

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9 mg nerandomilasta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 81,1 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 18 mg nerandomilasta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 162,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete

Svijetlo žuta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „F9” na jednoj strani i logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (duljina tablete: 9,5 mm, širina tablete: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete

Svijetlo crvena, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „F18” na jednoj strani i logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (duljina tablete: 12 mm, širina tablete: 5,9 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jascayd je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF).

Jascayd je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s progresivnom plućnom fibrozom (PPF).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u liječenju bolesti za koje je Jascayd odobren.

Doziranje

Preporučena doza je 18 mg dvaput dnevno, primijenjena u razmaku od približno 12 sati.

Ovisno o podnošljivosti nuspojava poput proljeva ili smanjenja tjelesne težine u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4 i dio 4.8) te na temelju očekivane koristi od liječenja nerandomilastom (vidjeti dio 5.1), doza se može smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (osim u bolesnika koji istodobno uzimaju pirfenidon ili jake ili umjerene induktore citokroma P450 3A (CYP3A), vidjeti dio 4.5). Nakon povlačenja nuspojava ili postizanja odgovarajuće kontrole, liječenje se može nastaviti u preporučenoj dozi od 18 mg dvaput dnevno.

Istodobna primjena s jakim inhibitorima enzima CYP3A

Ako se uzima istodobno s jakim inhibitorima enzima CYP3A, doza se mora smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s jakim ili umjerenim induktorima enzima CYP3A

Ako se uzima istodobno s jakim ili umjerenim induktorima enzima CYP3A, preporučena doza iznosi 18 mg dvaput dnevno i ne smije se smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s pirfenidonom

Istodobna primjena s pirfenidonom smanjila je izloženost nerandomilastu za približno 50 % (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji uzimaju pirfenidon preporučena doza je 18 mg dvaput dnevno i ne smije se smanjiti na 9 mg dvaput dnevno.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu. Ne smije se prekoračiti najviša preporučena doza od 18 mg dvaput dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR \geq 15$ i < 90 ml/min, na temelju CKD-EPI formule) (vidjeti dio 5.2).

Ne preporučuje se liječenje bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ($eGFR < 15$ ml/min). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost nerandomilasta nisu ispitane u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost nerandomilasta nisu ispitane u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Jascayd se primjenjuje peroralno. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Jascayd se može uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Drugi način primjene

Za bolesnike kojima je tabletu teško progutati cijelu, tableta se može rastopiti u čaši s približno 100 ml negazirane vode za piće sobne temperature. Ne smije se upotrebljavati nikakva druga tekućina. Tablet u treba spustiti u vodu bez drobljenja i učestalo miješati približno 15 do 20 minuta sve dok se ne raspadne na vrlo male komadiće (tableta se neće potpuno otopiti). Disperziju koja se dobije treba popiti u roku od 2 sata nakon miješanja. Ako bolesnik ne popije disperziju odmah, mora je ponovno promiješati prije nego što je popije. Čašu treba isprati s približno 100 ml vode, koju također treba popiti kako bi se osiguralo da je primijenjena cijela doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Proljev, mučnina i smanjen apetit

Proljev, mučnina i smanjen apetit bile su često prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8), a osobito u bolesnika koji su primali nerandomilast u kombinaciji s nintedanibom ili pirfenidonom. U većine bolesnika te su nuspojave bile blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnike je potrebno nadzirati, a nuspojave liječiti odgovarajućim simptomatskim terapijama kao što su hidracija i primjena lijekova protiv proljeva i mučnine, kako je primjenjivo. Smanjenje osnovne terapije nintedanibom ili pirfenidonom treba provoditi prema savjetima u sažetku opisa svojstava lijeka za odgovarajući lijek. Savjetuje se oprez u bolesnika koji su oslabljeni, imaju gastrointestinalne simptome ili su prije imali značajne gastrointestinalne nuspojave uz primjenu nintedaniba ili pirfenidona. U bolesnika u kojih teški ili perzistirajući proljev, mučnina ili smanjeni apetit ne odgovore na simptomatsko liječenje, smanjenje doze (vidjeti dio 4.2) ili privremeni prekid liječenja, liječenje nerandomilastom treba trajno prekinuti.

Smanjenje težine

Liječenje nerandomilastom povezano je s gubitkom težine ovisnim o dozi, osobito kod istodobne primjene nintedaniba. Tijekom terapije potrebno je redovito pratiti tjelesnu težinu. Ako neobjašnjivi gubitak tjelesne težine postane progresivan ili klinički zabrinjavajući, liječenje je potrebno ponovno procijeniti i razmotriti smanjenje doze ili prestanak liječenja. Nerandomilast treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su pothranjeni ili imaju stanja zbog kojih bi dodatni gubitak težine mogao biti zdravstveno nepoželjan (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski poremećaji mogu biti čest komorbiditet u bolesnika s IPF-om i PPF-om. Psihijatrijski događaji, uključujući vrlo rijetke slučajeve suicidalne ideacije i ponašanja, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima nerandomilasta u svim liječenim skupinama. Zbog moguće pojave psihijatrijskih poremećaja preporučuje se rutinsko praćenje.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* procjene nerandomilast se uglavnom metabolizira putem CYP3A i supstrat je P-glikoproteina (P-gp).

Učinci drugih lijekova na nerandomilast

Jaki inhibitori CYP3A

Klinički utjecaj:	U zdravih dobrovoljaca primjenom jednokratne doze nerandomilasta od 6 mg istodobno s višestrukim dozama itakonazola (dvojni jaki inhibitor enzima CYP3A i prijenosnika P-gp-a) izloženost nerandomilastu povećala se na temelju AUC-a za 2,2 puta i vrijednosti C_{max} za 1,3 puta.
Intervencija:	Ako se uzima istodobno s jakim inhibitorima enzima CYP3A, doza se mora smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 4.2).
Primjeri:	Klaritromicin, itakonazol, ritonavir

Jaki ili umjereni induktori CYP3A

Klinički utjecaj:	U zdravih dobrovoljaca primjenom jednokratne doze nerandomilasta od 18 mg istodobno s višestrukim dozama karbamazepina (jaki induktor CYP3A) izloženost nerandomilastu smanjila se na temelju AUC-a za 51 %, a na temelju vrijednosti C_{max} za 31 %. U zdravih dobrovoljaca primjenom jednokratne doze nerandomilasta od 18 mg istodobno s višestrukim dozama bosentana (umjereni induktor CYP3A) izloženost nerandomilastu smanjila se na temelju AUC-a za 41 %, a na temelju vrijednosti C_{max} za 15 %.
Intervencija:	Ako se uzima istodobno s jakim ili umjerenim induktorima enzima CYP3A, preporučena doza iznosi 18 mg dvaput dnevno i ne smije se smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 4.2).
Primjeri:	Karbamazepin, gospina trava, rifampicin, fenitoin, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinički utjecaj:	Kako je na temelju vrijednosti $C_{trough,ss}$ opaženo u ispitivanju faze 3 u bolesnika s IPF-om, istodobna primjena s pirfenidonom smanjila je izloženost nerandomilastu za približno 50 %. Na temelju <i>in vitro</i> podataka pirfenidon može inducirati aktivnost CYP3A, što dovodi do smanjene izloženosti nerandomilastu. Kad se u ovom ispitivanju faze 3 u bolesnika s IPF-om nerandomilast primjenjivao istodobno s pirfenidonom, djelotvornost nije opažena pri dozi od 9 mg, ali je smanjenje pada vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. <i>Forced Vital Capacity</i> , FVC) opaženo pri dozi od 18 mg (vidjeti dio 5.1).
Intervencija:	U bolesnika koji uzimaju pirfenidon preporučena doza je 18 mg dvaput dnevno i ne smije se smanjiti na 9 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 4.2).

Nintedanib

Istodobna primjena s nintedanibom nije promijenila izloženost nerandomilastu na temelju najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže.

Učinci nerandomilasta na druge lijekove

Kod istodobne primjene s nerandomilastom nisu opažene klinički relevantne razlike u farmakokinetici sljedećih djelatnih tvari: pirfenidon, nintedanib i oralni midazolam (supstrat enzima CYP3A4). Na temelju rezultata za istodobnu primjenu s midazolamom ne očekuje se da će nerandomilast smanjiti ili povećati sistemsku izloženost drugim lijekovima koji se metaboliziraju uglavnom putem enzima CYP3A, kao što su oralni kontraceptivi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama nerandomilast može uzrokovati gubitak trudnoće (vidjeti dio „Trudnoća” u nastavku i dio 5.3).

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju trudnoću i primjenjuju učinkovite metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nerandomilasta u trudnica. Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama nerandomilast može uzrokovati gubitak trudnoće (vidjeti dio 5.3).

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju lijek Jascayd. Ne preporučuje se koristiti lijek Jascayd tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svojeg liječnika ako tijekom terapije lijekom Jascayd zatrudne ili sumnjaju da bi mogle biti trudne. Trudnice i žene reproduktivne dobi treba upozoriti na potencijalni rizik od gubitka ploda.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti nerandomilasta u majčinom mlijeku ni o njegovim učincima na dojeno dijete ili na proizvodnju mlijeka. Ispitivanja na štakorima pružila su dokaz da se nerandomilast izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Jascayd.

Plodnost

Nema podataka o učinku nerandomilasta na plodnost u ljudi. U ženki i mužjaka štakora nisu opaženi štetni učinci na plodnost pri izloženosti 4 puta većoj od izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jascayd ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave proljev i smanjenje tjelesne težine.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje učestalosti nuspojava na temelju 52-tjednih podataka iz dva randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze III (FIBRONEER-IPF za IPF i FIBRONEER-ILD za PPF) s primjenom doza nerandomilasta od 9 mg ili 18 mg dvaput dnevno. Nuspojave su navedene prema MedDRA-inj klasifikaciji organskih sustava.

Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti	
		IPF^b	PPF
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	smanjeni apetit	često	često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljev ^a	vrlo često	vrlo često
	mučnina	često	često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u leđima	često	često
<i>Pretrage</i>	smanjena tjelesna težina ^a	često	često

^a Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

^b U izračun učestalosti nisu bili uključeni bolesnici iz skupine koja je uz dozu od 9 mg istodobno primala pirfenidon, jer se ta kombinacija ne preporučuje zbog klinički relevantne interakcije lijekova (vidjeti dio 4.2 i dio 4.5).

Opis odabranih nuspojava

Proljev

U većine bolesnika liječenih nerandomilastom proljev je bio blag do umjeren i uglavnom se pojavio unutar prva 3 mjeseca liječenja.

Većina slučajeva liječena je simptomatskom terapijom primjenom lijeka protiv proljeva i, ako je primjenjivo, smanjenjem osnovne terapije nintedanibom ili pirfenidonom.

Teški proljev prijavljen je češće u bolesnika koji su primali nerandomilast u kombinaciji s nintedanibom.

Učestalost proljeva ovisila je o prisutnosti i vrsti osnovnog liječenja (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Učestalost proljeva po podskupinama prema osnovnom liječenju tijekom 52 tjedna u ispitivanju FIBRONEER-IPF (bolesnici s IPF-om) i ispitivanju FIBRONEER-ILD (bolesnici s PPF-om)

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	placebo	nerandomilast 9 mg bid	nerandomilast 18 mg bid	placebo	nerandomilast 9 mg bid	nerandomilast 18 mg bid
Bez osnovnog liječenja	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Osnovno liječenje nintedanibom	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Osnovno liječenje pirfenidonom	8 %	n.p. ^a	23 %	n.p. ^b	n.p. ^b	n.p. ^b

^a Nije primjenjivo jer se doza nerandomilasta od 9 mg dvaput dnevno ne preporučuje u bolesnika koji primaju pirfenidon.

^b Nije primjenjivo jer u ispitivanju FIBRONEER-ILD nije bila dopuštena primjena pirfenidona kao osnovnog liječenja.

bid = dvaput dnevno

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

U ispitivanju FIBRONEER-IPF, u bolesnika bez osnovnog liječenja IPF-a nije bio prijavljen teški proljev, dok je uz osnovno liječenje nintedanibom prijavljen u 5 % bolesnika uz dozu od 18 mg, u 2 % bolesnika uz dozu od 9 mg i u < 1 % onih koji su primali placebo; uz osnovno liječenje pirfenidonom teški proljev nije prijavljen.

Proljev je bila najčešća nuspojava povezana s prekidom liječenja i javljao se najčešće uz osnovno liječenje nintedanibom. U bolesnika bez osnovnog liječenja IPF-a do prekida liječenja došlo je u 1 % uz dozu od 18 mg, dok uz primjenu doze od 9 mg ili placeba nije bilo prekida liječenja; u bolesnika na osnovnom liječenju nintedanibom prekid liječenja prijavljen je u 13 % uz dozu od 18 mg, 2 % uz dozu od 9 mg i 1 % uz placebo; uz osnovno liječenje pirfenidonom, prekid liječenja nije bio prijavljen uz dozu od 18 mg ili placebo.

Progresivna plućna fibroza (PPF)

U ispitivanju FIBRONEER-ILD, u bolesnika bez osnovnog liječenja nintedanibom teški proljev nije bio prijavljen, dok je u onih na osnovnom liječenju nintedanibom u dozi od 18 mg prijavljen u 2 % bolesnika, u dozi od 9 mg u 1 % i u < 1 % onih koji su primali placebo.

Proljev je bila najčešća nuspojava povezana s prekidom liječenja i javljao se najčešće uz osnovno liječenje nintedanibom. U bolesnika bez osnovnog liječenja nintedanibom do prekida liječenja došlo je u 1 % uz dozu od 18 mg, dok uz primjenu doze od 9 mg ili placeba nije bilo prekida liječenja; u bolesnika na osnovnom liječenju nintedanibom prekid liječenja prijavljen je u 4 % uz dozu od 18 mg, 3 % uz dozu od 9 mg i 1 % uz placebo.

Smanjena težina

U kliničkim ispitivanjima, smanjenje tjelesne težine počelo je nakon drugog tjedna liječenja, a stabiliziralo se nakon 12 tjedana liječenja.

IPF

U ispitivanju FIBRONEER-IPF srednja vrijednost apsolutne promjene u tjelesnoj težini od početne vrijednosti do 52. tjedna iznosila je -2,6 kg u bolesnika liječenih nerandomilastom od 18 mg, -2,4 kg u bolesnika liječenih nerandomilastom od 9 mg i -1,8 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Učestalost smanjenja tjelesne težine ovisila je o prisutnosti i vrsti osnovnog liječenja IPF-a: bez osnovnog liječenja IPF-a u 7 % bolesnika uz dozu od 18 mg, 1 % uz dozu od 9 mg i 6 % uz placebo; uz osnovno liječenje nintedanibom u 16 % bolesnika uz dozu od 18 mg, u 13 % uz dozu od 9 mg i u 11 % uz placebo; uz osnovno liječenje pirfenidonom u 5 % bolesnika uz dozu od 18 mg i uz placebo.

PPF

U ispitivanju FIBRONEER-ILD srednja vrijednost apsolutne promjene u tjelesnoj težini od početne vrijednosti do 52. tjedna iznosila je -3,2 kg u bolesnika liječenih nerandomilastom od 18 mg, -2,0 kg u bolesnika liječenih nerandomilastom od 9 mg i -2,0 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Učestalost smanjenja tjelesne težine ovisila je o prisutnosti ili odsutnosti osnovnog liječenja nintedanibom: bez osnovnog liječenja nintedanibom u 10 % bolesnika uz dozu od 18 mg, 5 % uz dozu od 9 mg i 4 % uz placebo; uz osnovno liječenje nintedanibom u 11 % bolesnika uz dozu od 18 mg, 9 % uz dozu od 9 mg i 8 % uz placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U kliničkim ispitivanjima jednokratne doze do 48 mg nerandomilasta ispitivane su u zdravih dobrovoljaca bez dokaza o toksičnostima koje ograničavaju dozu. Slučajevi nehotičnog predoziranja zabilježeni su u bolesnika koji su primali doze do 72 mg na dan do 17 dana.

Opažene nuspojave podudarale su se s poznatim sigurnosnim profilom nerandomilasta.

Terapija

U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti bolesnika radi otkrivanja znakova ili simptoma nuspojava i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA61

Mehanizam djelovanja

Nerandomilast je selektivni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4) s preferencijalnom inhibicijom izoenzima PDE4B naspram izoenzima PDE4A, C i D. Na temelju *in vitro* podataka, selektivnost u odnosu na PDE4D veća je 9 puta, u odnosu na PDE4A 24 puta, a u odnosu na PDE4C 870 puta. U preporučenim dozama može se očekivati inhibicija PDE4B i slabija inhibicija PDE4D. PDE4 hidrolizira i inaktivira ciklički adenozin monofosfat (cAMP). Nerandomilast ima i antifibrozni i

imunomodulatorni učinak jer preferencijalna inhibicija izoenzima PDE4B povećava unutarstanične razine cAMP-a i smanjuje ekspresiju profibroznih čimbenika rasta i upalnih citokina, koji su u fibrozi pluća prekomjerno eksprimirani.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Kod primjene jednokratnih doza nerandomilasta do 48 mg (izloženost 2,2 puta veća od one procijenjene za $C_{max,ss}$ pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) nije opaženo klinički značajno produljenje QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (FIBRONEER-IPF) procjenjivale su se klinička djelotvornost i sigurnost nerandomilasta u odraslih bolesnika s IPF-om i osnovnim liječenjem nintedanibom ili pirfenidonom ili bez osnovnog liječenja. Bolesnici su morali imati vrijednost forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) jednaku ili veću od 45 % predviđene vrijednosti i difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) jednak ili veći od 25 % predviđene normalne vrijednosti korigirane za hemoglobin (Hb). Ukupno 1177 bolesnika randomizirano je u omjeru 1 : 1 : 1 u skupine od kojih je jedna primala nerandomilast od 9 mg dvaput dnevno, druga je primala nerandomilast od 18 mg dvaput dnevno, a treća je primala placebo dvaput dnevno tijekom najmanje 52 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema tome jesu li na početku ispitivanja bolesnici primali nintedanib ili pirfenidon kao osnovno liječenje ili osnovnog liječenja nije bilo. Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je apsolutna promjena FVC-a u ml u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebom. Ključna sekundarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve pojave bilo koje komponente kompozitne mjere ishoda: prve akutne egzacerbacije IPF-a, prve hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti tijekom trajanja ispitivanja. Bolesnici su praćeni s medijanom trajanja od 14,6 mjeseci u vrijeme glavne analize i 17,0 mjeseci u vrijeme analize na kraju ispitivanja.

Ispitivanu populaciju činilo je 83 % muškaraca i 17 % žena, a srednja vrijednost dobi bila je 70 godina (raspon: od 42 do 90 godina). Od toga je 31 % bolesnika bilo u dobi od 75 i više godina. U ispitivanoj populaciji bilo je 68 % bijelaca, 32 % Azijaca i 0,5 % crnaca/Afroamerikanaca. Plućna hipertenzija zabilježena je na početku ispitivanja u 3 % bolesnika. Među bolesnicima 78 % njih bilo je na stabilnoj terapiji nintedanibom (46 %) ili pirfenidonom (32 %), a 22 % nije bilo ni na jednoj od tih terapija (15 % bolesnika prije nije bilo liječeno, dok je 8 % prekinulo prethodno liječenje nintedanibom ili pirfenidonom). Na početku ispitivanja srednja vrijednost FVC-a iznosila je 2843 ml i 78 % predviđene normalne vrijednosti. U bolesnika koji su bili na osnovnom liječenju nintedanibom ili pirfenidonom, uznapredovalost bolesti bila je na početku veća nego u bolesnika bez osnovnog liječenja, što se pokazalo kao niža srednja vrijednost predviđenog % FVC-a (77 % naspram 82 %), niža srednja vrijednost predviđenog % DLCO-a (50 % naspram 55 %), dulja srednja vrijednost vremena od prve postavljene dijagnoze (3,7 godina naspram 2,8 godina) i češća primjena dodatnog kisika (23 % naspram 16 %).

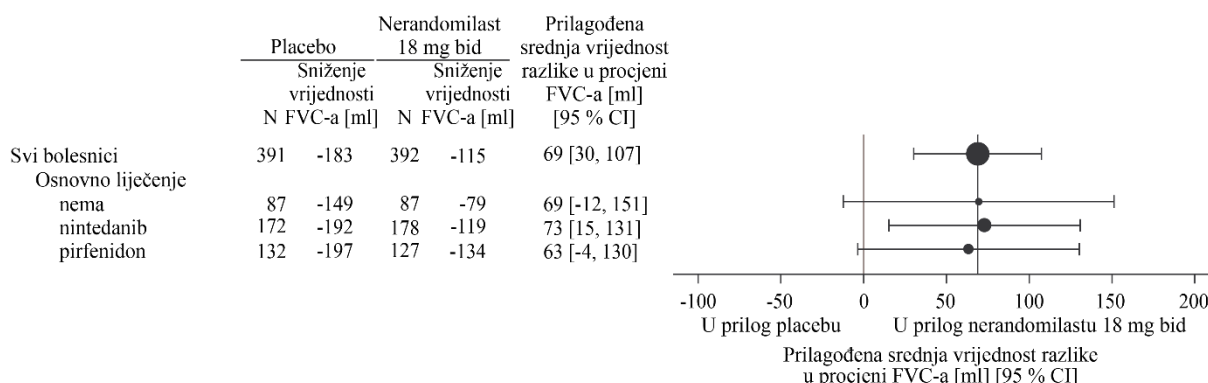
Promjena FVC-a u odnosu na početak ispitivanja

Ukupno gledano, u bolesnika koji su primali nerandomilast primarna mjera ishoda za apsolutnu promjenu vrijednosti FVC-a (u ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je statistički značajno poboljšana u usporedbi s onom u bolesnika koji su primali placebo. Prilagođena srednja vrijednost pada vrijednosti u bolesnika koji su primali 18 mg ili 9 mg nerandomilasta dvaput dnevno iznosila je -115 ml odnosno -139 ml, dok je u skupini koja je primala placebo ta vrijednost iznosila -183 ml. Razlika u liječenju u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo iznosila je 69 ml (95 % CI: 30; 107; p-vrijednost: 0,0005) i 45 ml (95 % CI: 6; 83; p-vrijednost: 0,0222).

Interakcija lijekova opažena je u bolesnika koji su primali pirfenidon za osnovno liječenje IPF-a (vidjeti dio 4.5). U tih bolesnika nije opažen učinak liječenja kad su primali nerandomilast u dozi od 9 mg dvaput dnevno.

Rezultati dobiveni za primarnu mjeru ishoda u ukupnoj populaciji te prema osnovnom liječenju IPF-a za nerandomilast u dozi od 18 mg i 9 mg naspram odgovarajuće doze placeba prikazani su na slici 1 odnosno na slici 2.

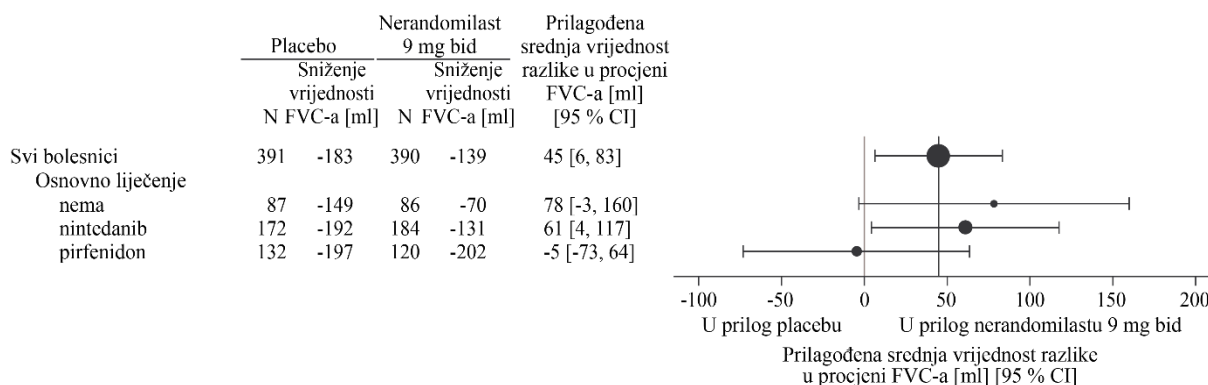
Slika 1. Apsolutna promjena vrijednosti FVC-a (ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna u ispitivanju FIBRONEER-IPF u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom



Bolesnicima koji su umrli prije 52. tjedna pripisana je promjena od 10. percentila u odnosu na početnu vrijednost.

bid = dvaput dnevno

Slika 2. Apsolutna promjena vrijednosti FVC-a (ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna u ispitivanju FIBRONEER-IPF u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom

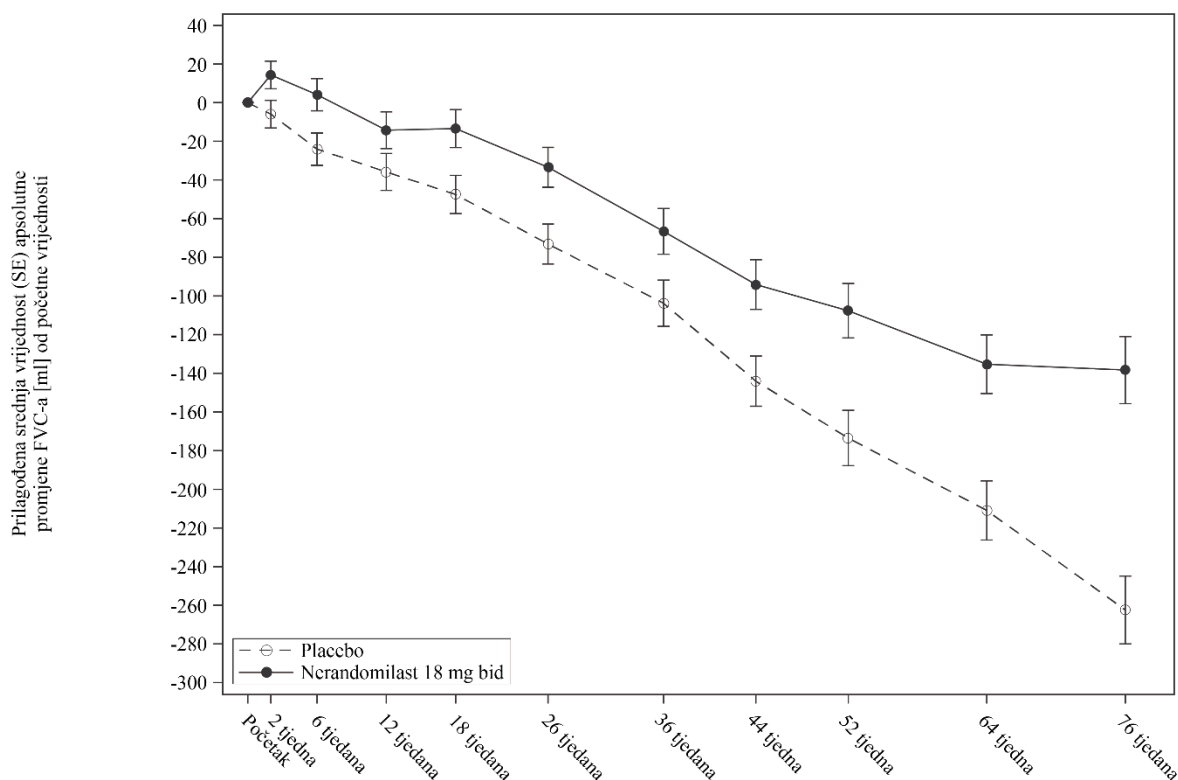


Bolesnicima koji su umrli prije 52. tjedna pripisana je promjena od 10. percentila u odnosu na početnu vrijednost.

bid = dvaput dnevno

Slika 3 prikazuje promjenu vrijednosti FVC-a tijekom vremena u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji su primali 18 mg nerandomilasta dvaput dnevno u usporedbi s odgovarajućom dozom placeba. Kad je prilagođena srednja vrijednost promjene FVC-a u odnosu na početak ispitivanja ucrtana prema vremenu, linije su se počele razdvajati u 2. tjednu i nastavile odvojeno do 52. tjedna i nadalje. Taj učinak tijekom vremena dosljedno je opažan u svim podskupinama prema osnovnom liječenju IPF-a.

Slika 3. Promjena vrijednosti FVC-a (ml) tijekom vremena u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom u ispitivanju FIBRONEER-IPF



Broj bolesnika

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

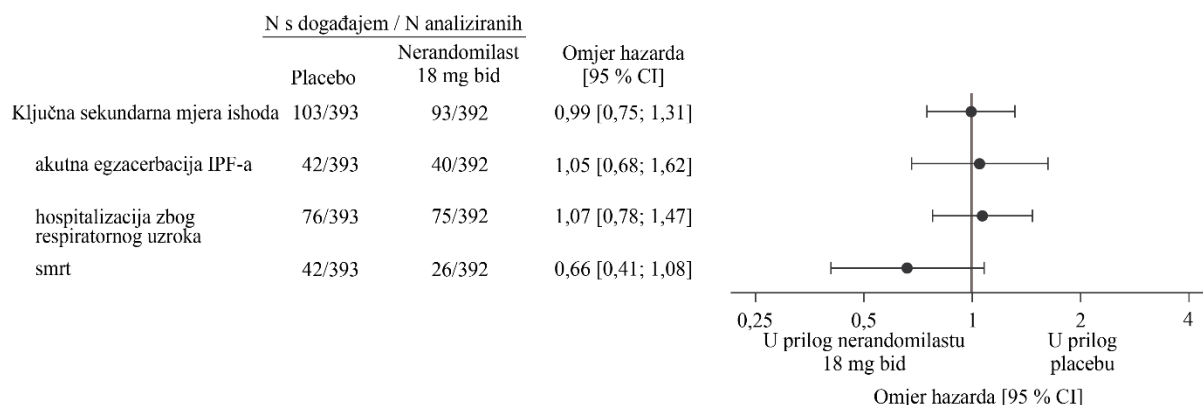
bid = dvaput dnevno

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a, prve hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti

Ključna sekundarna kompozitna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog događaja akutne egzacerbacije IPF-a, hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti tijekom trajanja ispitivanja. Akutna egzacerbacija IPF-a definirana je kao akutno pogoršanje ili razvoj dispneje obično u trajanju kraćem od jednog mjeseca, novo obostrano zasjenjenje poput mliječnog stakla i/ili konsolidacija superponirana na osnovnom uzorku koja odgovara IPF-u na snimkama kompjuterizirane tomografije i pogoršanje koje se ne može u potpunosti objasniti zatajivanjem srca ili preopterećenjem tekućinom. Ni akutne egzacerbacije IPF-a ni hospitalizacije zbog respiratornih uzroka nisu bile neovisno procijenjene. Ukupno gledano, u ključnoj sekundarnoj kompozitnoj mjeri ishoda nije bilo statistički značajne razlike u liječenju između skupina koje su primale nerandomilast od 18 mg ili 9 mg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U vrijeme glavne analize događaji ključne sekundarne mjere ishoda zabilježeni su u 85 bolesnika (22 %) u skupini koja je primala 18 mg, 79 bolesnika (20 %) u skupini koja je primala 9 mg i 80 bolesnika (20 %) u skupini koja je primala placebo. U usporedbi s placebom omjer hazarda (HR) za vrijeme do prvog događaja iznosio je 1,17 (95 % CI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) za dozu od 18 mg i 1,03 (95 % CI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) za dozu od 9 mg.

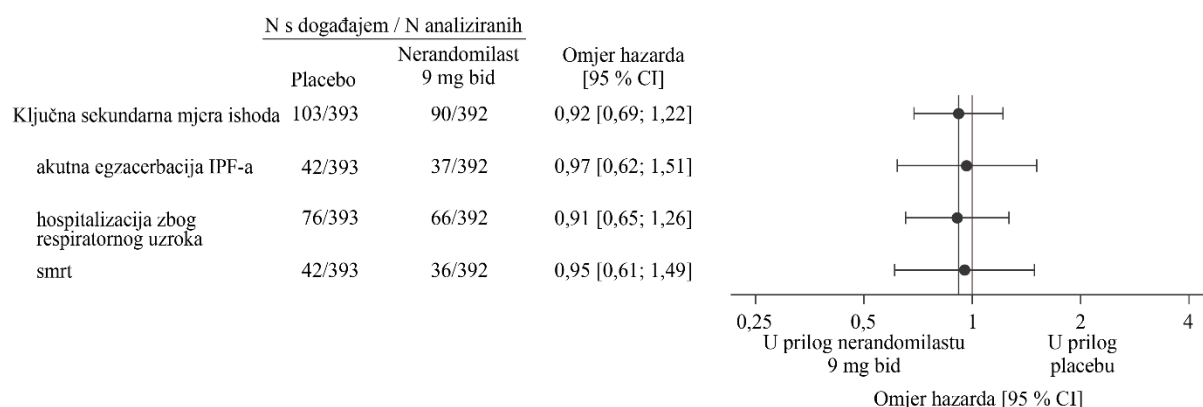
Slika 4 i slika 5 prikazuju rezultate za nerandomilast od 18 mg odnosno 9 mg naspram placeba u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda i njezinim komponentama tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-IPF u vrijeme analize na kraju ispitivanja.

Slika 4. Akutna egzacerbacija IPF-a, hospitalizacija zbog respiratornog uzroka ili smrt u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-IPF



bid = dvaput dnevno

Slika 5. Akutna egzacerbacija IPF-a, hospitalizacija zbog respiratornog uzroka ili smrt u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-IPF

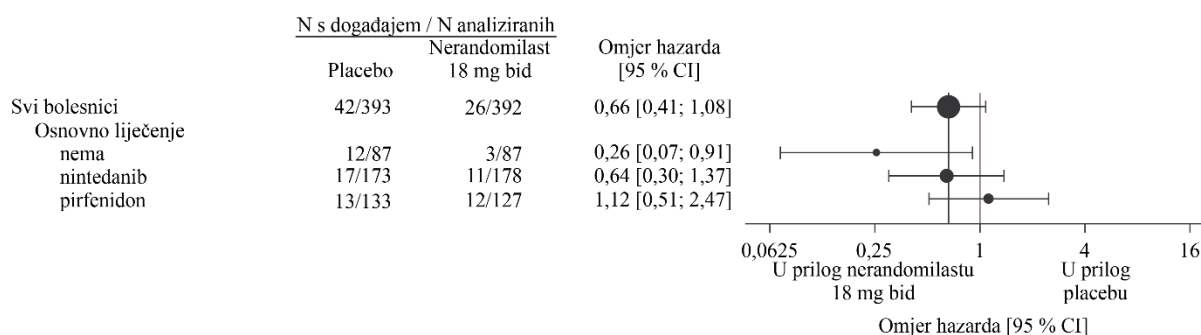


Prikazani su rezultati za cjelokupnu populaciju koja je primala nerandomilast u dozi od 9 mg dvaput dnevno naspram odgovarajuće doze placeba.
bid = dvaput dnevno

U analizi na kraju ispitivanja zabilježeni su smrtni slučajevi u 26 bolesnika (7 %) u skupini koja je primala 18 mg, 36 bolesnika (9 %) u skupini koja je primala 9 mg i 42 bolesnika (11 %) u skupini koja je primala placebo. U usporedbi s placebom omjer hazarda za vrijeme do smrti iznosio je 0,66 (95 % CI: 0,41; 1,08) za dozu od 18 mg i 0,95 (95 % CI: 0,61; 1,49) za dozu od 9 mg.

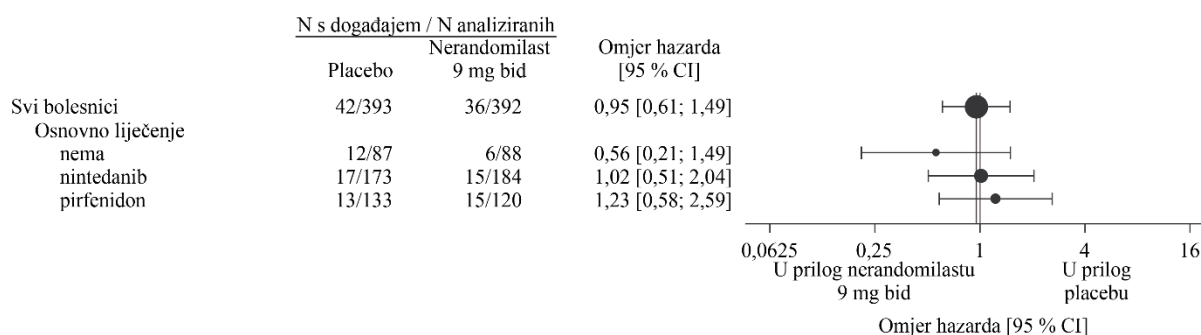
Slika 6 i slika 7 prikazuju analizu vremena do smrti tijekom cijelog ispitivanja (analiza na kraju ispitivanja) u skupini koja je primala nerandomilast u dozi od 18 mg odnosno skupini koja je primala nerandomilast u dozi od 9 mg naspram odgovarajućeg placeba za podskupine prema osnovnom liječenju.

Slika 6. Vrijeme do smrti u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-IPF



bid = dvaput dnevno

Slika 7. Vrijeme do smrti u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-IPF



Prikazani su rezultati za cjelokupnu populaciju koja je primala nerandomilast u dozi od 9 mg dvaput dnevno naspram odgovarajućeg placeba.

bid = dvaput dnevno

Progresivna plućna fibroza (PPF)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (FIBRONEER-ILD) procjenjivale su se klinička djelotvornost i sigurnost nerandomilasta u odraslih bolesnika s PPF-om. Bolesnici s PPF-om bili su odabrani ako su na snimkama kompjuterizirane tomografije visoke razlučivosti (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) imali relevantnu fibrozu (više od 10 % značajki fibroze) i kliničke znakove progresije (definirani kao pad vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC-a) jednak ili veći od 10 %, pad vrijednosti FVC-a jednak ili veći od 5 % i manji od 10 % s pogoršanjem respiratornih simptoma ili slikovnog prikaza ili pogoršanje respiratornih simptoma i pogoršanje slikovnog prikaza, sve u 24 mjeseca prije probira). Bolesnici su morali imati vrijednost FVC-a jednaku ili veću od 45 % predviđene vrijednosti i difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (DLCO) jednak ili veći od 25 % predviđene normalne vrijednosti korigirane za hemoglobin (Hb). Prikladni bolesnici bili su ili nisu bili na stabilnom osnovnom liječenju nintedanibom. Ukupno 1178 bolesnika randomizirano je u omjeru 1 : 1 : 1 u skupine od kojih je jedna primala nerandomilast od 9 mg dvaput dnevno, druga je primala nerandomilast od 18 mg dvaput dnevno, a treća je primala placebo dvaput dnevno tijekom najmanje 52 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema tome jesu li bolesnici primali nintedanib kao osnovno liječenje ili osnovnog liječenja nintedanibom nije bilo, kao i na temelju uzorka (uobičajena intersticijska pneumonija (UIP) ili fibrozni uzorak sličan UIP-u naspram drugih fibroznih uzoraka) dobivenog kompjuteriziranom tomografijom visoke razlučivosti (HRCT) prema procjeni središnjeg povjerenstva.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je apsolutna promjena FVC-a u ml u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebom. Ključna sekundarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve pojave bilo koje komponente kompozitnog ishoda: prve akutne egzacerbacije intersticijske bolesti

pluća (IBP), prve hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti tijekom trajanja ispitivanja. Bolesnici su praćeni s medijanom trajanja od 15,4 mjeseca u vrijeme glavne analize i 17,2 mjeseca u vrijeme analize na kraju ispitivanja.

Ispitivanu populaciju činilo je 56 % muškaraca i 44 % žena, a srednja vrijednost dobi bila je 66 godina (raspon: od 26 do 88 godina). Od toga je 20 % bolesnika bilo u dobi od 75 i više godina. U ispitivanoj populaciji bilo je 58 % bijelaca, 39 % Azijaca i 1 % crnaca ili Afroamerikanaca. Plućna hipertenzija zabilježena je na početku ispitivanja u 5 % bolesnika.

Među bolesnicima 44 % ih je bilo na stabilnoj terapiji nintedanibom, a 56 % bolesnika nije bilo na terapiji nintedanibom (44 % bolesnika prije nije bilo liječeno dok je 12 % prekinulo prethodno liječenje nintedanibom). Na početnom HRCT-u 71 % bolesnika imalo je UIP ili UIP-u sličan fibrozni uzorak, a 29 % bolesnika imalo je druge fibrozne uzorke. Osnovne kliničke dijagnoze IBP-a bile su autoimuni IBP (28 %), hipersenzitivni pneumonitis (20 %), neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća (20 %), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća (19 %) i druge vrste IBP-a (14 %). Na početku ispitivanja srednja vrijednost FVC-a iznosila je 2353 ml i 70 % predviđene normalne vrijednosti. U bolesnika koji su bili na osnovnom liječenju nintedanibom, uznapredovalost bolesti bila je na početku veća nego u bolesnika bez osnovnog liječenja, što se pokazalo kao nešto niža srednja vrijednost predviđenog % FVC-a (69 % naspram 71 %), niža srednja vrijednost predviđenog % DLCO-a (45 % naspram 52 %), nešto dulja srednja vrijednost vremena od prve postavljene dijagnoze IBP-a (4,4 godine naspram 4,0 godina) i češća primjena dodatnog kisika (38 % naspram 19 %).

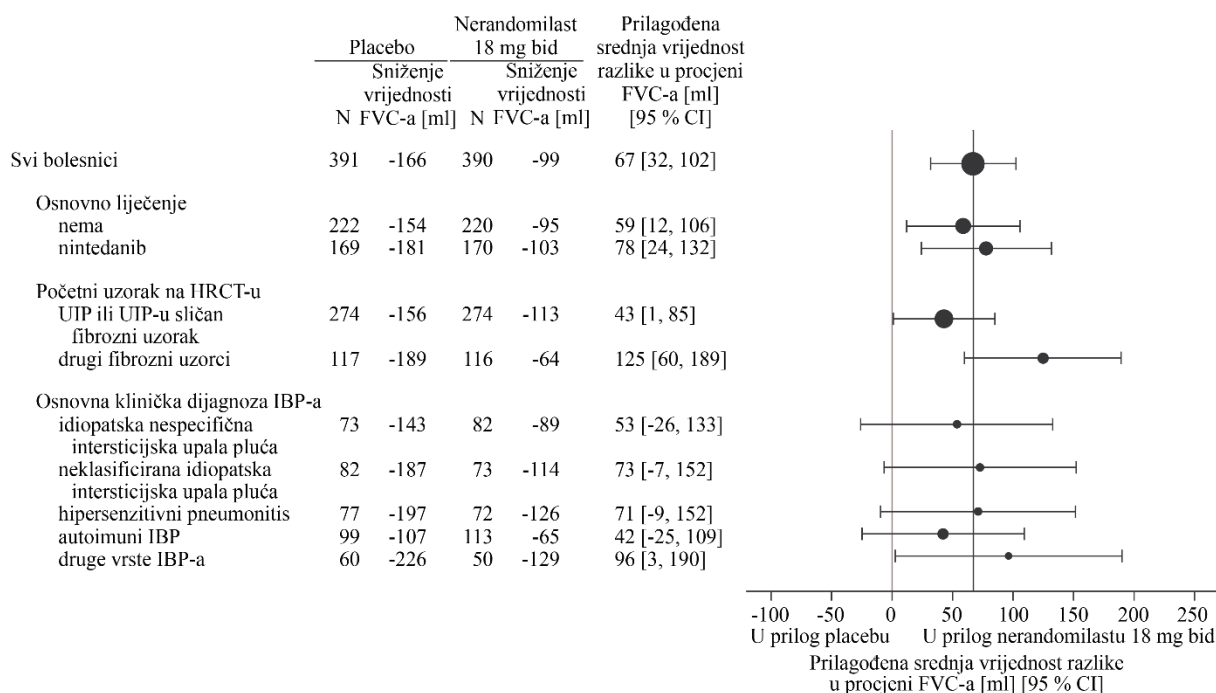
Promjena FVC-a u odnosu na početak ispitivanja

Ukupno gledano, u bolesnika koji su primali nerandomilast primarna mjera ishoda za apsolutnu promjenu vrijednosti FVC-a (u ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je statistički značajno poboljšana u usporedbi s onom u bolesnika koji su primali placebo.

Prilagođena srednja vrijednost pada vrijednosti u bolesnika koji su primali 18 mg ili 9 mg nerandomilasta dvaput dnevno iznosila je -99 ml odnosno -85 ml, dok je u skupini koja je primala placebo ta vrijednost iznosila -166 ml. Razlika u liječenju u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo iznosila je 67 ml (95 % CI: 32; 102; p-vrijednost: 0,0002) i 81 ml (95 % CI: 46; 116; p-vrijednost: < 0,0001).

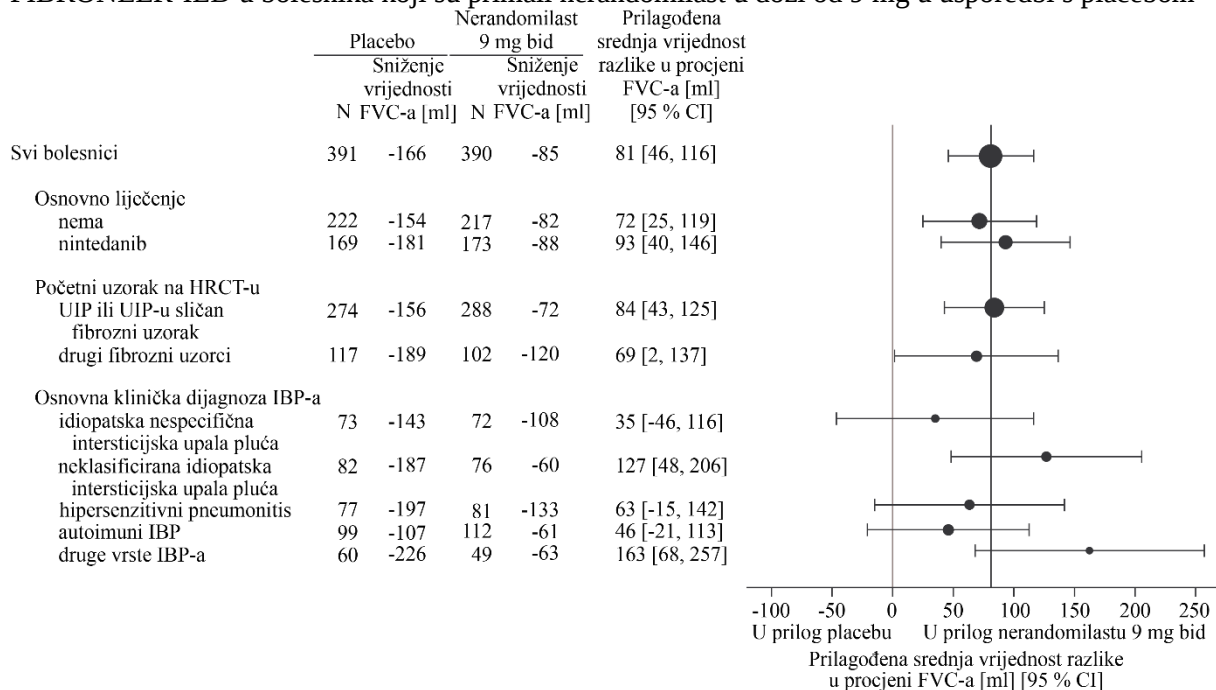
Primarna analiza bila je dosljedna u svim unaprijed određenim podskupinama s obzirom na prisutnost ili odsutnost osnovnog liječenja nintedanibom, uzorak na HRCT-u i osnovne kliničke dijagnoze IBP-a. Vidjeti sliku 8 i sliku 9.

Slika 8. Apsolutna promjena vrijednosti FVC-a (ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna u ispitivanju FIBRONEER-ILD u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom



Bolesnicima koji su umrli prije 52. tjedna pripisana je promjena od 10. percentila u odnosu na početnu vrijednost.
bid = dvaput dnevno

Slika 9. Apsolutna promjena vrijednosti FVC-a (ml) od početka ispitivanja do 52. tjedna u ispitivanju FIBRONEER-ILD u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom

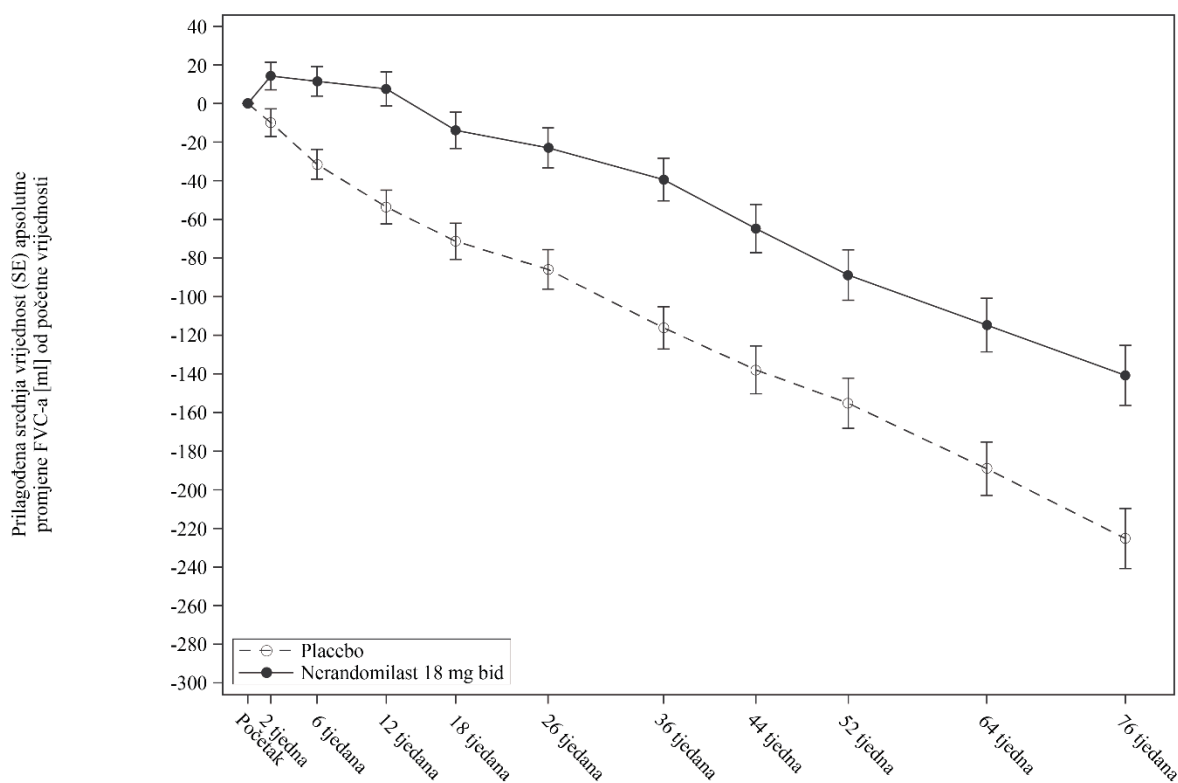


Bolesnicima koji su umrli prije 52. tjedna pripisana je promjena od 10. percentila u odnosu na početnu vrijednost.
bid = dvaput dnevno

Slika 10 prikazuje promjenu vrijednosti FVC-a tijekom vremena u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji su primali 18 mg nerandomilasta dvaput dnevno u usporedbi s odgovarajućim

placebom. Kad je prilagođena srednja vrijednost promjene FVC-a u odnosu na početak ispitivanja ucrtana prema vremenu, linije su se počele razdvajati u 2. tjednu i nastavile odvojeno do 52. tjedna i nadalje. Taj učinak tijekom vremena dosljedno je opažan bez obzira na osnovno liječenje nintedanibom.

Slika 10. Promjena vrijednosti FVC-a (ml) tijekom vremena u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom u ispitivanju FIBRONEER-ILD



Broj bolesnika

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

bid = dvaput dnevno

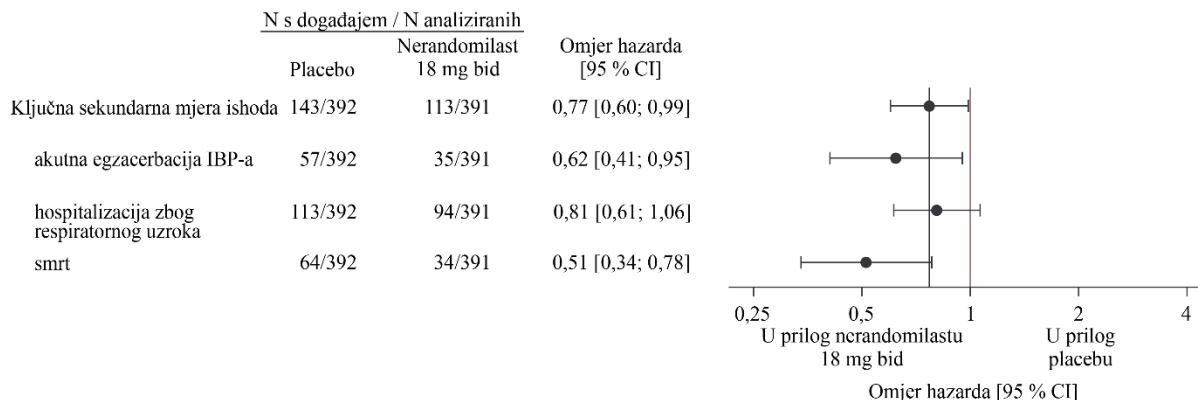
Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IBP-a, prve hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti

Ključna sekundarna kompozitna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog događaja akutne egzacerbacije IBP-a, hospitalizacije zbog respiratornog uzroka ili smrti tijekom trajanja ispitivanja. Akutna egzacerbacija IBP-a definirana je kao akutno pogoršanje ili razvoj dispneje obično u trajanju kraćem od jednog mjeseca, novo obostrano zasjenjenje poput mlječnog stakla i/ili konsolidacija superponirana na osnovnom uzorku koja odgovara fibrozirajućem IBP-u na snimkama kompjuterizirane tomografije i pogoršanje koje se ne može u potpunosti objasniti zatajivanjem srca ili preopterećenjem tekućinom. Ni akutne egzacerbacije IBP-a ni hospitalizacije zbog respiratornih uzroka nisu bile neovisno procijenjene.

Rizik za ključnu sekundarnu mjeru ishoda bio je brojčano niži u obje skupine liječene nerandomilastom u usporedbi s placebom. U vrijeme glavne analize događaji ključne sekundarne mjere ishoda zabilježeni su u 95 bolesnika (24 %) u skupini koja je primala 18 mg, 110 bolesnika (28 %) u skupini koja je primala 9 mg i 122 bolesnika (31 %) u skupini koja je primala placebo. U usporedbi s placebom omjer hazarda za vrijeme do prvog događaja iznosio je 0,77 (95 % CI: 0,59; 1,01; p-vrijednost: 0,0602) za dozu od 18 mg i 0,88 (95 % CI: 0,68; 1,14; p-vrijednost: 0,3398) za dozu od 9 mg.

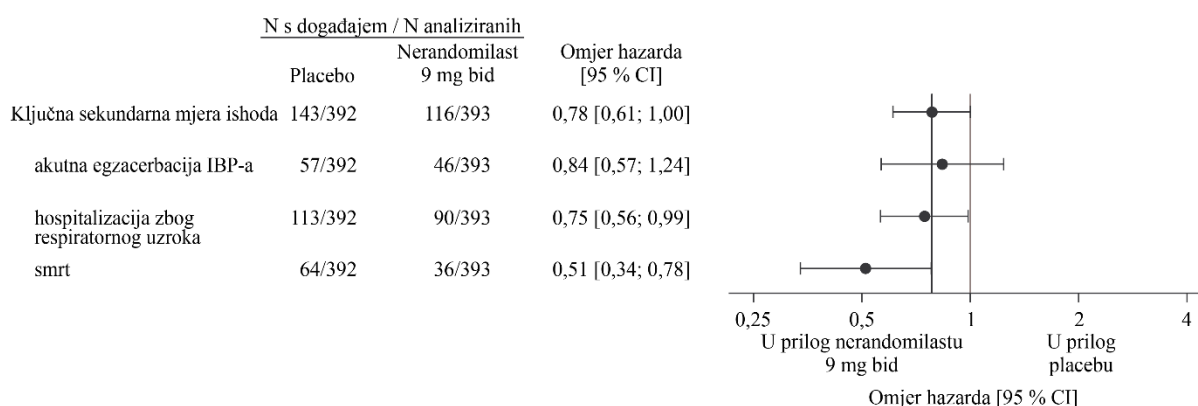
Slika 11 i slika 12 prikazuju rezultate za nerandomilast u dozi od 18 mg odnosno 9 mg naspram placebo u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda i njezinim komponentama tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-ILD u analizi na kraju ispitivanja.

Slika 11. Akutna egzacerbacija IBP-a, hospitalizacija zbog respiratornog uzroka ili smrt u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-ILD



bid = dvaput dnevno

Slika 12. Akutna egzacerbacija IBP-a, hospitalizacija zbog respiratornog uzroka ili smrt u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-ILD



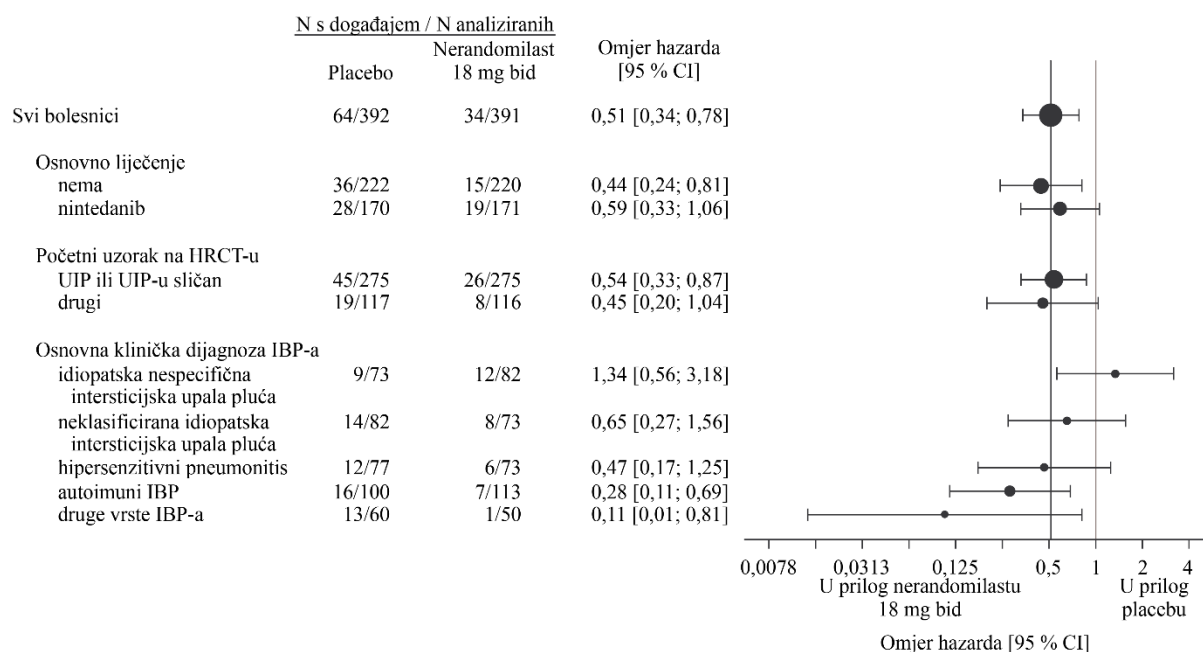
bid = dvaput dnevno

Rezultati za ključnu sekundarnu mjeru ishoda uglavnom su bili dosljedni bez obzira na osnovno liječenje nintedanibom ili uzorak na HRCT-u.

U analizi na kraju ispitivanja zabilježeni su smrtni slučajevi u 34 bolesnika (9 %) u skupini koja je primala 18 mg, 36 bolesnika (9 %) u skupini koja je primala 9 mg i 64 bolesnika (16 %) u skupini koja je primala placebo. U usporedbi s placebom omjer hazarda za vrijeme do smrti iznosio je 0,51 (95 % CI: 0,34; 0,78) za dozu od 18 mg i 0,51 (95 % CI: 0,34; 0,78) za dozu od 9 mg.

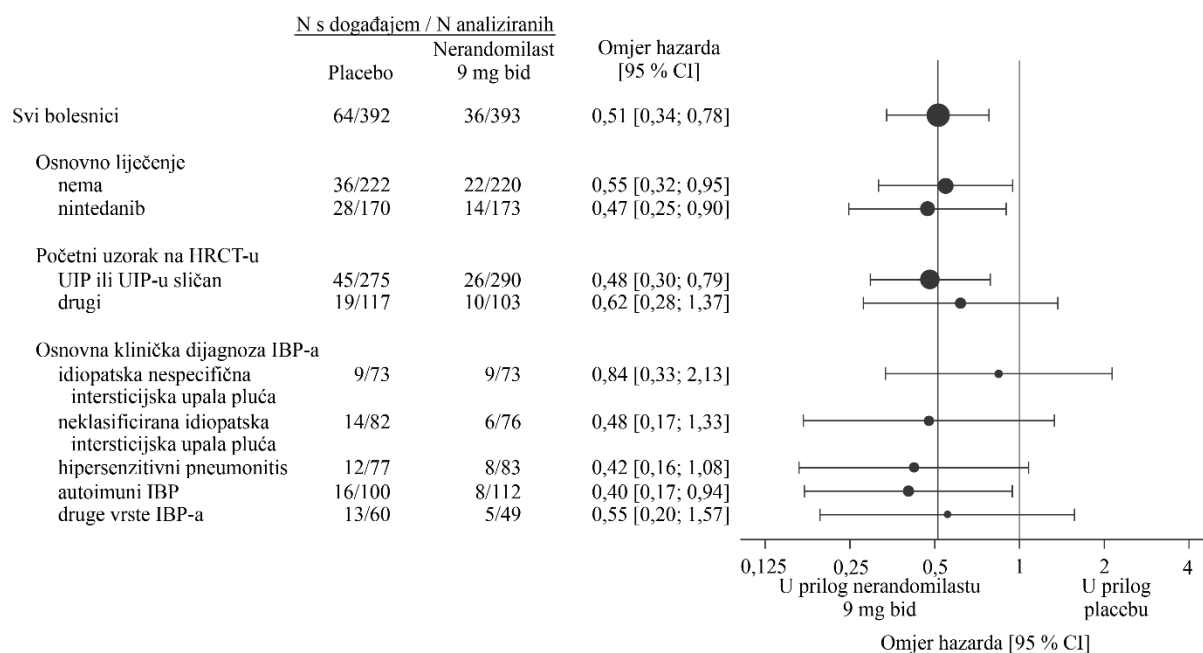
Slika 13 i slika 14 prikazuju analizu vremena do smrti tijekom cijelog ispitivanja (analiza na kraju ispitivanja) u skupini koja je primala nerandomilast u dozi od 18 mg odnosno skupini koja je primala nerandomilast u dozi od 9 mg naspram odgovarajućeg placebo za podskupine prema osnovnom liječenju i uzorku na HRCT-u, kao i osnovnoj kliničkoj dijagnozi IBP-a.

Slika 13. Vrijeme do smrti u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 18 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-ILD



bid = dvaput dnevno

Slika 14. Vrijeme do smrti u bolesnika koji su primali nerandomilast u dozi od 9 mg u usporedbi s placebom tijekom trajanja ispitivanja FIBRONEER-ILD



bid = dvaput dnevno

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Jascayd u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u fibrozirajućoj intersticijskoj bolesti pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika nerandomilasta opisana je u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s IPF-om i bolesnika s PPF-om. Između tih populacija nisu opažene klinički relevantne razlike u farmakokinetici nerandomilasta.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doza od 9 mg i 18 mg, nerandomilast je dosegao vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) za medijan vremena (T_{max}) od 1,00 – 1,25 h (raspon: 0,5 – 4 sata). Apsolutna peroralna bioraspoloživost nerandomilasta bila je 73 % (90 % CI: 67 – 79 %).

Primjena 18 mg nerandomilasta s visokokaloričnim obrokom visokog udjela masti nije promijenila izloženost nerandomilastu u klinički relevantnoj mjeri (AUC se povećao za približno 15 %, a vrijednost C_{max} smanjila se za približno 14 %).

Distribucija

Nakon jednokratne intravenske primjene nerandomilasta geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije V_{ss} iznosila je približno 94 l (gCV 32,0 %). Nerandomilast je *in vitro* bio supstrat prijenosnog proteina P-gp, ali ne i prijenosnika BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT2.

Vezivanje nerandomilasta za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* iznosilo je 77 % bez ovisnosti o koncentraciji.

U zdravih dobrovoljaca nerandomilast se preferencijalno distribuirao u plazmi u omjeru krvi i plazme od 0,6 do 0,8.

Biotransformacija

Nerandomilast se uglavnom metabolizira oksidacijom putem enzima CYP3A i glukuronidacijom pomoću više enzima uridin-5'-difosfo-glukuronil-transferaze.

Nakon jednokratne peroralne primjene nerandomilast je bio primarna cirkulirajuća komponenta koja je činila približno 50 % cirkulirajuće radioaktivnosti.

Nakon višestruke peroralne primjene nerandomilasta u dozi od 12 mg dvaput dnevno jedini glavni metabolit identificiran u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bio je dioksidacijski metabolit BI 764333/M480(4). Taj farmakološki neaktivan metabolit činio je u stanju dinamičke ravnoteže 12 % ukupnog materijala u plazmi koji se sastojao od ishodišnog spoja i svih njegovih metabolita.

Nerandomilast ima kiralni atom sumpora, a Jascayd prvenstveno sadrži kiralno čist nerandomilast (R-enantiomer). Nakon peroralne primjene nerandomilasta, kao rezultat metabolizma dolazi do kiralne inverzije R-enantiomera u S-enantiomer. S-enantiomer je identificiran kao manji (3 % ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti) metabolit nerandomilasta i farmakološki je neaktivan. Farmakološki aktivan R-enantiomer ostao je prevladavajući cirkulirajući enantiomer.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene višestrukih doza nerandomilasta od 18 mg dvaput dnevno terminalni poluvijek iznosio je približno 10 do 17 h, dok je geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila 274 ml/min uz interindividualnu varijabilnost (gCV %) od 23,6 %. Nakon peroralne primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog nerandomilasta od 18 mg približno 95 % doze izlučeno je unutar 9 dana od primjene, s time da je 58 % nađeno u fecesu (13 % nepromijenjeno) i 36 % u urinu (12 % nepromijenjeno).

Linearnost/nelinearnost

Nerandomilast je pokazao farmakokinetiku proporcionalnu dozi nakon peroralne primjene i jednokratnih doza (od 0,06 do 48 mg) i višestrukih doza (od 1 do 18 mg dvaput dnevno). Nakon peroralne primjene nerandomilasta od 18 mg dvaput dnevno stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 4 dana uz omjer akumulacije do 1,38 na temelju AUC-a i C_{max} .

Farmakokinetika u specifičnim populacijama

Dob, spol, etnička pripadnost, oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U farmakokinetici nerandomilasta nisu opažene klinički značajne razlike na temelju dobi (18 – 90 godina), spola, etničke pripadnosti (osobe hispanskog/latinoameričkog podrijetla ili one koje to nisu), blagog, umjerenog i teškog oštećenja funkcije bubrega ($eGFR \geq 15$ i < 90 ml/min na temelju CKD-EPI formule) ili blagog (Child Pugh A) ili umjerenog (Child Pugh B) oštećenja funkcije jetre. Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega i oni s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) nisu ispitivani.

Rasa

Azijski bolesnici imaju do 47 % veću vrijednost najniže koncentracije nerandomilasta u usporedbi s bijelcima. Ne očekuje se da bi taj učinak bio klinički značajan.

Tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je veću izloženost nerandomilastu u bolesnika manje tjelesne težine, a manju izloženost u onih veće tjelesne težine. Ne očekuje se da bi utjecaj tjelesne težine na koncentracije nerandomilasta u plazmi bio klinički značajan.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Povećanja najnižih koncentracija nerandomilasta u stanju dinamičke ravnoteže bila su povezana s boljom djelotvornošću u bolesnika s IPF-om i PPF-om, kako je pokazalo manje smanjenje vrijednosti apsolutnog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) od početka ispitivanja tijekom 52 tjedna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Nema dokaza za fototoksični potencijal.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena su u štakora, mini svinja i majmuna. Glavni nalaz opažen u štakora i mini svinja bila je vaskulopatija (upala, krvarenje i nekroza krvnih žila). Štetni vaskularni učinci nisu opaženi u majmuna kojima je primjenjivana doza do 30 mg/kg na dan (izloženost 10 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a kod primjene maksimalno preporučene doze u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) (vidjeti dio 4.2)). Štetni vaskularni učinci opaženi u štakora i mini svinja zahvaćali su različita tkiva (tj. mezenterij i probavni trakt u štakora, srce i pluća u mini svinja). U dugotrajnim ispitivanjima štetne vaskularne promjene nisu opažene kad su se štakorima primjenjivale doze od 2 mg/kg na dan, a opažene su u jedne mini svinje kod primjene doze od 3 mg/kg na dan (na temelju AUC-a pri MRHD-u obje doze bile su ekvivalentne izloženosti u ljudi). Margina izloženosti u majmuna, vrsti koja se smatra najrelevantnijom za usporedbu s čovjekom, upućuje na to da su primati manje osjetljivi na vaskularne učinke nego ostale vrste.

U toksikološkim ispitivanjima u majmuna, pri izloženostima 10 puta većima od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u, opaženi su emeza i nalazi na srcu (fokalna degeneracija ili nekroza koja nije popraćena vaskularnim promjenama).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Plodnost i rani embrionalni razvoj

U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora primjena nerandomilasta u dozi od 6 mg/kg na dan (izloženost približno 4 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u) nije utjecala na indikatore parenja, plodnosti ili sperme.

U ženki štakora smanjeni indikatori parenja i plodnosti zabilježeni su pri najvišoj ispitivanoj dozi od 9 mg/kg na dan (izloženost približno 9 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u) i bili su povezani s općom toksičnošću. Takvi učinci nisu zabilježeni kod primjene doze od 6 mg/kg na dan (izloženost približno 4 puta veća od izloženosti u ljudi pri MRHD-u), što je bila razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effects Level*, NOAEL). U ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja te embriofetalnog razvoja, opaženo je povećanje ranih resorpcija u štakora pri dozama ≥ 6 mg/kg na dan. Takvi učinci nisu zabilježeni kod primjene NOAEL doze od 3 mg/kg na dan (izloženost približno 3 puta veća od izloženosti u ljudi pri MRHD-u).

U spolno zrelih ženki majmuna kojima je nerandomilast primjenjivan 39 tjedana pojavila su se sporadična produljenja menstrualnog ciklusa pri razinama doza od 10 mg/kg na dan i 30 mg/kg na dan (razine približno 3 ili 10 puta veće od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u). Primjena doza od 3 mg/kg na dan (ekvivalentno izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u) nije utjecala na menstrualni ciklus u majmuna.

Nisu opažene promjene u ciklusu estrusa u štakora.

Embriofetalni razvoj

Nakon primjene radioaktivno obilježenog nerandomilasta skotnim ženkama štakora radioaktivnost je otkrivena u placenti, embriofetalnoj krvi i tkivima, što upućuje na prolazak kroz placentarnu barijeru.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića nisu pokazala teratogenost, varijacije skeleta ni fetotoksičnost do najviših ispitivanih razina doze od 9 mg/kg na dan i 15 mg/kg na dan, što je ekvivalentno 7 odnosno 4 puta većoj izloženosti od one u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u. Embriofetalna smrtnost zbog postimplantacijskog gubitka povezana s povećanom ranom resorpcijom opažena je u štakora kod primjene doze od 6 mg/kg na dan (5 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u) od 6. do 17. dana gestacije. Embriofetalna smrtnost nije opažena u štakora i kunića pri NOAEL dozi od 3 mg/kg na dan i 15 mg/kg na dan (doze približno 3 odnosno 4 puta veće od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri MRHD-u).

Prenatalni i postnatalni razvoj

Rezultati ispitivanja raspona doza i prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pokazali su da je doza od 6 mg/kg na dan (približno 5 do 6 puta veća od izloženosti u ljudi pri MRHD-u) primjenjivana majkama od 6. dana gestacije do 6. dana laktacije rezultirala smanjenom tjelesnom težinom mladunaca. U ključnom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja nerandomilast primjenjivan skotnim ženkama štakora od 6. dana gestacije do 20. dana laktacije nije imao štetni učinak na brigu majke ili toksičnost za majku ili na razvoj, ponašanje i sposobnost reprodukcije generacije F1 (potomaka) do najviše ispitivane doze od 3 mg/kg na dan (izloženost približno 2 puta veća od izloženosti u ljudi pri MRHD-u na temelju AUC-a). U ovom ispitivanju nerandomilast je bio prisutan u plazmi mladunaca štakora tijekom razdoblja laktacije.

U ispitivanju izlučivanja mlijeka u ženki štakora u laktaciji s peroralnom primjenom jednokratne doze radioaktivno obilježenog nerandomilasta, slične koncentracije ukupne radioaktivnosti nađene su u mlijeku i plazmi ženki štakora u laktaciji s maksimalnom koncentracijom radioaktivnosti opaženom

1 sat nakon doze što se značajno smanjilo 24 sata nakon doze. Koncentracija ukupne radioaktivnosti u mlijeku životinja ne mora nužno predviđati koncentraciju djelatne tvari u ljudskom mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

9 mg filmom obložene tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
talk
manitol
makrogol 8000
žuti željezov oksid (E172)

18 mg filmom obložene tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
talk
manitol
makrogol 8000
crveni željezov oksid (E172)
crni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama.
Veličina pakiranja od 10 × 1, 30 × 1 ili 60 × 1 filmom obložene tablete.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu.
Veličina pakiranja od 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje [i druga rukovanja lijekom]

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete
nerandomilast

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 9 mg nerandomilasta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
10 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/004 60 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2040/005 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Jascayd 9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Jascayd 9 mg tablete
nerandomilast

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete
nerandomilast

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 9 mg nerandomilasta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/26/2040/004 60 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2040/005 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete
nerandomilast

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 18 mg nerandomilasta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
10 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmom obložena tableta
EU/1/26/2040/009 60 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2040/010 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Jascayd 18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Jascayd 18 mg tablete
nerandomilast

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete
nerandomilast

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 18 mg nerandomilasta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/26/2040/009 60 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2040/010 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete Jascayd 18 mg filmom obložene tablete nerandomilast

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jascayd i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jascayd
3. Kako uzimati Jascayd
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jascayd
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jascayd i za što se koristi

Jascayd sadrži djelatnu tvar nerandomilast.

To je lijek pod nazivom inhibitor fosfodiesteraze 4B, koji pomaže regulirati aktivnost imunskog sustava tijela i smanjiti stvaranje ožiljaka tkiva.

Jascayd se koristi:

- za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih
- za liječenje progresivne plućne fibroze (PPF) u odraslih.

IPF i PPF su bolesti pluća kod kojih tkivo u plućima tijekom vremena postaje zadebljalo, otvrdnulo i s ožiljcima. Stvaranje ožiljaka otežava prijelaz kisika iz pluća u krvotok, zbog čega je teško duboko disati. Jascayd pomaže smanjiti nastanak daljnjih ožiljaka i pojavu krutosti pluća što Vam olakšava disanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jascayd

Nemojte uzimati Jascayd

- ako ste alergični na nerandomilast ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Jascayd:

- ako uzimate nintedanib ili pirfenidon jer to može povećati rizik od određenih nuspojava
- ako imate problema sa želucem ili crijevima

- ako imate ili ste prije imali problema sa želucem ili crijevima kada ste uzimali nintedanib ili pirfenidon
- ako imate problema s mentalnim zdravljem.

Obratite se svom liječniku dok uzimate Jascayd:

- ako dobijete proljev, osjećate mučninu ili izgubite apetit
- ako gubite na težini iako to niste namjeravali.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima jer nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran u toj populaciji.

Drugi lijekovi i Jascayd

Jascayd može utjecati na to kako djeluju drugi lijekovi, a drugi lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje Jascayd.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje bezreceptne lijekove i biljne lijekove.

To je posebno važno ako uzimate pirfenidon (drugi lijek za liječenje IPF-a) jer on može smanjiti djelovanje lijeka Jascayd.

Osim toga, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku jer bi oni mogli smanjiti djelovanje lijeka Jascayd:

- karbamazepin: lijek za liječenje epilepsije i određene boli živaca
- gospina trava: biljni lijek koji se koristi kod blage depresije, simptoma menopauze i određenih stanja povezanih s raspoloženjem, kao što je tjeskoba
- rifampicin: antibiotski lijek za liječenje tuberkuloze i drugih bakterijskih infekcija
- fenitoin: lijek za liječenje epilepsije
- bosentan: lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- metamizol: lijek za ublažavanje bolova i snižavanje vrućice.

Također, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku. Ako uzimate neki od njih, liječnik Vam može smanjiti dozu lijeka Jascayd jer oni mogu povećati razine lijeka Jascayd u krvi:

- klaritromicin: antibiotski lijek za liječenje bakterijskih infekcija
- itraconazol: lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- ritonavir: lijek za liječenje bolesti COVID-19 i infekcije HIV-om.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek može uzrokovati neželjeni prekid trudnoće (spontani pobačaj). Tijekom liječenja lijekom Jascayd morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. U slučaju da zatrudnite dok se liječite ovim lijekom, odmah se obratite svom liječniku. Zajedno sa svojim liječnikom odlučit ćete je li korist od uzimanja lijeka veća od rizika za dijete.

Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Tijekom liječenja lijekom Jascayd nemojte dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Jascayd sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Jascayd sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Jascayd

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koliko lijeka Jascayd trebate uzimati i kada.

Preporučena doza je 1 tableta lijeka Jascayd od 18 mg dvaput dnevno. Tablete uzimajte u razmaku od približno 12 sati.

Liječnik može odlučiti smanjiti Vašu dozu lijeka Jascayd na 9 mg dvaput dnevno, ovisno o tome:

- kako podnosite lijek Jascayd
- koje druge lijekove uzimate.

Kako se lijek uzima

- Tablet u progutajte cijelu s vodom.
- Tablet u možete uzeti s hranom ili bez nje.

Ako ne možete progutati cijelu tablet u lijeka Jascayd:

- Napunite čašu s oko 100 ml negazirane vode sobne temperature. Nemojte upotrijebiti neku drugu tekućinu.
- Spustite tablet u u vodu bez drobljenja.
- Učestalo miješajte približno 15 do 20 minuta sve dok se tablet a ne raspadne na vrlo male komadiće (neće se potpuno otopiti).
- Popijte mješavinu lijeka Jascayd i vode u roku od 2 sata nakon miješanja.
- Ako mješavinu ne popijete odmah, ponovno je promiješajte prije nego što je popijete.
- Ponovno napunite čašu s oko 100 ml vode i popijte. Time se osigurava da ste uzeli cijelu dozu.

Ako uzmete više lijeka Jascayd nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Jascayd

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte** uzeti propuštenu dozu. **Nemojte** uzeti više od 2 tablete lijeka Jascayd od 18 mg u jednom danu.

Ako prestanete uzimati Jascayd

Jascayd uzimajte sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Nemojte prestati uzimati Jascayd ako prije toga niste razgovarali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se liječniku ako dobijete bilo koju nuspojavu.

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjen apetit
- mučnina
- bol u leđima
- smanjena težina.

Progresivna plućna fibroza (PPF)

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeni apetit
- mučnina
- bol u leđima
- smanjena težina.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jascayd

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jascayd sadrži

Jascayd 9 mg tablete

- Djelatna tvar je nerandomilast. Jedna tableta sadrži 9 mg nerandomilasta.
- Drugi sastojci su:
 - laktoza hidrat

- mikrokristalična celuloza
- hidroksipropilceluloza
- umrežena karmelozanatrij
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910
- talk
- manitol
- makrogol 8000
- žuti željezov oksid (E172).

Jascayd 18 mg tablete

- Djelatna tvar je nerandomilast. Jedna tableta sadrži 18 mg nerandomilasta.
- Drugi sastojci su:
 - laktoza hidrat
 - mikrokristalična celuloza
 - hidroksipropilceluloza
 - umrežena karmelozanatrij
 - magnezijev stearat
 - hipromeloza 2910
 - talk
 - manitol
 - makrogol 8000
 - crveni željezov oksid (E172)
 - crni željezov oksid (E172).

Kako Jascayd izgleda i sadržaj pakiranja

Jascayd 9 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute, ovalne i bikonveksne tablete. Na jednoj strani imaju oznaku „F9”, a na drugoj logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Tablete su duge 9,5 mm i široke 4,6 mm.

Jascayd 18 mg filmom obložene tablete su svijetlo crvene, ovalne i bikonveksne tablete. Na jednoj strani imaju oznaku „F18”, a na drugoj logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Tablete su duge 12 mm i široke 5,9 mm.

Tablete lijeka Jascayd dostupne su:

- U PVC/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.
Veličine pakiranja su 10 × 1, 30 × 1 ili 60 × 1 filmom obložene tablete.
- U bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu.
Veličine pakiranja su 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.