on nerandomilasti minimaalne kontsentratsioon kuni 47% suurem kui valgenahalistel patsientidel. See toime ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitasid, et väiksema kehakaaluga patsientidel on nerandomilasti ekspositsioon suurem ja suurema kehakaaluga patsientidel on ekspositsioon väiksem. Kehakaalu mõju nerandomilasti kontsentratsioonile plasmas ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Nerandomilasti minimaalse kontsentratsiooni suurenemist tasakaaluseisundis seostati parema efektiivsusega idiopaatilise kopsufibroosiga ja progresseeruva kopsufibroosiga patsientidel, mida näitas absoluutse forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) väiksem vähenemine 52 nädala jooksul võrreldes uuringu algusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Puuduvad tõendid fototoksilisuse kohta.

Korduvtoksilisuse uuringud tehti rottidel, minisigadel ja ahvidel. Rottidel ja minisigadel oli peamine leid vaskulopaatia (põletik, hemorraagia ja veresoonte nekroos). Ahvidel ei täheldatud pärast ööpäevas kuni 30 mg/kg annuse (10 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel (vt lõik 4.2)) manustamist mingeid vaskulaarseid kõrvaltoimeid. Rottidel ja minisigadel täheldati vaskulaarseid kõrvaltoimeid erinevates kudedes (st rottidel soolekinnistil ja seedetraktis, minisigadel südames ja kopsudes). Pikaajalistes uuringutes ei täheldatud rottidel vaskulaarseid kõrvaltoimeid 2 mg/kg annuse manustamisel ööpäevas; ühel miniseal täheldati vaskulaarseid kõrvaltoimeid 3 mg/kg annuse manustamisel ööpäevas (mõlemad on võrdsed AUC-l põhineva ekspositsiooniga inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel). Inimeste jaoks kõige asjakohasemal liigil – ahvidel – täheldatud ohutu ekspositsiooni piirid viitavad sellele, et primaadid on vaskulaarsete toimete suhtes vähem tundlikud kui teised liigid.

Ahvidel tehtud toksikoloogiauuringutes täheldati oksendamist ja südamega seotud leide (fokaalne degeneratsioon või nekroos, millega ei kaasnenud vaskulaarseid muutusi) annustega, millega saavutati 10 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel.

Reproduktsiooni- ja arengutoksikoloogia

Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

Isastel rottidel tehtud fertiilsusuuringus ei avaldanud nerandomilasti annuse 6 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamine mingit toimet paaritumise, fertiilsuse ega spermaindeksitele.

Emastel rottidel täheldati suurima annuse 9 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 9 korda suurem kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamisel paaritumist ja fertiilsust kirjeldavate indeksite vähenemist; see oli seotud üldise toksilisusega. Neid toimeid ei täheldatud täheldatava kahjuliku toimeta annuse (*no observed adverse effects level*, NOAEL) 6 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem ekspositsioon kui ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamisel. Fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu ning embrüofetaalse arengu uuringutes täheldati rottidel varajase resorptsiooni sagenemist annuste ≥ 6 mg/kg ööpäevas manustamisel. Neid toimeid ei täheldatud NOAEL annuse 3 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 korda suurem ekspositsioon kui ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamisel.

Suguküpsetel emasahvidel, kellele manustati 39 nädala jooksul nerandomilasti annuseid 10 mg/kg ööpäevas ja 30 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 või 10 korda suurem kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel), täheldati sporaadilist menstruaaltsükli pikenemist. Annus 3 mg/kg ööpäevas (võrdne AUC-l põhineva ekspositsiooniga inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) ahvidel menstruaaltsükli ei mõjutanud. Rottidel ei täheldatud mingeid innatsükli muutusi.

Embrüofetaalne areng

Pärast radiomärgistatud nerandomilasti manustamist tiinetele rottidele tuvastati platsentas, embrüofetaalses veres ja kudedes radioaktiivsust, mis viitab platsentabarjääri läbimisele.

Rottidel ja küülikutel tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes ei tuvastatud teratogeensust, skeleti arenguhäireid ega fetotoksilisust kuni suurimate uuritud annusteni 9 mg/kg ööpäevas ja 15 mg/kg ööpäevas, mis vastavad 7 ja 4 korda suuremale ekspositsioonile kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel. Rottidel täheldati 6. kuni 17. gestatsioonipäevani annuse 6 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamisel embrüofetaalset suremust embrüote implantatsioonijärgse hukkumise tõttu, mis oli seotud varajase resorptsiooni sagenemisega. Rottidel ja küülikutel ei täheldatud pärast NOAEL annuste 3 mg/kg ööpäevas ja 15 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 ja 4 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamist embrüofetaalset suremust.

Pre- ja postnataalne areng

Annusevahemikku välja selgitavas pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel täheldati emasrottidele 6. gestatsioonipäevast kuni 6. laktatsioonipäevani annuse 6 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 5...6 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel) manustamisel poegade väiksemat kehakaalu. Kesktes pre- ja postnataalse arengu uuringus ei avaldanud tiinetele emasrottidele 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani manustatud nerandomilast mingit toimet ei emasloomadele ega nende F1 põlvkonna (järglased) arengule, käitumisele ja reproduktsioonivõimele ega olnud neile toksiline kuni suurima uuritud annuseni 3 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2 korda suurem ekspositsioon kui AUC-l põhinev ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse manustamisel). Selles uuringus täheldati laktatsiooniperioodi ajal nerandomilasti olemasolu rotipoegade plasmas. Ühekordse annuse piima eritumise uuringus lakteerivatel rottidel, kellele manustati suukaudselt radiomärgistatud nerandomilasti, täheldati lakteerivate emasloomade piimas ja plasmas sarnaseid

koguradioaktiivsuse kontsentratsioone; maksimaalset radioaktiivsuse kontsentratsiooni täheldati 1 tund pärast annuse manustamist ja see vähenes oluliselt 24 tunni jooksul pärast manustamist. Koguradioaktiivsuse kontsentratsioon loomade piimas ei pruugi aidata prognoosida toimeaine kontsentratsiooni rinnapiimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
hüdrosüpropüülselluloos
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
hüpromelloos 2910
talk
mannitool
makrogool 8000
kollane raudoksiid (E172)

18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
hüdrosüpropüülselluloos
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
hüpromelloos 2910
talk
mannitool
makrogool 8000
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannuselised perforeeritud polüvinüülkloriid- (PVC) / alumiiniumblistrid.
Pakendi suurused: 10 × 1, 30 × 1 või 60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel kork.
Pakendi suurused: 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks [ja käsitlemiseks]

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nerandomilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 9 mg nerandomilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2040/001 10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/002 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/003 60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/004 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/005 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jascayd 9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL PERFOREERITUD BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jascayd 9 mg tabletid
nerandomilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nerandomilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 9 mg nerandomilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2040/004 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/005 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nerandomilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 18 mg nerandomilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2040/006 10 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/26/2040/007 30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/26/2040/008 60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/26/2040/009 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/010 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Jascayd 18 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL PERFOREERITUD BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jascayd 18 mg tabletid
nerandomilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nerandomilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 18 mg nerandomilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2040/009 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2040/010 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid Nerandomilast (*nerandomilastum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jascayd ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jascaydi võtmist
3. Kuidas Jascaydi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jascaydi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jascayd ja milleks seda kasutatakse

Jascayd sisaldab toimeainet nerandomilasti.

Seda ravimit nimetatakse fosfodiesteraas 4B inhibiitoriks, mis aitab reguleerida teie immuunsüsteemi aktiivsust ja vähendada kudede armistumist.

Jascaydi kasutatakse:

- idiopaatilise kopsufibroosiga täiskasvanute raviks,
- progresseeruva kopsufibroosiga täiskasvanute raviks.

Idiopaatiline kopsufibroos ja progresseeruv kopsufibroos on kopsuhaigused, mille korral kopsukude aja jooksul pakseneb, jäigastub ja armistub. Armistumine muudab hapniku ülekandumise kopsudest vereringesse keeruliseks ja sügavalt hingamine raskeneb. Jascayd aitab vähendada kopsude armistumist ja jäigastumist ning võimaldab teil lihtsamini hingata.

2. Mida on vaja teada enne Jascaydi võtmist

Jascaydi ei tohi võtta

- Kui olete nerandomilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jascaydi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui võtate nintedaniibi või pirfenidooni, sest see võib suurendada teatud kõrvaltoimete tekkeriski;
- kui teil on probleemid mao või soolestikuga;
- kui teil on või on varem olnud nintedaniibi või pirfenidooni võtmisel probleeme mao või soolestikuga;
- kui teil on vaimse tervise probleemid.

Jascaydi võtmise ajal pidage nõu oma arstiga:

- kui teil tekib kõhulahtisus, iiveldus või teil kaob söögiisu;
- kui teie kehakaal väheneb tahtmatult.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda lastele ega noorukitele, sest ei ole teada, kas ravimi kasutamine selles erirühmas on ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Jascayd

Jascayd võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada Jascaydi toimet.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid.

See on eriti oluline, kui võtate pirfenidooni (idiopaatilise kopsufibroosi ravimiseks kasutatav teine ravim), kuna see võib vähendada Jascaydi tõhusust.

Lisaks teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mis tahes teist allpool nimetatud ravimit, sest need võivad vähendada Jascaydi tõhusust:

- karbamasepiin: epilepsia ravimiseks ja teatava närvivalu leevendamiseks kasutatav ravim;
- naistepuna ürt: kerge depressiooni, menopausi sümptomite ja teatavate meeleoluga seotud haigusseisundite, nt ärevuse leevendamiseks kasutatav taimne ravim;
- rifampitsiin: tuberkuloosi ja teiste bakteriaalsete nakkuste (infektsioonide) ravimiseks kasutatav antibiootikum;
- fenütoiin: epilepsia ravimiseks kasutatav ravim;
- bosentaan: pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimiseks kasutatav ravim;
- metamisool: valu leevendamiseks ja palaviku alandamiseks kasutatav ravim.

Lisaks teatage oma arstile, kui te võtate mõnda allpool loetletud ravimitest. Kui te võtate mis tahes järgmist ravimit, võib arst teile määratud Jascaydi annust vähendada, sest need võivad suurendada Jascaydi sisaldust teie veres:

- klaritromütsiin: bakteriaalsete nakkuste raviks kasutatav antibiootikum;
- itrakonasool: seennakkuste raviks kasutatav ravim;
- ritonaviir: COVID-19 ja HIV-nakkuste ravimiseks kasutatav ravim.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

See ravim võib põhjustada raseduse katkemist (nurisünnitust). Jascaydiga ravi ajal peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Teatage kohe oma arstile, kui te rasestute ravi ajal selle ravimiga. Arst otsustab koos teiega, kas ravimist saadav kasu on suurem kui risk lootele.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Ravi ajal Jascaydiga ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravim ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Jascayd sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Jascayd sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Jascaydi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst ütleb teile, kui palju peate Jascaydi võtma ja millal seda võtta.

Soovitav annus on üks Jascaydi 18 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke tabletid ligikaudu iga 12 tunni järel.

Arst võib otsustada vähendada Jascaydi annust 9 mg-le kaks korda ööpäevas, olenevalt sellest:

- kui hästi te Jascaydi talute;
- milliseid muid ravimeid te võtate.

Ravimi võtmine

- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te ei ole suuteline Jascaydi tablette tervelt alla neelama

- Täitke klaas ligikaudu 100 ml gaseerimata (mullita), toatemperatuuril veega. Muid vedelikke ei tohi kasutada.
- Pange tablett purustamata kujul vette.
- Segage regulaarselt ligikaudu 15...20 minutit, kuni tablett on lagunened väga väikesteks tükkideks (see ei lahustu täielikult).
- Jooge Jascaydi ja vee segu ära 2 tunni jooksul pärast segamist.
- Kui te segu kohe ära ei joo, peate seda enne joomist uuesti segama.
- Täitke klaas veelkord 100 ml veega ja jooge see ära. Nii on kindel, et olete manustanud kogu annuse.

Kui te võtate Jascaydi rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Jascaydi võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke järgmine annus tavalisel ajal. Vahelejäädud annust **ei tohi** võtta. Ühes ööpäevas **ei tohi** võtta rohkem kui kaks Jascaydi 18 mg tabletti.

Kui te lõpetate Jascaydi võtmise

Peate jätkama Jascaydi võtmist, kuni arst palub teil ravi lõpetada. Jascaydi võtmist ei tohi lõpetada ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekivad mis tahes kõrvaltoimed, pidage nõu oma arstiga.

Idiopaatiline kopsufibroos

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- söögiisu vähenemine;
- iiveldus;
- seljavalu;
- kehakaalu vähenemine.

Progresseeruv kopsufibroos

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- söögiisu vähenemine;
- iiveldus;
- seljavalu;
- kehakaalu vähenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi vt ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jascaydi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või pudeli etiketil ja karbil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jascayd sisaldab

Jascayd 9 mg tabletid

- Toimeaine on nerandomilast. Üks tablett sisaldab 9 mg nerandomilasti.
- Teised koostisosad on:
 - laktoosmonohüdraat;
 - mikrokristalliline tselluloos;
 - hüdroksüpropüülselluloos;
 - naatriumkroskarmelloos;
 - magneesiumstearaat;
 - hüpromelloos 2910;
 - talk;
 - mannitool;
 - makrogool 8000;
 - kollane raudoksiid (E172).

Jascayd 18 mg tabletid

- Toimeaine on nerandomilast. Üks tablett sisaldab 18 mg nerandomilasti.
- Teised koostisosad on:
 - laktoosmonohüdraat;
 - mikrokristalliline tselluloos;
 - hüdroksüpropüülselluloos;
 - naatriumkroskarmelloos;
 - magneesiumstearaat;
 - hüpromelloos 2910;
 - talk;
 - mannitool;
 - makrogool 8000;
 - punane raudoksiid (E172);
 - must raudoksiid (E172).

Kuidas Jascayd välja näeb ja pakendi sisu

Jascayd 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, ovaalsed ja kaksikkumerad. Nende ühel küljel on pimetrüki „F9“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo. Tabletid on 9,5 mm pikad ja 4,6 mm laiad.

Jascayd 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, ovaalsed ja kaksikkumerad. Nende ühel küljel on pimetrüki „F18“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo. Tabletid on 12 mm pikad ja 5,9 mm laiad.

Jascaydi tabletid on saadaval järgmistes pakendites.

- Üksikannuselised perforeeritud polüvinüülkloriid- (PVC) / alumiiniumblistrid.
Pakendi suurused: 10 × 1, 30 × 1 või 60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel kork.
Pakendi suurused: 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.