

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 9 mg filmtabletta
Jascayd 18 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jascayd 9 mg filmtabletta

9 mg nerandomilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

81,1 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Jascayd 18 mg filmtabletta

18 mg nerandomilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

162,2 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Jascayd 9 mg filmtabletta

Világossárga, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta „F9” mélynyomással az egyik oldalon és a Boehringer Ingelheim logójával a másik oldalon (a tabletták hossza: 9,5 mm, a tabletták szélessége: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmtabletta

Világospiros, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta „F18” mélynyomással az egyik oldalon és a Boehringer Ingelheim logójával a másik oldalon (a tabletták hossza: 12 mm, a tabletták szélessége: 5,9 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Jascayd idiopathiás pulmonalis fibrosisban (IPF) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

A Jascayd progresszív pulmonalis fibrosisban (PPF) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak olyan orvos indíthatja el, aki jártas azon betegségek kezelésében, amelyekre a Jascayd alkalmazását jóváhagyták.

Adagolás

Az ajánlott dózis naponta kétszer 18 mg, amit körülbelül 12 órás időközönként kell alkalmazni.

A hasmenés vagy testtömegcsökkenés mellékhatásokkal szembeni egyéni tolerancia alapján (lásd 4.4 és 4.8 pont), és a nerandomilasztal végzett kezelés várható előnye alapján (lásd 5.1 pont) a dózis naponta kétszer 9 mg-ra csökkenthető (azon betegek kivételével, akik egyidejűleg pirfenidont vagy erős, illetve közepesen erős citokróm P450 3A [CYP3A] induktorok alkalmaznak, lásd 4.5 pont). A mellékhatások megszűnését, illetve megfelelő kontrollálását követően a kezelés az ajánlott naponta kétszer 18 mg-os dózissal folytatható.

Erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásakor a dózist naponta kétszer 9 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazásakor az ajánlott dózis naponta kétszer 18 mg, amely nem csökkenthető naponta kétszer 9 mg-ra (lásd 4.5 pont).

Pirfenidonnal történő egyidejű alkalmazás

Pirfenidonnal történő egyidejű alkalmazásakor a nerandomilaszt-expozíció körülbelül 50%-kal csökkent (lásd 4.5 pont). Ha a beteg pirfenidont alkalmaz, az ajánlott dózis naponta kétszer 18 mg, amely nem csökkenthető naponta kétszer 9 mg-ra.

Kihagyott dózis

Ha egy dózis kimarad, a következő dózist a következő szokásos időpontban kell bevenni. A betegnek nem szabad pótlólag további dózist bevennie. A naponta kétszer 18 mg ajánlott legmagasabb dózist nem szabad túllépni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban ($\text{eGFR} \geq 15$ és < 90 ml/perc, a CKD-EPI képlet alapján) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Végstádiumú vesebetegségben ($\text{eGFR} < 15$ ml/perc) szenvedő betegeknél nem ajánlott a Jascayd-kezelés. Ezeknél a betegeknél nem vizsgálták a nerandomilaszt farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát.

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem ajánlott a Jascayd-kezelés. Ezeknél a betegeknél nem vizsgálták a nerandomilaszt farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Jascayd szájon át történő alkalmazásra szolgál. A tablettát vízzel, egészben kell lenyelni.

A Jascayd bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont).

Alternatív alkalmazási mód

Azoknál a betegeknél, akiknek a tabletták egészben történő lenyelése nehézséget okoz, a tablettát diszpergálható egy pohárban, körülbelül 100 ml, szénsavmentes, szoba-hőmérsékletű ivóvízben. Más folyadékok nem alkalmazhatók. A tablettát összetörés nélkül kell a vízbe tenni, és körülbelül 15-20 percig kell rendszeresen keverni, amíg a tabletták szét nem esik nagyon kis részecskékre (a tabletták nem fognak teljesen feloldódni). A kapott diszperziót az összekeveréstől számított 2 órán belül meg kell inni. Ha a diszperziót a beteg nem issza meg azonnal, akkor az elfogyasztása előtt újból össze kell keverni azt. Ezután a poharat körülbelül 100 ml vízzel ki kell öblíteni, amelyet szintén meg kell inni a teljes dózis beadása érdekében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hasmenés, hányinger és csökkent étvágy

Klinikai vizsgálatokban a hasmenés, a hányinger és a csökkent étvágy gyakran jelentett mellékhatások voltak (lásd 4.8 pont), különösen azoknál a betegeknél, akik a nerandomilasztot nintedanibbal vagy pirfenidonnal kombinációban kapták. A legtöbb betegnél ezek a mellékhatások enyhék vagy közepes súlyosságúak voltak. A betegeket monitorozni kell és megfelelő tüneti kezelést, például szükség szerint folyadékpótlást és hasmenés elleni, illetve hányáscsillapító gyógyszereket kell alkalmazni a mellékhatások kezelésére. A nintedanibbal vagy pirfenidonnal végzett alapterápia dóziscsökkentésének az adott alkalmazási előírásoknak megfelelően kell történnie. Legyengült betegeknél, valamint fennálló gastrointestinalis tünetek, illetve nintedanibbal vagy pirfenidonnal kapcsolatosan korábban tapasztalt jelentős gastrointestinalis mellékhatások esetén kellő körültekintés szükséges. Ha a súlyos vagy tartós hasmenést, hányingert vagy étvágycsökkenést tapasztaló betegek nem reagálnak a tüneti kezelésre, a dóziscsökkentésre (lásd 4.2 pont) vagy a kezelés megszakítására, akkor a nerandomilasztal végzett kezelést abba kell hagyni.

Testtömegcsökkenés

A nerandomilasztal végzett kezelést dóziszfüggő testtömegcsökkenéssel hozták összefüggésbe, különösen nintedanibbal történő egyidejű alkalmazása esetén. A kezelés ideje alatt a testtömeget rendszeresen monitorozni kell. Ha a tisztázatlan okú testtömegcsökkenés progresszívvá vagy klinikailag aggályossá válik, akkor a kezelést újra kell értékelni, és meg kell fontolni a dóziscsökkentést vagy a kezelés abbahagyását. A nerandomilaszt kellő körültekintéssel alkalmazandó azoknál a betegeknél, akik alacsony testtömegűek, illetve akiknél olyan állapot áll fenn, amely esetén a további testtömegcsökkenés orvosilag nemkívánatos (lásd 4.8 pont).

Pszichiátriai kórképek

A pszichiátriai kórképek gyakori egyidejűleg fennálló betegségek lehetnek az IPF-ben és PPF-ben szenvedő betegeknél. A nerandomilasztal végzett klinikai vizsgálatok különböző kezelési csoportjaiban pszichiátriai eseményeket jelentettek, beleértve az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás nagyon ritka eseteit. A pszichiátriai kórképek tekintetében rutinszerű monitorozás ajánlott.

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok alapján a nerandomilasztot elsősorban a CYP3A metabolizálja, és szubsztrátja a P-glikoproteinnak (P-gp).

Egyéb gyógyszerek hatása a nerandomilasztira

Erős CYP3A-inhibitorok

Klinikai jelentőség:	Egészséges önkénteseknél egyszeri 6 mg-os nerandomilaszt-dózist az itraconazol (erős kettős CYP3A- és P-gp-inhibitor) többszöri dózisával egyidejűleg alkalmazva a nerandomilaszt-expozíció 2,2-szeresére emelkedett az AUC, és 1,3-szeresére a C_{max} tekintetében.
Beavatkozás:	Erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásakor a dózist naponta kétszer 9 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).
Példák:	Klaritromicin, itraconazol, ritonavir

Erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorok

Klinikai jelentőség:	Egészséges önkénteseknél egyszeri 18 mg-os nerandomilaszt-dózist a karbamazepin (erős CYP3A-induktor) többszöri dózisaival egyidejűleg alkalmazva a nerandomilaszt expozíciója 51%-kal csökkent az AUC, és 31%-kal a C_{max} tekintetében. Egészséges önkénteseknél egyszeri 18 mg-os nerandomilaszt-dózist a bozentán (közepesen erős CYP3A-induktor) többszöri dózisaival egyidejűleg alkalmazva a nerandomilaszt expozíciója 41%-kal csökkent az AUC, és 15%-kal a C_{max} tekintetében.
Beavatkozás:	Közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén az ajánlott dózis naponta kétszer 18 mg, amely nem csökkenthető naponta kétszer 9 mg-ra (lásd 4.2 pont).
Példák:	Karbamazepin, közönséges orbáncfű, rifampicin, fenitoin, bozentán, metamizol

Pirfenidon

Klinikai jelentőség:	Egy IPF-ben szenvedő betegek bevonásával végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban megfigyeltek szerint a pirfenidonnal történő egyidejű alkalmazásakor a nerandomilaszt-expozíció körülbelül 50%-kal csökkent az egyensúlyi állapotú mélyponti koncentráció ($C_{trough,ss}$) alapján. <i>In vitro</i> adatok alapján a pirfenidon indukálhatja a CYP3A aktivitását, ami a nerandomilaszt csökkent expozíciójához vezet. Amikor ebben a III. fázisú vizsgálatban a nerandomilasztot pirfenidonnal egyidejűleg alkalmazták IPF-ben szenvedő betegeknél, nem figyeltek meg hatásosságot a 9 mg-os dózisonál, viszont a 18 mg-osnál a forszírozott vitálkapacitás (Forced Vital Capacity, FVC) csökkenésének lassulását figyelték meg (lásd 5.1 pont).
Beavatkozás:	Ha a beteg pirfenidont alkalmaz, az ajánlott dózis naponta kétszer 18 mg, amely nem csökkenthető naponta kétszer 9 mg-ra (lásd 4.2 pont).

Nintedanib

A nintedanibbal történő egyidejű alkalmazás nem változtatta meg a nerandomilaszt-expozíciót az egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációk alapján.

A nerandomilaszt hatása egyéb gyógyszerekre

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a következő hatóanyagok farmakokinetikájában, ha azokat nerandomilasztal egyidejűleg alkalmazták: pirfenidon, nintedanib és szájon át alkalmazott midazolám (CYP3A4-szubsztrát). A midazolámmal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó eredmények alapján a nerandomilaszt várhatóan nem csökkenti és nem emeli egyéb, elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek (pl. szájon át alkalmazott fogamzásgátlók) szisztémás expozícióját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

Az állatokkal végzett vizsgálatok eredményei alapján a nerandomilaszt vetélést okozhat (lásd az alábbi Terhesség című pontot és az 5.3 pontot).

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt ne essenek teherbe, és nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

A nerandomilaszt terhes nőknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok eredményei alapján a nerandomilaszt vetélést okozhat (lásd 5.3 pont).

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Jascayd-del végzett terápia alatt ne essenek teherbe. A Jascayd alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A női betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tájékoztassák a gondozásukat végző egészségügyi szakembert, ha a Jascayd-del végzett terápia ideje alatt teherbe esnek, vagy fennáll a terhesség gyanúja. A terhes és fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a vetélés lehetséges kockázatáról.

Szoptatás

A nerandomilaszt humán anyatejbe történő kiválasztódásáról, illetve az anyatejjel táplált gyermekekre vagy a tejtermelésre gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. A patkányokkal végzett vizsgálatok során megfigyeltek arra utaló bizonyítékokat, hogy a nerandomilaszt kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Jascayd alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenységi

A nerandomilaszt humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Nem figyeltek meg termékenységgel kapcsolatos nemkívánatos hatásokat hím és nőstény patkányoknál a humán expozíció 4-szerese mellett (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jascayd nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés és a testtömegcsökkenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat két, randomizált, placebokontrollos, kettős vak, III. fázisú, naponta kétszer alkalmazott 9 mg-os, illetve 18 mg-os nerandomilaszt-dózisokkal végzett klinikai vizsgálat (FIBRONEER-IPF IPF-ben és FIBRONEER-ILD PPF-ben) 52 hetes adatain alapuló mellékhatás-gyakoriságokat mutatja. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák (SOC) szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Gyakorisági kategória	
		IPF ^b	PPF
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^a	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Hányinger	Gyakori	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Gyakori	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés ^a	Gyakori	Gyakori

^aLásd a Kiválasztott mellékhatások leírása pontot.

^bAz előfordulási gyakoriságokat a 9 mg-os dózisú csoportban lévő, egyidejűleg pirfenidont kapó betegek kizárásával számították, mivel ez a kombináció nem ajánlott a klinikailag releváns gyógyszerinterakció miatt (lásd 4.2 pont és 4.5 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hasmenés

A nerandomilasztal kezelt legtöbb betegnél a hasmenés enyhe vagy közepesen súlyos intenzitású volt, és rendszerint a kezelés első 3 hónapján belül fordult elő.

A legtöbb esetet hasmenés elleni gyógyszeres tüneti terápiával, és szükség esetén a nintedanibbal vagy pirfenidonnal végzett alapterápia dózisének csökkentésével kezelték.

Súlyos hasmenést jóval gyakrabban jelentettek azoknál a betegeknél, akik a nerandomilasztal nintedanibbal kombinációban alkalmazták.

A hasmenés gyakorisága az alapterápia meglététől és típusától függött (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A hasmenés gyakorisága az alapterápiát kapó alcsoportok szerint a FIBRONEER-IPF vizsgálat (IPF-ben szenvedő betegek) és a FIBRONEER-ILD vizsgálat (PPF-ben szenvedő betegek) 52 hetes időtartama alatt

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilaszt 9 mg naponta kétszer	Nerandomilaszt 18 mg naponta kétszer	Placebo	Nerandomilaszt 9 mg naponta kétszer	Nerandomilaszt 18 mg naponta kétszer
Alapterápia nélkül	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Nintedanib alapterápia	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Pirfenidon alapterápia	8%	n.a. ^a	23%	n.a. ^b	n.a. ^b	n.a. ^b

^aNem releváns, mivel a pirfenidont kapó betegek számára a naponta kétszer 9 mg-os nerandomilaszt-dózis nem ajánlott.

^bNem releváns, mivel a pirfenidon nem volt engedélyezett alapterápia a FIBRONEER-ILD vizsgálatban.

IPF

A FIBRONEER-IPF vizsgálatban kezelt betegeknél IPF elleni alapterápia nélkül nem jelentettek súlyos hasmenést; nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 5%-nál, a 9 mg-os csoportban 2%-nál és a placebocsoportban < 1%-nál jelentettek súlyos hasmenést; pirfenidon-alapterápia mellett pedig nem jelentettek ilyet.

A hasmenés volt a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás, és leggyakrabban nintedanib-alapterápia esetén fordult elő. IPF elleni alapterápia nélkül a 18 mg-os csoportban 1%-nál történt meg a kezelés abbahagyása, míg a 9 mg-os csoportban, illetve a placebocsoportban nem

jelentettek ilyen; nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 13%-nál, a 9 mg-os csoportban 2%-nál és a placebocsoportban 1%-nál történt meg ez; a pirfenidon-alapterápia mellett sem a 18 mg-os, sem a placebocsoportban nem jelentették a kezelés abbahagyását.

PPF

A FIBRONEER-ILD vizsgálatban kezelt betegeknél alapterápia nélkül nem jelentettek súlyos hasmenést; nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 2%-nál, a 9 mg-os csoportban 1%-nál és a placebocsoportban < 1%-nál jelentettek súlyos hasmenést.

A hasmenés volt a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás, és leggyakrabban nintedanib-alapterápia esetén fordult elő. Nintedanib-alapterápia nélkül a 18 mg-os csoportban 1%-nál történt meg a kezelés abbahagyása, míg a 9 mg-os csoportban és a placebocsoportban nem jelentettek ilyen; a nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 4%-nál, a 9 mg-os csoportban 3%-nál és a placebocsoportban 1%-nál jelentették a kezelés abbahagyását.

Testtömegcsökkenés

A klinikai vizsgálatokban a testtömegcsökkenés a kezelés 2. hete után kezdődött és a kezelés 12. hete után stabilizálódott.

IPF

A FIBRONEER-IPF vizsgálatban a testtömeg átlagos abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig – 2,6 kg volt a 18 mg-os nerandomilaszt-dózissal kezelt betegeknél, –2,4 kg volt a 9 mg-os nerandomilaszt-dózissal kezelt betegeknél és –1,8 kg volt a placebót kapó betegek esetében.

A testtömegcsökkenés gyakorisága az IPF elleni alapterápia meglététől és típusától függött: IPF elleni alapterápia nélkül a 18 mg-os csoportban 7%, a 9 mg-os csoportban 1% és a placebocsoportban 6% volt; nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 16%, a 9 mg-os csoportban 13% és a placebocsoportban 11% volt; a pirfenidon-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban és a placebocsoportban is 5% volt.

PPF

A FIBRONEER-ILD vizsgálatban a testtömeg átlagos abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig – 3,2 kg volt a 18 mg-os nerandomilaszt-dózissal kezelt betegeknél, –2,0 kg volt a 9 mg-os nerandomilaszt-dózissal kezelt betegeknél és –2,0 kg volt a placebót kapó betegek esetében.

A testtömegcsökkenés gyakorisága attól függött, hogy részesült-e a beteg nintedanib-alapterápiában vagy sem: nintedanib-alapterápia nélkül a 18 mg-os csoportban 10%, a 9 mg-os csoportban 5% és a placebocsoportban 4% volt; nintedanib-alapterápia mellett a 18 mg-os csoportban 11%, a 9 mg-os csoportban 9% és a placebocsoportban 8% volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Klinikai vizsgálatokban a nerandomilaszt legfeljebb 48 mg-os egyszeri dózist vizsgálták egészséges önkénteseknél, igazolt dózislimitáló toxicitás nélkül. Véletlen túladagolás eseteit jelentették azon betegeknek, akik legfeljebb 17 napig legfeljebb napi 72 mg-os dózisokat kaptak.

A megfigyelt mellékhatások összhangban álltak a nerandomilaszt ismert biztonságossági profiljával.

Terápia

Túladagolás esetén a betegnél javasolt monitorozni a mellékhatások jeleinek és tüneteinek jelentkezését, és szükség esetén megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AA61

Hatásmechanizmus

A nerandomilaszt egy szelektív foszfodiészteráz 4- (PDE4-) inhibitor, amely elsődlegesen a PDE4B izoenzimet gátolja, és kisebb mértékben a PDE4A, -C és -D izoformákat. *In vitro* adatok alapján a PDE4B izoenzimet a PDE4D-hez képest 9-szer, a PDE4A-hoz képest 24-szer és a PDE4C-hez képest 870-szer szelektívebben gátolja. Az ajánlott dózisokban a PDE4B gátlása és a PDE4D enyhébb gátlása várható. A PDE4 végzi a ciklikus adenozin-monofoszfát (cAMP) hidrolízisét és inaktiválását. A nerandomilaszt antifibrotikus és immunmoduláns hatással is rendelkezik, mivel a PDE4B szelektív gátlása növeli az intracelluláris cAMP-szintet, valamint csökkenti a profibrotikus növekedési faktorok és gyulladásos citokinek expresszióját, amelyek expressziója fokozott fibrotikus tüdőbetegségben.

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

A nerandomilaszt legfeljebb 48 mg-os egyszeri dózisaiban (a legnagyobb ajánlott humán dózisú expozíciónál a becsült $C_{max,ss}$ 2,2-szerese) nem figyelték meg a QTc-intervallum klinikailag jelentős megnyúlását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF)

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (FIBRONEER-IPF) értékelték a nerandomilaszt klinikai hatásosságát és biztonságosságát IPF-ben szenvedő, nintedanibbal vagy pirfenidonnal végzett alapterápiában részesülő vagy alapterápiában nem részesülő felnőtt betegeknek. A betegeknek a várható értékhez képest 45%-os vagy nagyobb várható forszírozott vitálkapacitással (Forced Vital Capacity, FVC) és hemoglobinnal (Hb) korrigált várható normál értékhez képest 25%-os vagy nagyobb tüdő szén-monoxid-diffúziós kapacitással (DLCO) kellett rendelkezniük. 1177 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban, hogy naponta kétszer 9 mg nerandomilasztal, naponta kétszer 18 mg nerandomilasztal vagy naponta kétszer placebóval végzett kezelésben részesüljenek legalább 52 héten keresztül. A randomizációt a nintedanib- vagy pirfenidon-alapterápia kiinduláskori megléte vagy hiánya alapján rétegezték. A vizsgálat elsődleges végpontja az FVC kiindulási értékhez viszonyított abszolút változása volt az 52. héten, ml-ben mérve, összehasonlítva a placebóval. A kulcsfontosságú másodlagos végpont az összetett végpont bármely komponensének első megjelenéséig eltelt idő volt:

az IPF első akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelés, illetve a vizsgálat időtartama alatt bekövetkező halál. A betegek követésének medián időtartama 14,6 hónap volt a fő kiértékelés időpontjáig, és 17,0 hónap a vizsgálatvégi kiértékelésig.

A vizsgálati populációban a férfiak aránya 83%, a nők aránya 17% volt, 70 éves átlagéletkor mellett (tartomány: 42–90 év). A betegek 31%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegpopuláció 68%-a volt fehér bőrű, 32%-a ázsiai és 0,5%-a fekete bőrű vagy afroamerikai. Kiinduláskor a betegek 3%-ánál jelentettek pulmonális hypertóniát. A betegek 78%-a részesült stabil nintedanib- (46%) vagy pirfenidon- (32%) kezelésben és 22%-a nem kapott ilyen kezeléseket (15%-a nem részesült korábbi kezelésben és 8%-a korábban abbahagyta a nintedanibbal vagy pirfenidonnal végzett kezelést). Kiinduláskor az átlagos FVC 2843 ml volt, ami a becsült normál érték 78%-a volt. Nintedanib, illetve pirfenidon-alapterápiában részesülő betegeknél a betegség előrehaladottabb állapotú volt a kiinduláskor, mint az alapterápiában nem részesülő betegeknél, amelyet az FVC várhatóhoz viszonyított kisebb átlagos százalékos értéke (77% vs. 82%), a DLCO várhatóhoz viszonyított kisebb átlagos százalékos értéke (50% vs. 55%), az első diagnózis óta eltelt idő átlagának nagyobb értéke (3,7 év vs. 2,8 év) és a kiegészítő oxigénterápia gyakoribb alkalmazása (23% vs. 16%) tükrözte.

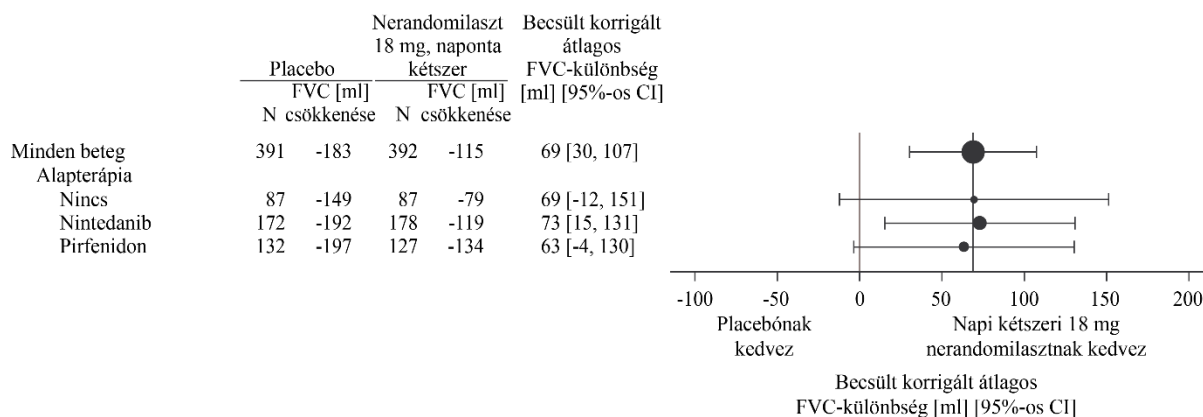
Az FVC kiindulástól mért változása

Összességében, az elsődleges végpont – az FVC kiindulástól mért abszolút változása (ml-ben) az 52. héten – a nerandomilasztot kapó betegeknél statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a placebót kapó betegekkel összehasonlítva. A naponta kétszer 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknél a korrigált átlagos csökkenés –115 ml, a naponta kétszer 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknél pedig –139 ml volt, míg a placebocsoportban –183 ml korrigált átlagos csökkenést figyeltek meg. A kezelési különbség – a placebóval összehasonlítva – a 18 mg-os csoportban 69 ml (95%-os CI: 30–107; p-érték: 0,0005), a 9 mg-os csoportban 45 ml (95%-os CI: 6–83; p-érték: 0,0222) volt.

Gyógyszerinterakciót figyeltek meg az IPF elleni alapterápia részeként pirfenidont kapó betegeknél (lásd 4.5 pont). Ezeknél a betegeknél nem volt megfigyelhető a kezelés hatása, amikor naponta kétszer 9 mg nerandomilasztot kaptak.

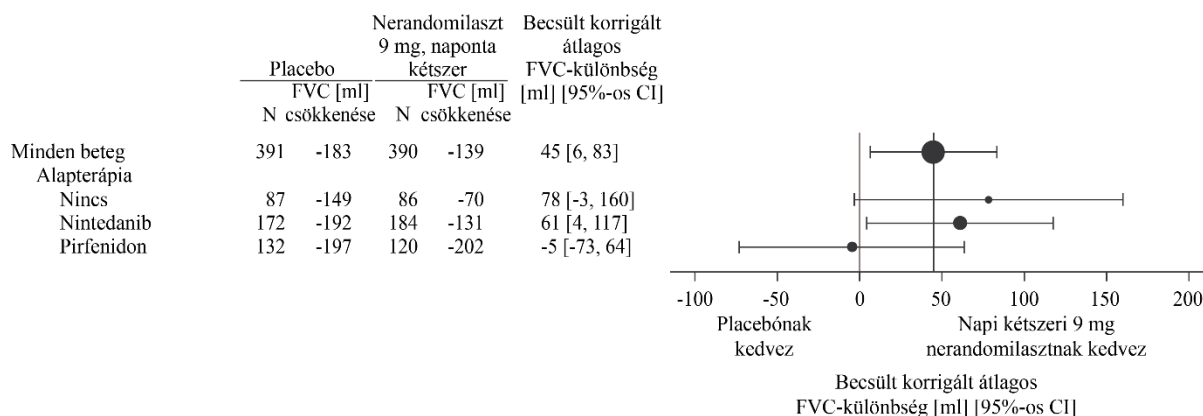
Az elsődleges végpont eredményei a teljes populációban és az IPF elleni alapterápia szerint, a 18 mg-os és a 9 mg-os nerandomilaszt-dózisokra vonatkozóan, a megfelelő placebóval összehasonlítva az 1. és a 2. ábrán láthatók.

1. ábra: Az FVC kiindulási értékhez viszonyított abszolút változása (ml-ben) az 52. héten a FIBRONEER-IPF vizsgálatban a 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknél a placebóval összehasonlítva.



Azokhoz a betegekhez, akik az 52. hét előtt elhaláloztak, a kiindulási értékhez viszonyított változás 10. percentilisének megfelelő értéket rendeltek hozzá.

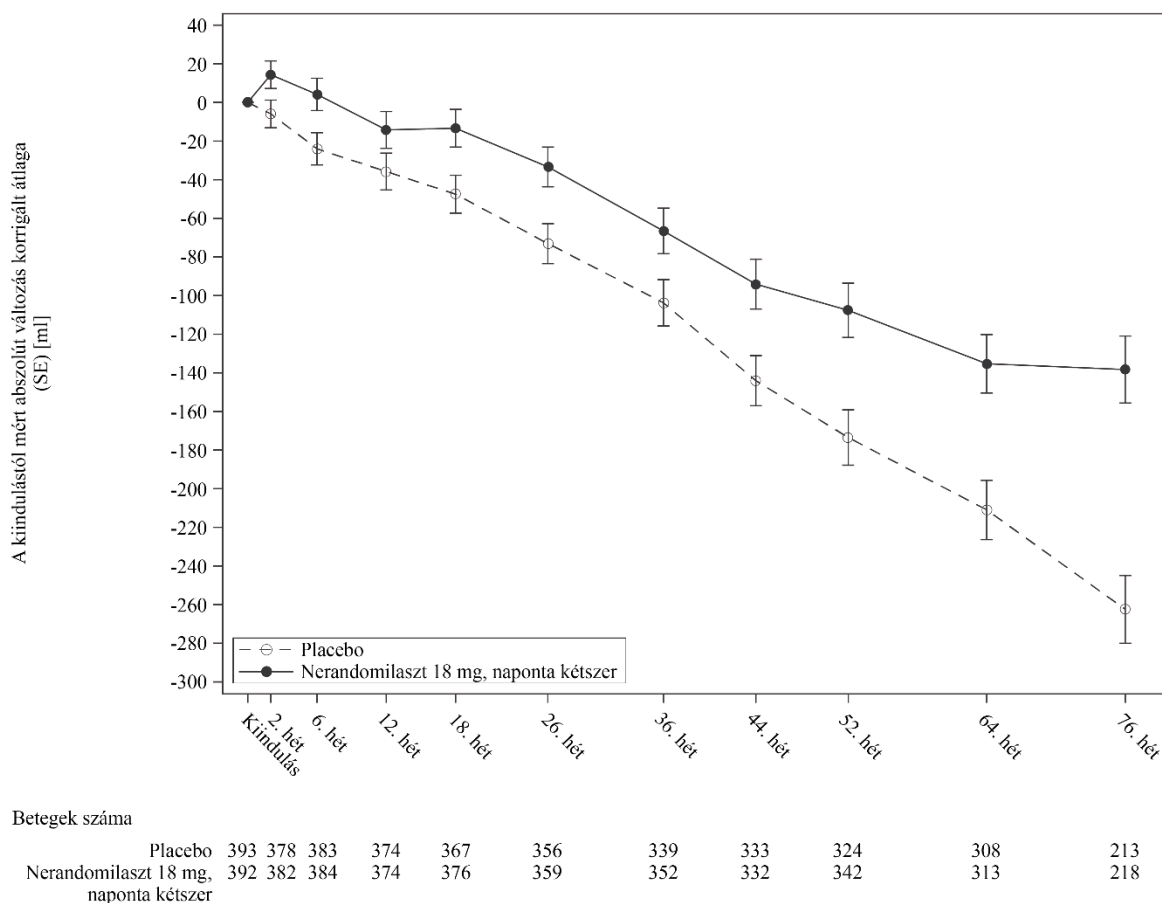
2. ábra: Az FVC kiindulási értékhez viszonyított abszolút változása (ml-ben) az 52. héten a FIBRONEER-IPF vizsgálatban a 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknek a placebóval összehasonlítva.



Azokhoz a betegekhez, akik az 52. hét előtt elhaláloztak, a kiindulási értékhez viszonyított változás 10. percentilisének megfelelő értéket rendeltek hozzá.

A 3. ábra mutatja be az FVC kiindulástól mért időbeli változását a naponta kétszer 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknek, összehasonlítva a megfelelő placebóval. Az FVC átlagos korrigált, kiindulástól mért változásának az idő függvényében történő ábrázolásakor a görbék a 2. héten elkezdtek szétválni és folytatták a távolodást az 52. hétig és azon túl is. Ez az időbeli hatás minden IPF elleni alapterápia szerinti alcsoportban következetesen megfigyelhető volt.

3. ábra: Az FVC kiindulástól mért változása (ml-ben) az idő függvényében a FIBRONEER-IPF vizsgálatban a 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknek a placebóval összehasonlítva.

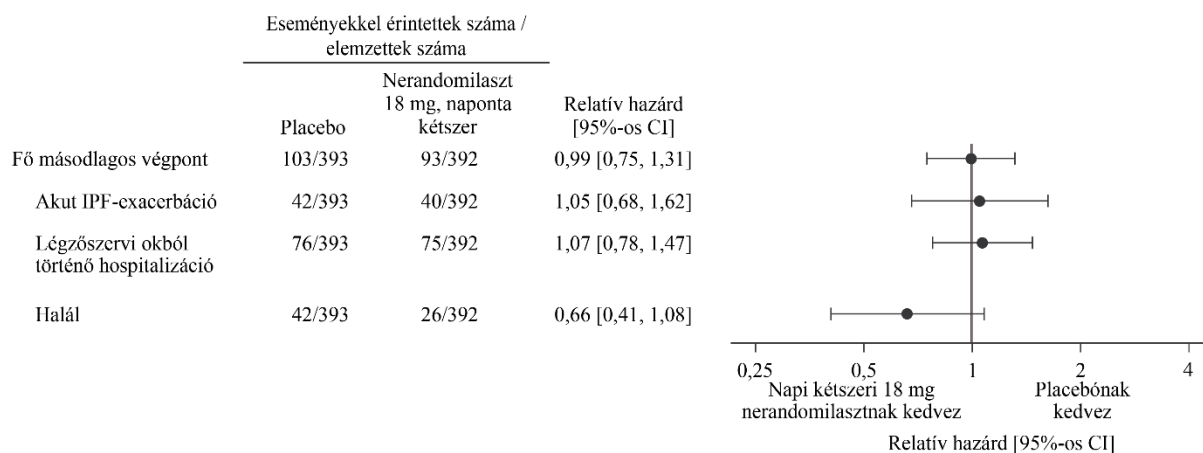


Az IPF első akut exacerbációjáig, a légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelésig vagy az elhalálozásig eltelt idő

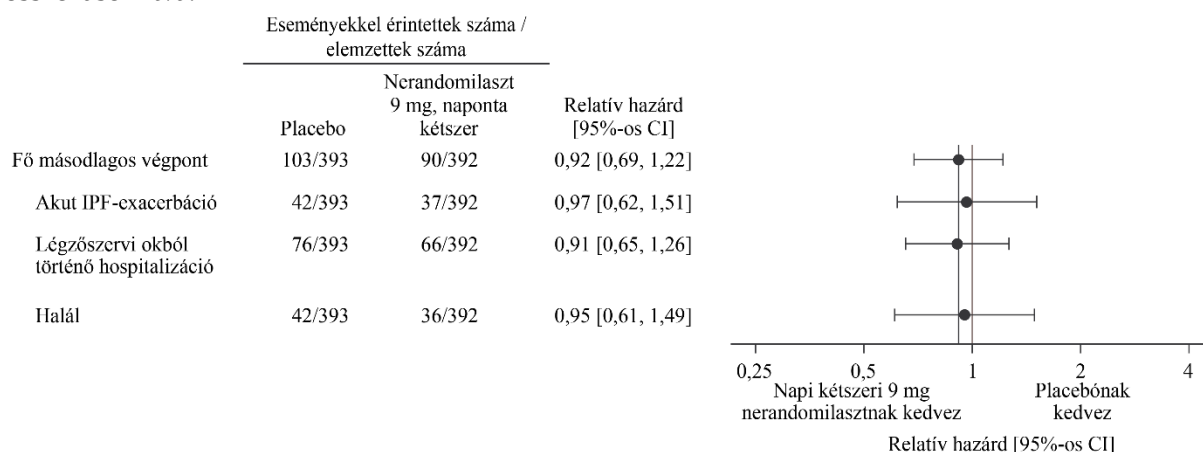
A kulcsfontosságú másodlagos összetett végpont az IPF első akut exacerbációjáig, a légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelésig, illetve a vizsgálat időtartama alatt bekövetkező halálig eltelt idő volt. Az IPF akut exacerbációját a dyspnoe akut súlyosbodásaként vagy jellemzően 1 hónapnál rövidebb ideig tartó dyspnoe kialakulásaként, a CT-felvételen az IPF-fel összeegyeztethető háttérmintázatra rakódó, új, kétoldali tejüveghomály és/vagy konszolidáció megjelenéseként; valamint szívelégtelenséggel vagy folyadék-túlterheléssel nem teljes mértékben magyarázható állapotromlásként határozták meg. Sem az IPF akut exacerbációja, sem a légzőrendszeri problémák miatti kórházi kezelés, mint esemény, nem képezte független vizsgálóbizottsági elbírálás tárgyát. Összességében nem volt statisztikailag szignifikáns kezelési különbség a 18 mg-os, illetve a 9 mg-os nerandomilaszt-csoportokra vonatkozóan a placebóval összehasonlítva a kulcsfontosságú másodlagos összetett végpont tekintetében. A fő kiértékelés idejében a kulcsfontosságú másodlagos végpont eseményei a 18 mg-os csoportban 85 betegnél (22%), a 9 mg-os csoportban 79 betegnél (20%) és a placebocsoportban 80 betegnél (20%) következtek be. A placebóval összehasonlítva a relatív hazard (hazard ratio, HR) az első eseményig eltelt időre vonatkozóan 1,17-nek adódott a 18 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,86–1,59; $p = 0,3102$) és 1,03-nak a 9 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,75–1,41; $p = 0,8568$).

A 18 mg-os és a 9 mg-os nerandomilaszt-dózisok placebóval összehasonlított, kulcsfontosságú másodlagos végpontra és annak komponenseire vonatkozó eredményei a FIBRONEER-IPF vizsgálat ideje alatt, a vizsgálatvégi kiértékelés idejében a 4. és az 5. ábrán láthatók.

4. ábra: Az IPF akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő kórházi kezelés vagy halálozás a FIBRONEER-IPF vizsgálat ideje alatt a 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknél a placebóval összehasonlítva.



5. ábra: Az IPF akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő kórházi kezelés vagy halálozás a FIBRONEER-IPF vizsgálat ideje alatt a 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknél a placebóval összehasonlítva.

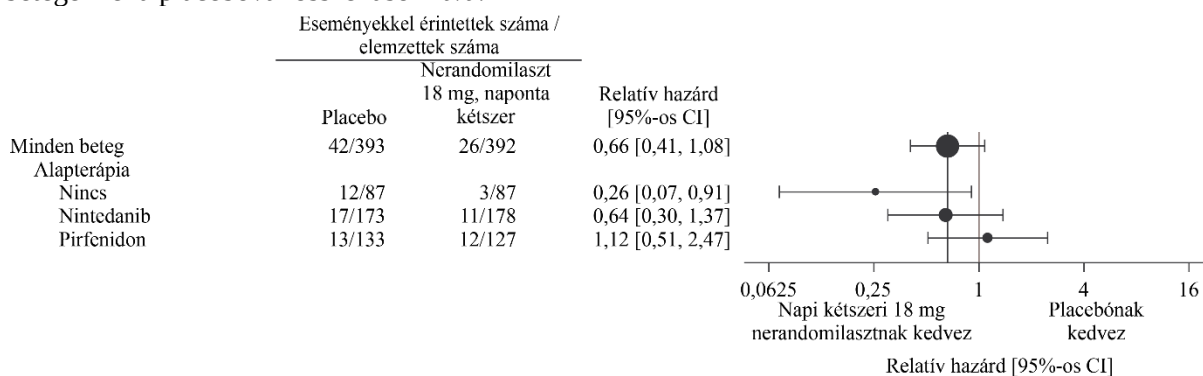


Az eredmények a napi kétszeri 9 mg nerandomilaszt-kezelésben részesülő teljes populációra vonatkoznak, összehasonlítva a megfelelő placebocsoporttal.

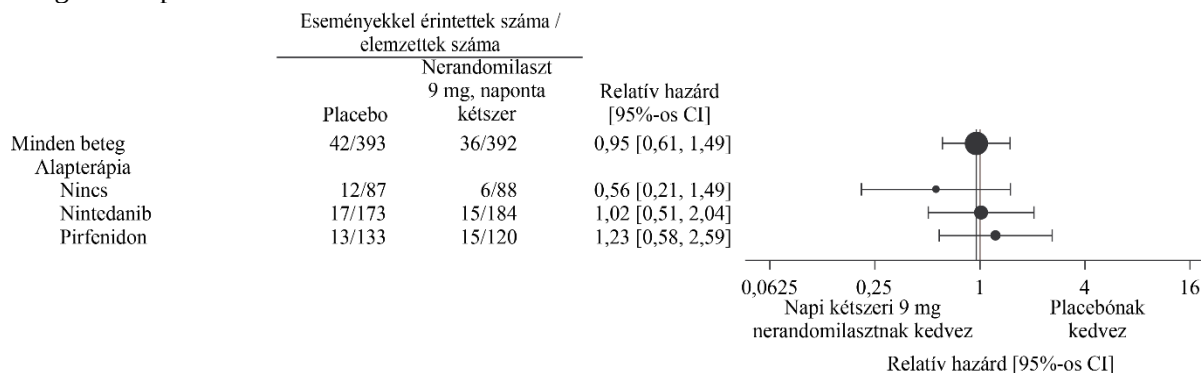
A vizsgálatvégi kiértékeléskor halálozás a 18 mg-os csoportban 26 betegnél (7%), a 9 mg-os csoportban 36 betegnél (9%) és a placebocsoportban 42 betegnél (11%) következett be. A placebóval összehasonlítva, a relatív hazard a halálozásig eltelt időre vonatkozóan 0,66-nak adódott a 18 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,41–1,08) és 0,95-nek a 9 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,61–1,49).

A 6. és 7. ábra mutatja a teljes vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő kiértékelését (vizsgálatvégi kiértékelés) a 18 mg-os és a 9 mg-os nerandomilaszt-csoportokban, az alapterápia szerinti alcsoportokra vonatkozó megfelelő placebóhoz képest.

6. ábra: A FIBRONEER-IPF vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő a 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknél a placebóval összehasonlítva.



7. ábra: A FIBRONEER-IPF vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő a 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknek a placebóval összehasonlítva.



Az eredmények a napi kétszeri 9 mg nerandomilaszt-kezelésben részesülő teljes populációra vonatkoznak, összehasonlítva a megfelelő placebocsoporttal.

Progresszív pulmonalis fibrosis (PPF)

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (FIBRONEER-ILD) értékelték a nerandomilaszt hatásosságát és biztonságosságát PPF-ben szenvedő felnőtt betegeknek. A PPF-ben szenvedő betegeket akkor választották be, ha a nagy felbontású komputertomográfia (HRCT) felvételeken releváns (10%-ot meghaladó kiterjedésű) fibrosis volt látható, és a progresszió klinikai jeleit mutatták (ennek meghatározása: az FVC legalább 10%-os csökkenése; vagy az FVC legalább 5%-os, de 10%-nál kisebb mértékű csökkenése a légzőszervi tünetek vagy a képalkotási eredmények romlásával kísérvé; vagy a légzőszervi tünetek és a képalkotási eredmények együttes romlása a szűrési megelőző 24 hónapon belül. A betegeknek a várható értékhez képest 45%-os vagy nagyobb várható FVC-vel, és hemoglobinnal (Hb) korrigált várható normál értékhez képest 25%-os vagy nagyobb tüdő szén-monoxid-diffúziós kapacitással (DLCO) kellett rendelkezniük. Az alkalmas betegek nintedanibbal végzett stabil alapterápiában részesültek vagy nem részesültek. 1178 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban, hogy naponta kétszer 9 mg nerandomilasztal, naponta kétszer 18 mg nerandomilasztal vagy naponta kétszer placebóval végzett kezelésben részesüljenek legalább 52 héten keresztül. A randomizációt a nintedanib-alapterápia megléte vagy hiánya, és a központi értékeléssel megállapított nagy felbontású komputertomográfiai (HRCT) mintázat (szokásos interstitialis pneumonia [Usual Interstitial Pneumonia, UIP] vagy UIP-szerű fibrotikus mintázat szemben más fibrotikus mintázatokkal) alapján rétegezték.

A vizsgálat elsődleges végpontja az FVC kiindulástól mért abszolút változása (ml-ben) volt az 52. héten, összehasonlítva a placebóval. A kulcsfontosságú másodlagos végpont az összetett végpont bármely komponensének első megjelenéséig eltelt idő volt: az interstitialis tüdőbetegség (ILD) első akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelés, illetve a vizsgálat időtartama alatt bekövetkező halálozás. A betegek követésének medián időtartama 15,4 hónap volt a fő kiértékelés időpontjáig, és 17,2 hónap a vizsgálatvégi kiértékelésig.

A vizsgálati populációban a férfiak aránya 56%, a nők aránya 44% volt, 66 éves átlagéletkor mellett (tartomány: 26–88 év). A betegek 20%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegpopuláció 58%-a volt fehér bőrű, 39%-a ázsiai és 1%-a fekete bőrű vagy afroamerikai. Kiinduláskor a betegek 5%-ánál jelentettek pulmonalis hypertóniát.

A betegek 44%-a részesült stabil nintedanib-kezelésben és 56%-a nem kapott nintedanib-kezelést (44%-a nem részesült korábbi kezelésben és 12%-a korábban abbahagyta a nintedanibbal végzett kezelést). A kiindulási HRCT-n a betegek 71%-ánál volt UIP vagy UIP-szerű fibrotikus mintázat és a betegek 29%-ánál fordult elő egyéb fibrotikus mintázat. Az alapvető klinikai ILD-diagnózisok a következők voltak: autoimmun ILD-k (28%), hyperszenzitív pneumonitis (20%), nem osztályozható idiopathiás interstitialis pneumonia (20%), idiopathiás nem specifikus interstitialis pneumonia (19%) és egyéb ILD-k (14%). Kiinduláskor az átlagos FVC 2353 ml volt, ami a becsült normál érték 70%-a volt. Nintedanib-alapterápiában részesülő betegeknek a betegség előrehaladottabb állapotú volt a kiinduláskor, mint az alapterápiában nem részesülő betegeknek, amelyet az FVC várhatóhoz

viszonyított valamivel kisebb átlagos százalékos értéke (69% vs. 71%), a DLCO várhatóhoz viszonyított kisebb átlagos százalékos értéke (45% vs. 52%), az első ILD-diagnózis óta eltelt idő átlagának valamivel nagyobb értéke (4,4 év vs. 4,0 év) és a kiegészítő oxigénterápia gyakoribb alkalmazása (38% vs. 19%) tükrözött.

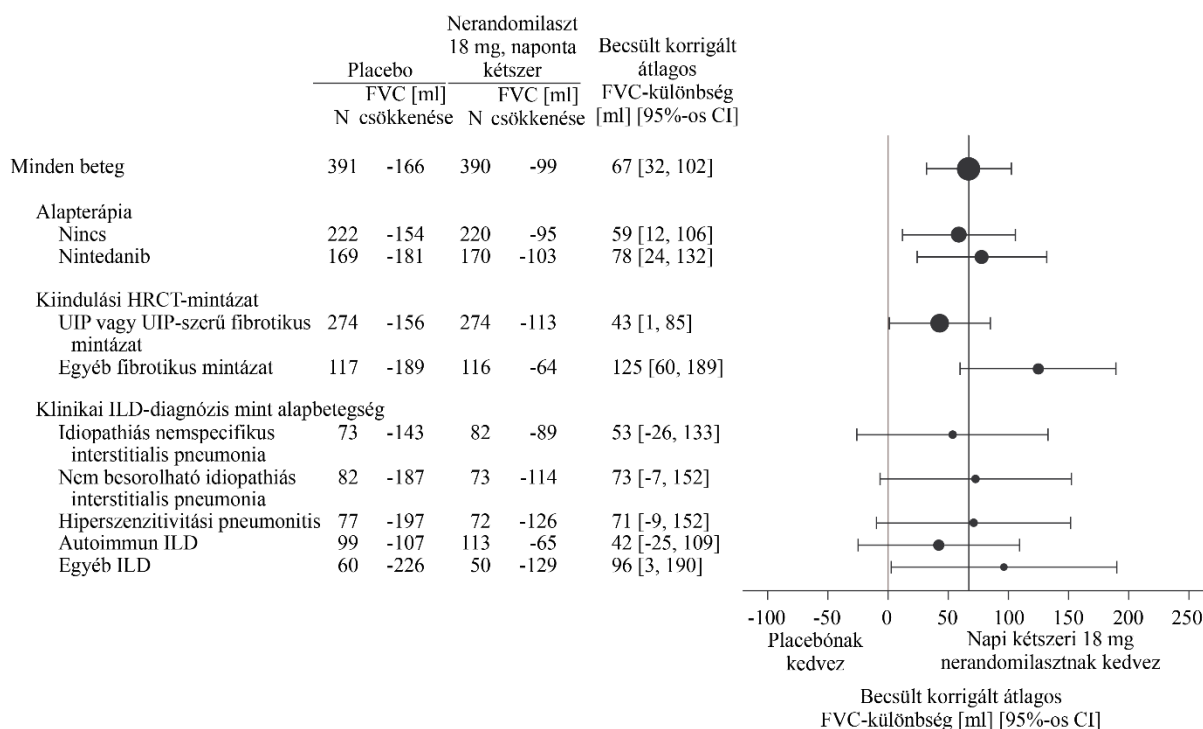
Az FVC kiindulástól mért változása

Összességében, az elsődleges végpont – az FVC kiindulástól mért abszolút változása (ml-ben) az 52. héten – a nerandomilasztot kapó betegeknel statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a placebót kapó betegekkel összehasonlítva.

A naponta kétszer 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknel a korrigált átlagos csökkenés –99 ml, a naponta kétszer 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknel pedig –85 ml volt, míg a placebocsoportban –166 ml korrigált átlagos csökkenést figyeltek meg. A kezelési különbség – a placebóval összehasonlítva – a 18 mg-os csoportban 67 ml (95%-os CI: 32–102; p-érték: 0,0002), a 9 mg-os csoportban 81 ml (95%-os CI: 46–116; p-érték: < 0,0001) volt.

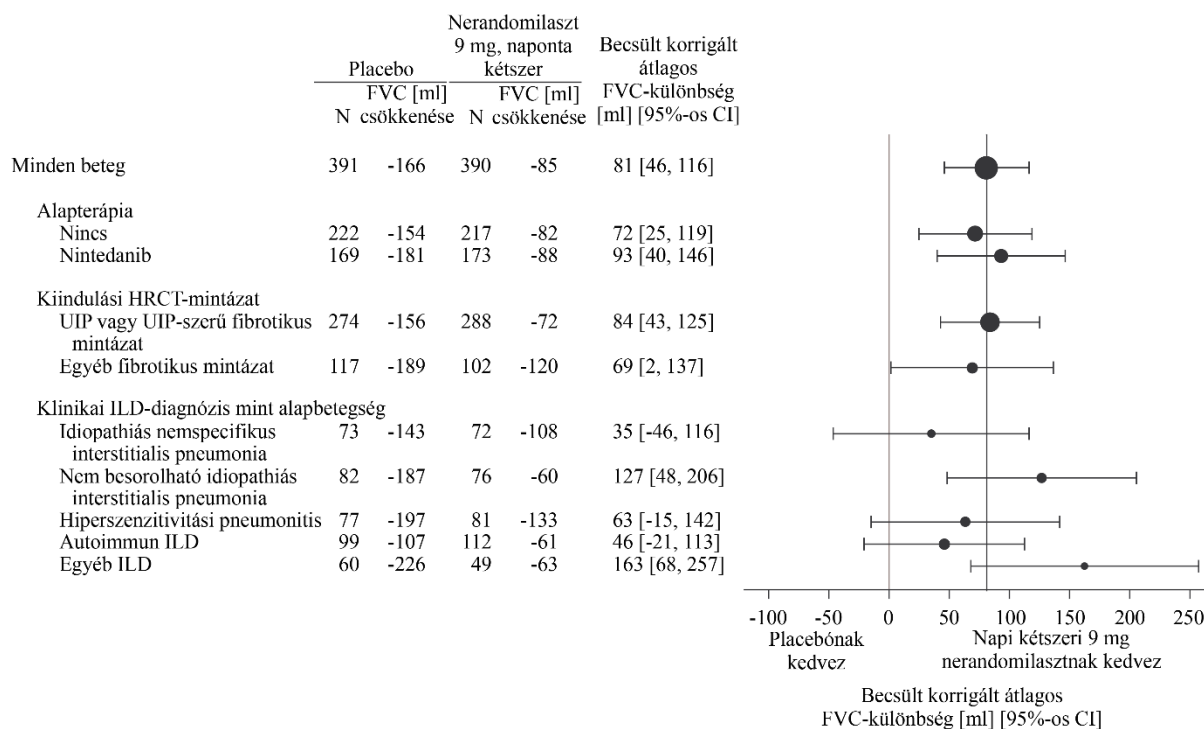
Az elsődleges kiértékelés az előre meghatározott alcsoportokban (a nintedanibbal végzett alapterápia megléte vagy hiánya, a HRCT-mintázat és az alapvető klinikai ILD-diagnózisok alapján) konzisztens volt. Lásd a 8. és a 9. ábrát.

8. ábra: Az FVC kiindulástól mért abszolút változása (ml-ben) az 52. héten a FIBRONEER-ILD vizsgálatban 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknel a placebóval összehasonlítva.



Azokhoz a betegekhez, akik az 52. hét előtt elhaláloztak, a kiindulási értékhez viszonyított változás 10. percentilisének megfelelő értéket rendeltek hozzá.

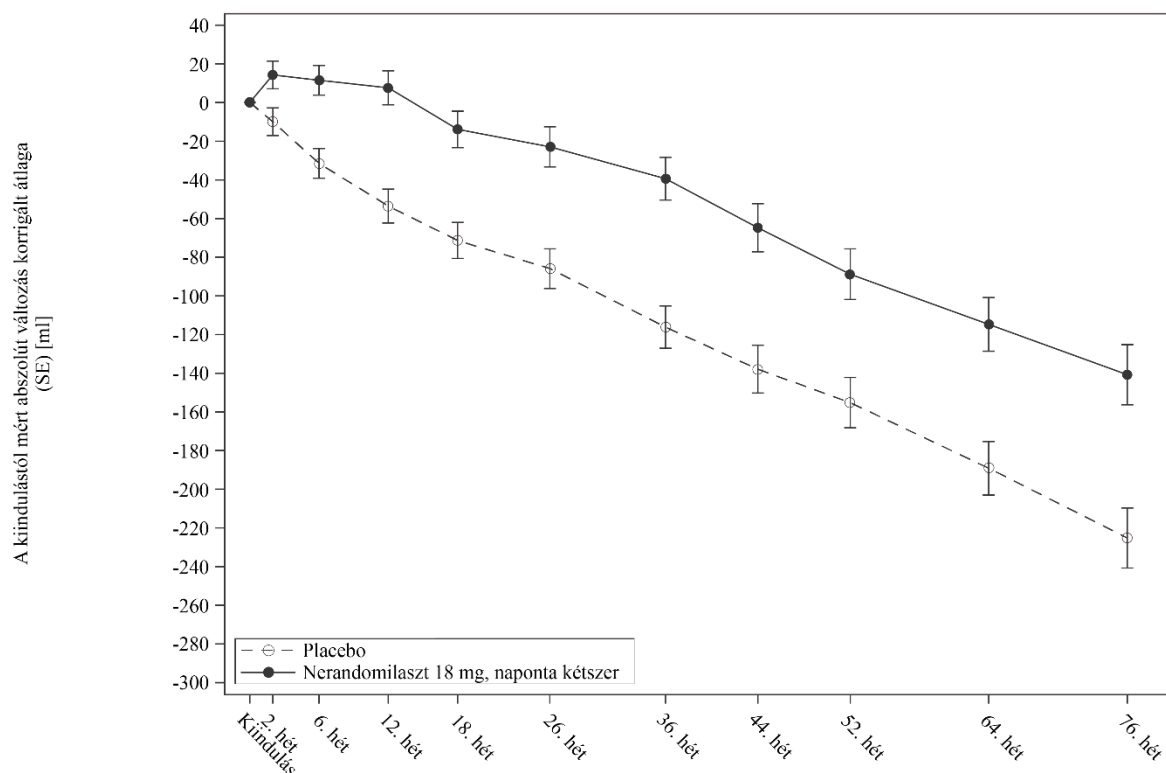
9. ábra: Az FVC kiindulástól mért abszolút változása (ml-ben) az 52. héten a FIBRONEER-ILD vizsgálatban 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknek a placebóval összehasonlítva.



Azokhoz a betegekhez, akik az 52. hét előtt elhaláloztak, a kiindulási értékhez viszonyított változás 10. percentilisének megfelelő értéket rendeltek hozzá.

A 10. ábra mutatja be az FVC kiindulástól mért időbeli változását a naponta kétszer 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknek, összehasonlítva a megfelelő placebóval. Az FVC átlagos korrigált, kiindulástól mért változásának az idő függvényében történő ábrázolásakor a görbék a 2. héten elkezdtek szétválni, és a távolság fennmaradt az 52. hétig és azon túl is. Ez az időbeli hatás következetesen megfigyelhető volt a nintedanibbal végzett alapterápia meglététől függetlenül.

10. ábra: Az FVC kiindulástól mért változása (ml-ben) az idő függvényében 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknek a placebóval összehasonlítva, a FIBRONEER-ILD vizsgálatban.



Betegek száma

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

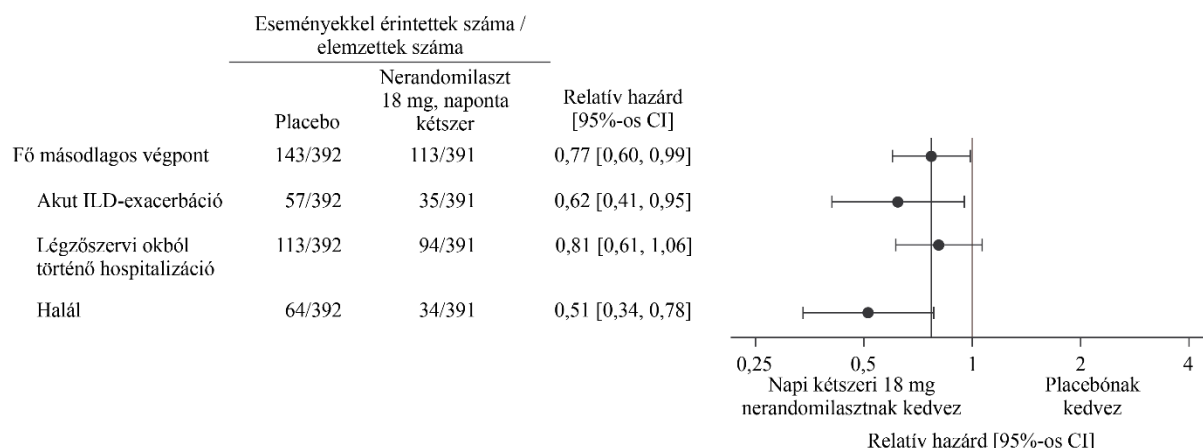
Az ILD első akut exacerbációjáig, a légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelésig vagy az elhalálozásig eltelt idő

A kulcsfontosságú másodlagos összetett végpont az ILD első akut exacerbációjáig, a légzőrendszeri okból történő első kórházi kezelésig, illetve a vizsgálat időtartama alatt bekövetkező halálozásig eltelt idő volt. Az ILD akut exacerbációját a dyspnoe akut súlyosbodásaként vagy jellemzően 1 hónapnál rövidebb ideig tartó dyspnoe kialakulásaként, a CT-felvételen a fibrotizáló ILD-vel összeegyeztethető háttérmentázatra rakódó, új, kétoldali tejüveghomály és/vagy konszolidáció megjelenéseként; valamint szívelégtelenséggel vagy folyadék-túlterheléssel nem teljes mértékben magyarázható állapotromlásként határozták meg. Sem az ILD akut exacerbációja, sem a légzőrendszeri problémák miatti kórházi kezelés, mint esemény, nem képezte független vizsgálóbizottsági elbírálás tárgyát.

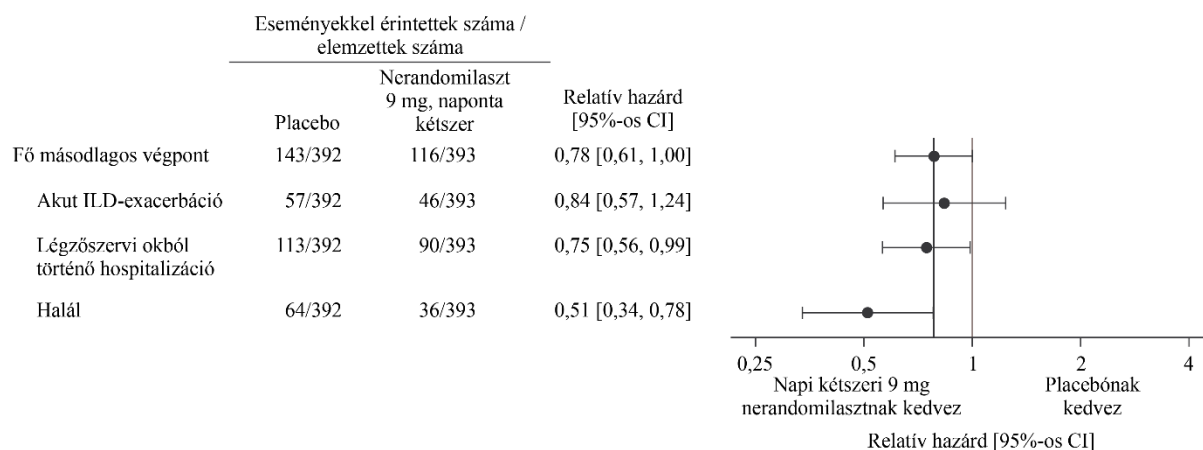
A kulcsfontosságú másodlagos végpontra vonatkozó kockázat a placebóhoz képest számszerűen alacsonyabb volt mindkét dózisú nerandomilast-csoportban. A fő kiértékelés idejében a kulcsfontosságú másodlagos végpont eseményei a 18 mg-os csoportban 95 betegnél (24%), a 9 mg-os csoportban 110 betegnél (28%) és a placebocsoportban 122 betegnél (31%) következtek be. A placebóval összehasonlítva, a relatív hazard az első eseményig eltelt időre vonatkozóan 0,77-nek adódott a 18 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,59–1,01; p-érték: 0,0602) és 0,88-nak a 9 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,68–1,14; p-érték: 0,3398).

A 18 mg és 9 mg nerandomilast placebóval összehasonlított, kulcsfontosságú másodlagos végpontra és annak komponenseire vonatkozó eredményei a FIBRONEER-ILD vizsgálat ideje alatt, a vizsgálatvégi kiértékelés idejében a 11. és 12. ábrán láthatók.

11. ábra: Az ILD akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő kórházi kezelés vagy halálozás a FIBRONEER-ILD vizsgálat ideje alatt 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknél, a placebóval összehasonlítva.



12. ábra: Az ILD akut exacerbációja, légzőrendszeri okból történő kórházi kezelés vagy halálozás a FIBRONEER-ILD vizsgálat ideje alatt 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknél, a placebóval összehasonlítva.

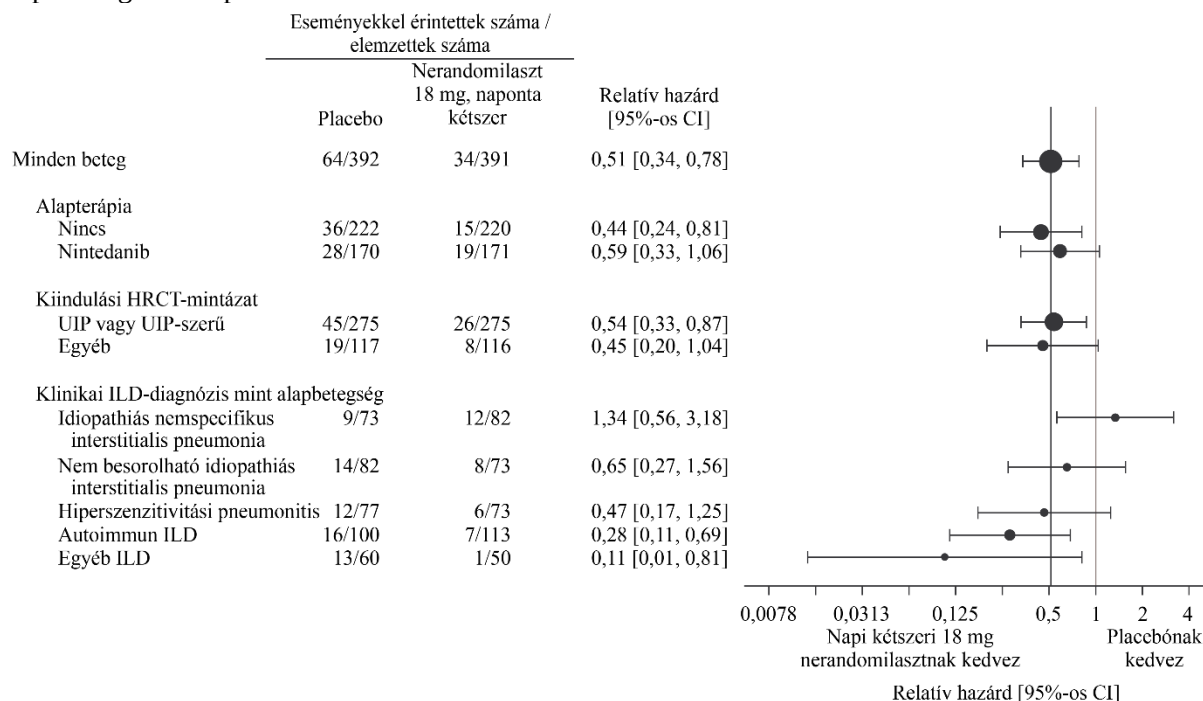


A kulcsfontosságú másodlagos végpont eredményei általánosságban konzisztensek voltak a nintedanib-alapterápia meglététől és a HRCT-mintázattól függetlenül.

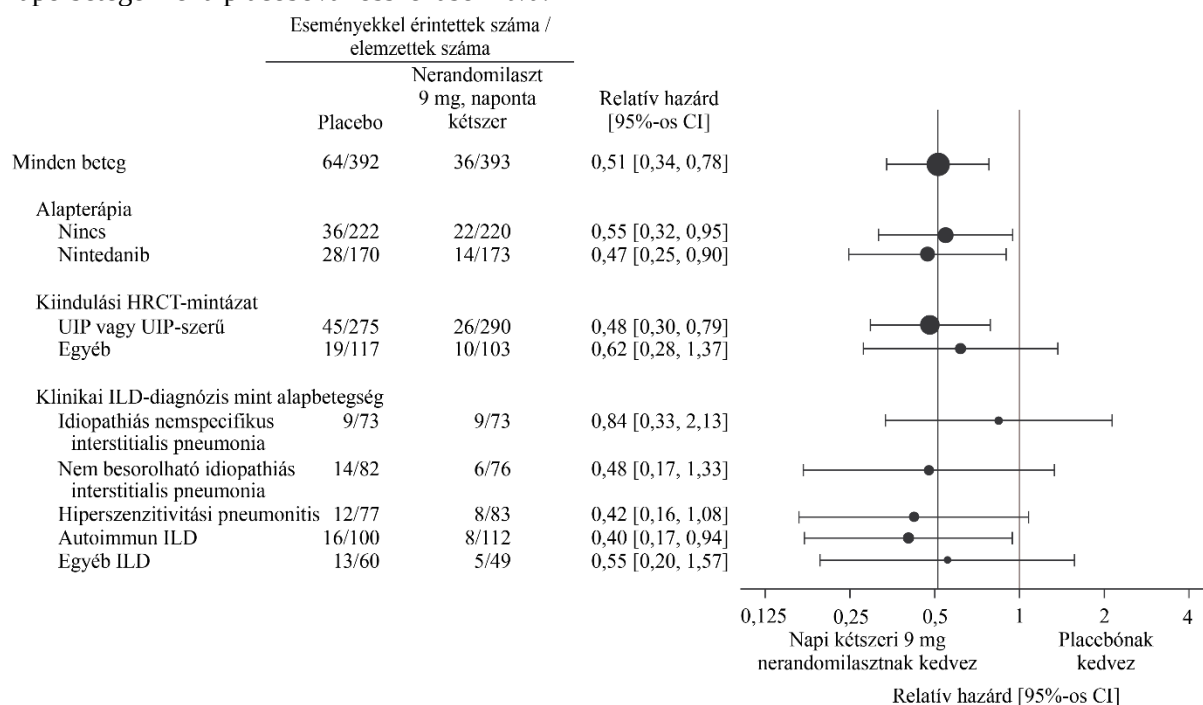
A vizsgálatvégi kiértékeléskor halálozás a 18 mg-os csoportban 34 betegnél (9%), a 9 mg-os csoportban 36 betegnél (9%) és a placebo-csoportban 64 betegnél (16%) következett be. A placebóval összehasonlítva a relatív hazard a halálozásig eltelt időre vonatkozóan 0,51-nek adódott a 18 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,34–0,78), és 0,51-nek a 9 mg-os dózis esetében (95%-os CI: 0,34–0,78).

A 13. és a 14. ábra mutatja a teljes vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő kiértékelését (vizsgálatvégi kiértékelés) a 18 mg-os és a 9 mg-os dózisú nerandomilaszt-csoportokban, az alapterápia és a HRCT-mintázat, valamint az alapvető klinikai ILD-diagnózis szerinti alcsoportokra vonatkozó megfelelő placebo-hoz képest.

13. ábra: A FIBRONEER-ILD vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő a 18 mg nerandomilasztot kapó betegeknel a placeboval összehasonlítva.



14. ábra: A FIBRONEER-ILD vizsgálat ideje alatti halálozásig eltelt idő a 9 mg nerandomilasztot kapó betegeknel a placeboval összehasonlítva.



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Jascayd vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nerandomilaszt farmakokinetikáját egészséges önkénteseknél, valamint IPF-ben és PPF-ben szenvedő betegeknél jellemezték. Ezeknél a populációknál nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a nerandomilaszt farmakokinetikájában.

Felszívódás

A nerandomilaszt plazma-csúcskoncentrációját ($C_{\max}$) 1,00-1,25 óra (tartomány: 0,5-4 óra) medián időnél ($t_{\max}$) érte el 9 mg-os és 18 mg-os dózisok szájón át történő adagolását követően. A szájón át alkalmazott nerandomilaszt abszolút biohasznosulása 73% (90%-os CI: 67–79%) volt.

18 mg nerandomilaszt magas zsír- és magas kalóriatartalmú étellel való alkalmazása nem változtatta meg klinikailag jelentős mértékben a nerandomilaszt-expozíciót (az AUC körülbelül 15%-kal emelkedett, míg a $C_{\max}$ körülbelül 14%-kal csökkent).

Eloszlás

A nerandomilaszt egyszeri intravénás adagolását követően az eloszlási térfogat (V_{ss}) mértani átlaga körülbelül 94 l (gCV 32,0%) volt. *In vitro* a nerandomilaszt a P-gp transzporterfehérje szubsztrátja volt, de nem volt szubsztrátja a BCRP, az OATP1B1, az OATP1B3, az OAT1, az OAT3 és az OCT2 transzportereknek.

In vitro a nerandomilaszt humán plazmafehérjékhez való kötődése 77%-nak adódott és koncentrációfüggetlen volt.

Egészséges önkénteseknél a nerandomilaszt elsődlegesen a plazmában oszlott el, 0,6-0,8 vér-plazma aránnyal.

Biotranszformáció

A nerandomilaszt döntően CYP3A által mediált oxidációval és több uridin-5'-difoszfo-glükuronil-transzferáz enzim által végzett glükuronidációval metabolizálódik.

Egyszeri szájón át történő adagolást követően a nerandomilaszt volt a keringésben kimutatható elsődleges komponens; a keringő radioaktivitás körülbelül 50%-át adta.

Naponta kétszer 12 mg nerandomilaszt többszöri szájón át történő adagolását követően egyensúlyi állapotban egyetlen fő metabolitként a BI 764333/M480(4) dioxidatív metabolitot azonosították a plazmában. Ez a farmakológiai inaktív metabolit egyensúlyi állapotban a plazmában kimutatható összes hatóanyag-eredetű komponens (a kiindulási hatóanyag és annak összes metabolitja együtt) mennyiségének 12%-át adta.

A nerandomilaszt egy királis kénatomot tartalmaz, és a Jascayd többnyire kiralitás szempontjából tiszta nerandomilasztot tartalmaz (R-enantiomer). A nerandomilaszt szájón át történő adagolását követően az R-enantiomer S-enantiomerré történő királis inverziója metabolizmus révén következik be. Az S-enantiomert a nerandomilaszt kevésbé jelentős metabolitjaként azonosították (a teljes keringő radioaktivitás 3%-a), és farmakológiai inaktív. A farmakológiai aktív R-enantiomer maradt a meghatározó keringő enantiomer.

Elimináció

Naponta kétszer 18 mg nerandomilaszt többszöri szájón át alkalmazott adagját követően a terminális felezési idő körülbelül 10–17 óra volt és a látszólagos plazmaclearance mértani átlaga az egyensúlyi állapotban 274 ml/perc volt, 23,6%-os egyéni eltérések mellett (gCV%). 18 mg radioaktívan jelzett nerandomilaszt egyszeri szájón át alkalmazott dózisát követően a dózis körülbelül 95%-a volt

viisszanyerhető az adagolást követő 9 napon belül: 58%-a a székletből (13%-ban változatlan formában) és 36%-a a vizeletből (12%-ban változatlan formában).

Linearitás/nonlinearitás

A nerandomilaszt dózisarányos farmakokinetikát mutatott mind egyszeri adagolású (0,06–48 mg), mind többszöri adagolású (1–18 mg, naponta kétszer) szájon át történő adagolást követően. Naponta kétszer 18 mg nerandomilaszt szájon át történő adagolását követően az egyensúlyi állapot 4 napon belül állt be, az AUC- és C_{max} -értékein alapján legfeljebb 1,38 akkumulációs arány mellett.

Farmakokinetika a különleges betegcsoportokban

Életkor, nem, etnikum, vese-, illetve májkárosodás

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket a nerandomilaszt farmakokinetikájában az életkor (18–90 év), a nem, az etnikai hovatartozás (spanyolajkú/latin-amerikai vagy nem spanyolajkú/latin-amerikai), az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodás ($eGFR \geq 15$ és < 90 ml/perc, a CKD-EPI képlet alapján), illetve az enyhe (Child–Pugh A) és közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodás megléte alapján. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál és súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő alanyoknál nem végeztek vizsgálatokat.

Rassz

Ázsiai betegeknel a nerandomilaszt mélyponti koncentrációja legfeljebb 47%-kal magasabb volt, mint a fehér bőrű betegeknel. Ez a hatás várhatóan klinikailag nem jelentős.

Testtömeg

A populációs farmakokinetikai elemzés a nerandomilaszt magasabb expozícióját jelezte alacsonyabb testtömegű betegeknel és alacsonyabb expozícióját a nagyobb testtömegű betegeknel. A testtömeg nerandomilaszt plazmakoncentrációjára kifejtett hatása várhatóan klinikailag nem jelentős.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A nerandomilaszt egyensúlyi mélyponti koncentrációinak emelkedése jobb hatásossággal társult IPF-ben és PPF-ben szenvedő betegeknel, ahogy azt a kiindulástól számított abszolút forszírozott vitálkapacitás (FVC) 52 héten keresztül kisebb mértékű csökkenése is jelezte.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológia

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Fototoxikus potenciálra nincs bizonyíték.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek patkányoknál, törpesertéseknél és majmokban. Patkányoknál és törpesertéseknél elsődlegesen vasculopathiát (gyulladás, haemorrhagia és érnekrózis) figyeltek meg. A legfeljebb naponta 30 mg/ttkg dózist (a legnagyobb javasolt humán dózis [MRHD] melletti AUC alapján számított humán expozíció 10-szerese) kapó majmokban nem figyeltek meg vascularis mellékhatásokat (lásd 4.2 pont). A patkányoknál és törpesertéseknél megfigyelt vascularis mellékhatások különböző szöveteket érintettek (pl. a mesenteriumot és gastrointestinalis traktust a patkányoknál, a szívet és a tüdőt a törpesertéseknél). Hosszú távú vizsgálatokban 2 mg/ttkg/nap dózis mellett nem figyeltek meg nemkívánatos vascularis változásokat patkányoknál, és csak egy törpesertésnél, 3 mg/ttkg/nap dózis mellett figyeltek meg vascularis változásokat (mindkettő a humán expozícióval egyenértékű, az MRHD melletti AUC alapján). A majmok – mint a leginkább

relevánsnak tartott fajok humán vonatkozásban – expozíciós tartománya arra utal, hogy a főemlősök más fajoknál kevésbé érzékenyek a vascularis hatásokra.

Az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció 10-szeresét meghaladó expozícióknál, a májokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban hányást és szívet érintő problémákat (focalis degeneratio vagy necrosis, amelyet nem kísérték vascularis változások) figyeltek meg.

Reprodukciós és fejlődési toxikológia

Termékenység és korai embryonalis fejlődés

Egy hím patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatban a 6 mg/ttkg/nap (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 4-szerese) dózisban adagolt nerandomilaszt nem volt hatással a párzásra, a termékenységre, illetve a spermára jellemző mérőszámokra.

Nőstény patkányoknál a párzásra és a termékenységre vonatkozó csökkent mérőszámokat figyeltek meg a 9 mg/ttkg/nap legmagasabb vizsgált dózisonál (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 9-szerese), és ezek összefüggtek az általános toxicitással. Nem figyeltek meg ilyen hatásokat a 6 mg/ttkg/nap megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintnél (NOAEL) (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 4-szerese). Termékenységi és korai embrionális fejlődési, valamint embryofetalis fejlődési vizsgálatokban a korai magzatfelszívódás gyakoriságának növekedését figyelték meg patkányoknál ≥ 6 mg/ttkg/nap dózisoknál. Ilyen hatásokat nem figyeltek meg a 3 mg/ttkg/nap NOAEL-dózisonál (az MRHD melletti humán expozíció körülbelül 3-szorosa).

39 hétig nerandomilasztot kapó nemileg érett nőstény majmoknál a menstruációs ciklus sporadikus megnyúlását tapasztalták 10 mg/ttkg/nap és 30 mg/ttkg/nap dózisszinteknél (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 3-szorosa, illetve 10-szerese). 3 mg/ttkg/nap dózis (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozícióval egyenértékű) mellett a majmoknál nem volt hatása a menstruációs ciklusra.

Patkányoknál nem figyeltek meg az ivarciklusra vonatkozó változásokat.

Embryofetalis fejlődés

Radioaktívan jelölt nerandomilaszt vemhes patkányoknak történő adagolását követően radioaktivitást észleltek a placentában, az embryofetalis vérben és szövetekben, amely a placentalis barrieren történő átjutásra utal.

Patkányokkal és nyulakkal végzett embryofetalis fejlődési vizsgálatokban nem igazoltak teratogenitást, csontvázeltéréseket és foetotoxicitást a (legmagasabb vizsgált) 9 mg/ttkg/napig és 15 mg/ttkg/napig terjedő dózisszinteknél, amelyek az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció 7-szeresének és 4-szeresének felelnek meg. A korai felszívódások gyakoriságának növekedésével összefüggő posztimplantációs veszteség miatti embryofetalis letalitást figyeltek meg patkányoknál a 6–17. gesztációs napon adagolt 6 mg/ttkg/nap dózisonál (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció 5-szöröse). Nem figyeltek meg embryofetalis letalitást patkányoknál és nyulaknál a 3 mg/ttkg/nap és a 15 mg/ttkg/nap NOAEL dózisonál (az MRHD melletti AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 3-szorosa és 4-szerese).

Pre- és postnatalis fejlődés

Egy patkányokkal végzett dóziskereső pre- és postnatalis vizsgálatban a 6. gesztációs naptól a 6. laktációs napig adagolt 6 mg/ttkg/nap anyai dózis (az MRHD melletti humán expozíció körülbelül 5–6-szorosa) az utódok alacsonyabb testtömegét eredményezte. Egy pivotális pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a 6. gesztációs naptól a 20. laktációs napig vemhes patkányoknak adagolt nerandomilaszt esetén nem figyeltek meg az anyai teljesítménnyel és toxicitással, illetve az F1 generáció (utódok) fejlődésével, viselkedésével és reprodukív teljesítményével kapcsolatos mellékhatásokat a (legmagasabb vizsgált) 3 mg/ttkg/napig terjedő dózisoknál (az MRHD melletti

AUC alapján számított humán expozíció körülbelül 2-szerese). Ebben a vizsgálatban a nerandomilaszt jelen volt a patkányutódok plazmájában a laktációs időszak során.

Egy egyszeri dózisú tejelválasztási vizsgálatban a radioaktívan jelölt nerandomilasztot oralisan kapó laktáló patkányoknál a teljes radioaktivitás hasonló koncentrációit figyelték meg a laktáló nőtények tejében és plazmájában; a radioaktivitás koncentrációjának maximumát a dózis beadása után 1 órával mérték, és ez a dózis beadása után 24 órával szignifikánsan lecsökkent. A teljes radioaktivitás koncentrációja az állatok tejében nem feltétlenül jelzi előre a hatóanyag koncentrációját a humán anyatejben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

9 mg-os filmtabletta

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Hipromellóz 2910
Talkum
Mannit
Makrogol 8000
Sárga vas-oxid (E172)

18 mg-os filmtabletta

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Hipromellóz 2910
Talkum
Mannit
Makrogol 8000
Vörös vas-oxid (E 172)
Fekete vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Adagonként perforált PVC/alumínium buborékcsomagolás.

10 × 1, 30 × 1, illetve 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

HDPE tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal.
60, illetve 180 db filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések [és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk]

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Jascayd 9 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 9 mg filmtabletta
nerandomilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
60 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2040/001 10 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/002 30 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/003 60 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/004 60 db filmdoboz
EU/1/26/2040/005 180 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jascayd 9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 9 mg tabletta
nerandomilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 9 mg filmtabletta
nerandomilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2040/004 60 db filmdoboz
EU/1/26/2040/005 180 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 18 mg filmdoboz
nerandomilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

18 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

10 × 1 db filmdoboz
30 × 1 db filmdoboz
60 × 1 db filmdoboz
60 db filmdoboz
180 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2040/006 10 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/007 30 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/008 60 × 1 db filmdoboz
EU/1/26/2040/009 60 db filmdoboz
EU/1/26/2040/010 180 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jascayd 18 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 18 mg tabletta
nerandomilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jascayd 18 mg filmtabletta
nerandomilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

18 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2040/009 60 db filmdoboz
EU/1/26/2040/010 180 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Jascayd 9 mg filmtabletta Jascayd 18 mg filmtabletta nerandomilaszt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jascayd és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jascayd szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jascayd-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jascayd-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jascayd és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jascayd nerandomilaszt nevű hatóanyagot tartalmaz.

Ez egy foszfodiészteráz 4B-gátló hatású gyógyszer, amely segít az immunrendszer aktivitásának szabályozásában és a szöveti hegesedés csökkentésében.

A Jascayd-et alkalmazzák:

- idiopátiás tüdőfibrózisban (IPF) szenvedő felnőttek kezelésére;
- progresszív tüdőfibrózisban (PPF) szenvedő felnőttek kezelésére.

Az IPF és a PPF olyan tüdőbetegségek, amelyekben a tüdőben lévő szövet idővel megvastagszik, merevvé válik és hegesedik. A hegesedés megnehezíti az oxigén tüdőből a véráramba történő átjutását, és megnehezíti a mély levegővételt. A Jascayd segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását, ezáltal könnyebbé teszi a lélegzést az Ön számára.

2. Tudnivalók a Jascayd szedése előtt

Ne szedje a Jascayd-et

- ha allergiás a nerandomilasztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jascayd szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha nintedanibot vagy pirfenidont szed, mivel ez növelheti bizonyos mellékhatások kockázatát;
- ha gyomor- vagy bélproblémái vannak;
- ha jelenleg vagy korábban gyomor- vagy bélproblémái voltak, amikor nintedanibot vagy pirfenidont szedett;
- ha mentális egészségügyi problémái vannak.

A Jascayd szedése során beszéljen kezelőorvosával:

- ha hasmenést, hányingert vagy étvágycsökkenést tapasztal;
- ha nem szándékos testtömegcsökkenést tapasztal.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és serdülőknek, mert nem ismert a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ennél a betegcsoportnál.

Egyéb gyógyszerek és a Jascayd

A Jascayd befolyásolhatja más gyógyszerek hatását és más gyógyszerek is befolyásolhatják a Jascayd hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez magába foglalja a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénytartalmú készítményeket is.

Ez különösen fontos, ha Ön pirfenidont (az IPF kezelésére szolgáló másik gyógyszer) szed, mivel ez csökkentheti a Jascayd hatásosságát.

Továbbá tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek csökkenthetik a Jascayd hatásosságát:

- karbamazepin: epilepszia és bizonyos idegfájdalmak kezelésére szolgáló gyógyszer,
- közönséges orbáncfű: gyógynövény, amelyet az enyhe depresszió, a menopauza tüneteinek és bizonyos hangulattal kapcsolatos betegségek, például a szorongás kezelésére alkalmaznak;
- rifampicin: tuberkulózis és más bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum;
- fenitoin: epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer;
- bozentán: kisvérkörü magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) kezelésére szolgáló gyógyszer;
- metamazol: fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer.

Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha Ön az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa csökkentheti a Jascayd adagját, ha Ön ezek bármelyikét szedi, mivel ezek növelhetik a Jascayd hatóanyagának szintjét a vérben.

- klaritromicin: bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum;
- itraconazol: gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer;
- ritonavir: COVID-19 és HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ez a gyógyszer vetélést okozhat. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Jascayd-del végzett kezelés ideje alatt. Ha teherbe esik a gyógyszerrel való kezelés ideje alatt, azonnal tájékoztassa

kezelőorvosát. Ön és kezelőorvosa eldöntik, hogy a gyógyszer alkalmazásából származó előny nagyobb-e, mint a gyermekére vonatkozó kockázat.

Nem ismert, hogy a gyógyszer hatóanyaga átjut-e az anyatejbe. Ne szoptasson a Jascayd-del végzett kezelés ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez, illetve a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Jascayd laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Jascayd nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Jascayd-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy mikor és mennyi Jascayd-et kell bevennie.

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer 1 db Jascayd 18 mg tabletta. A tablettákat körülbelül 12 órás különbséggel vegye be.

A kezelőorvosa a következőktől függően dönthet úgy, hogy a Jascayd-adagját naponta kétszer 9 mg-ra csökkenti:

- szervezete hogyan tolerálja a Jascayd-et;
- milyen egyéb gyógyszert szed.

A gyógyszer bevétele

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Ha nem tudja egészben lenyelni a Jascayd-tablettákat, akkor:

- Töltsön körülbelül 100 ml szénsavmentes, szoba-hőmérsékletű vizet egy pohárba. Ne használjon más folyadékot!
- Tegye a tablettát a vízbe anélkül, hogy összetörné.
- Körülbelül 15–20 percig rendszeresen keverje, amíg a tabletta szét nem esik nagyon kis darabokra (nem fog teljesen feloldódni).
- Az összekeveréstől számított 2 órán belül igya meg a Jascayd-ből és vízből elkészített keveréket.
- Ha nem issza meg azonnal a keveréket, akkor keverje össze újból, mielőtt meginná.
- Töltsön ismét a pohárba körülbelül 100 ml vizet, és azt is igya meg. Ez biztosítja, hogy a teljes adagot bevegye.

Ha az előírtnál több Jascayd-et vett be

Azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni a Jascayd-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a következő adagját a szokásos időben. **Ne** vegye be a kihagyott adagot! **Ne** vegyen be 1 nap alatt 2-nél több Jascayd 18 mg tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a Jascayd szedését

Addig folytassa a Jascayd szedését, amíg a kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba. Ne hagyja abba a Jascayd szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen mellékhatást tapasztal.

Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy;
- hányinger;
- hátfájás;
- testtömegcsökkenés.

Progresszív tüdőfibrózis (PPF)

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy;
- hányinger;
- hátfájás;
- testtömegcsökkenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jascayd-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson vagy a tartály címkéjén, valamint a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jascayd?

Jascayd 9 mg tabletta

- A készítmény hatóanyaga a nerandomilaszt. 9 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - laktóz-monohidrát;
 - mikrokristályos cellulóz;
 - hidroxipropilcellulóz;
 - kroszkarmellóz-nátrium;
 - magnézium-sztearát;
 - hipromellóz 2910;
 - talkum;
 - mannit;
 - makrogol 8000;
 - sárga vas-oxid (E172).

Jascayd 18 mg tabletta

- A készítmény hatóanyaga a nerandomilaszt. 18 mg nerandomilasztot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - laktóz-monohidrát;
 - mikrokristályos cellulóz;
 - hidroxipropilcellulóz;
 - kroszkarmellóz-nátrium;
 - magnézium-sztearát;
 - hipromellóz 2910;
 - talkum;
 - mannit;
 - makrogol 8000;
 - vörös vas-oxid (E 172);
 - fekete vas-oxid (E 172).

Milyen a Jascayd külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Jascayd 9 mg filmtabletta világossárga, ovális, mindkét oldalán domború, „F9” jelzéssel az egyik oldalon és a Boehringer Ingelheim logójával a másik oldalon. A tabletták 9,5 mm hosszú és 4,6 mm széles.

A Jascayd 18 mg filmtabletta világospiros, ovális, mindkét oldalán domború, „F18” jelzéssel az egyik oldalon és a Boehringer Ingelheim logójával a másik oldalon. A tabletták 12 mm hosszú és 5,9 mm széles.

A Jascayd tabletták a következő kiegészítésekben érhetők el:

- Adagonként perforált PVC/alumínium buborékcsoomagolás.
10 × 1, 30 × 1, illetve 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó kiegészítések.
- HDPE tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal.
60, illetve 180 db filmtablettát tartalmazó kiegészítések.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.