

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur
Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 9 mg af nerandómílasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 81,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 18 mg af nerandómílasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 162,2 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósugul, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með ígreypstu „F9“ á annarri hliðinni og Boehringer Ingelheim merkinu á hinn hliðinni (lengd töflu: 9,5 mm; breidd töflu: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauð, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með ígreypstu „F18“ á annarri hliðinni og Boehringer Ingelheim merkinu á hinn hliðinni (lengd töflu: 12 mm; breidd töflu: 5,9 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Jascayd er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

Jascayd er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ágenga lungnatrefjun (progressive pulmonary fibrosis, PPF).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar sem hafa reynslu af meðferð sjúkdóma þar sem notkun Jascayd er samþykkt skulu hefja meðferðina.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 18 mg tvisvar á dag, gefinn með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili.

Skammtinn má minnka í 9 mg tvisvar á dag, allt eftir því hversu vel sjúklingurinn þolir aukaverkanirnar niðurgang og þyngdartap (sjá kafla 4.4 og kafla 4.8) og byggt á væntanlegum ávinningi af meðferð með nerandómilasti (sjá kafla 5.1) (nema hjá sjúklingum sem nota samhliða pirfenídón eða öfluga eða miðlungsöfluga sýtókróm P450 3A (CYP3A) virkja, sjá kafla 4.5). Þegar aukaverkunin hefur gengið til baka eða hefur verið meðhöndluð á fullnægjandi hátt má hefja meðferð á ný með ráðlögðum skammti, 18 mg tvisvar á dag.

Samhliða notkun með öflugum CYP3A-hemlum

Ef lyfið er notað samhliða öflugum CYP3A-hemlum verður að minnka skammtinn í 9 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-virkjum

Ef lyfið er notað samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-virkjum er ráðlagður skammtur 18 mg tvisvar á dag og má ekki minnka niður í 9 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun með pirfenídóni

Samhliða notkun með pirfenídóni dró úr útsetningu fyrir nerandómilasti um u.þ.b. 50% (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum sem nota pirfenídón er ráðlagður skammtur 18 mg tvisvar á dag og má ekki minnka niður í 9 mg tvisvar á dag.

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt á næsta áætlaða tíma. Sjúklingurinn á ekki að taka viðbótarskammt. Ekki skal fara yfir ráðlagða hámarksskammtinn 18 mg tvisvar á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 15 og < 90 ml/mín., byggt á CKD-EPI formúlu) (sjá kafla 5.2).

Meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín.). Lyfjahvörf, öryggi og verkun nerandómilasts hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungs (Child-Pugh flokkur B) skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Lyfjahvörf, öryggi og verkun nerandómílasts hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Jascayd er til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

Jascayd má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Önnur aðferð við lyfjagjöf

Töfluna má leysa upp í glasi með um það bil 100 ml af ókolsýrðu drykkjarvatni við stofuhita fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að gleypa töfluna heila. Ekki á að nota aðra vökva. Töfluna á að setja í vatn án þess að mylja hana og hræra reglulega í u.þ.b. 15-20 mínútur þar til taflan hefur leyst upp í mjög litlar agnir (töflurnar leysast ekki upp að fullu). Drekkja skal blönduna sem myndast innan tveggja klukkustunda frá blöndun. Ef blandan er ekki drukkin strax, verða sjúklingar að hræra aftur í henni áður en þeir drekkja hana. Glasið á að skola með u.þ.b. 100 ml af vatni sem á einnig að drekkja til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurgangur, ógleði og minnkuð matarlyst

Algengt var að tilkynnt væri um niðurgang, ógleði og minnkaða matarlyst í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast í samsettri meðferð með nintedaníbi eða pifafenídoni. Hjá flestum sjúklingum voru þessar aukaverkanir vægar eða miðlungsmiklar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum og meðhöndla aukaverkanir með viðeigandi meðferð við einkennum, svo sem vökvagjöf og lyfjum við niðurgangi eða uppköstum, eftir því sem við á. Meðhöndla skal minnkun á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi eða pifafenídoni í samræmi við ráðleggingar í viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru veikburða, hafa einkenni frá meltingarvegi eða hafa áður fengið verulegar aukaverkanir í meltingarvegi af völdum nintedaníbs eða pifafeníðóns. Ef sjúklingar með verulegan eða viðvarandi niðurgang, ógleði eða minnkaða matarlyst svara ekki einkennameðferð, skammtaminnkun (sjá kafla 4.2) eða meðferðarhléi, skal hætta meðferð með nerandómílasti.

Þyngdartap

Meðferð með nerandómílasti hefur verið tengd skammtaháðu þyngdartapi, einkum við samhliða notkun nintedaníbs. Hafa skal reglulegt eftirlit með líkamsþyngd meðan á meðferð stendur. Ef óútskýrt þyngdartap eykst eða verður klínískt áhyggjuefni, skal endurmeta meðferðina og íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð. Nota skal nerandómílast með varúð hjá sjúklingum sem eru of léttir eða hafa sjúkdóma þar sem frekara þyngdartap getur verið óæskilegt af læknisfræðilegum ástæðum (sjá kafla 4.8).

Geðraskanir

Geðraskanir geta verið algengur fylgisjúkdómur hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun og ágenga lungnatrefjun. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um geðræn tilvik, þar á meðal tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshagðunar, í klínískum rannsóknum á nerandómilasti hjá öllum meðferðarhópum. Ráðlagt er að hafa reglulegt eftirlit með geðröskunum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt *in vitro* mati umbrotnar nerandómilast aðallega fyrir tilstilli CYP3A og er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp).

Áhrif annarra lyfja á nerandómilast

Öflugir CYP3A-hemlar

Klínísk áhrif:	Þegar stakur 6 mg skammtur af nerandómilasti var gefinn samhliða endurteknum skömmtum af itrakónasóli (tvíþættur öflugur hemill á CYP3A og P-gp) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jókst útsetning fyrir nerandómilasti 2,2-falt fyrir flatarmál undir ferli (AUC) og 1,3-falt fyrir C_{max} .
Inngrip:	Ef lyfið er notað samhliða öflugum CYP3A-hemlum verður að minnka skammtinn í 9 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).
Dæmi:	Klaritrómýsín, itrakónasól, ritónavír

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A-virkjar

Klínísk áhrif:	Þegar stakur 18 mg skammtur af nerandómilasti var gefinn samhliða endurteknum skömmtum af karbamasepíni (öflugur CYP3A-virkir) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, minnkaði útsetning fyrir nerandómilasti um 51% fyrir flatarmál undir ferli (AUC) og um 31% fyrir C_{max} . Þegar stakur 18 mg skammtur af nerandómilasti var gefinn samhliða endurteknum skömmtum af bósentani (miðlungsöflugur CYP3A-virkir) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, minnkaði útsetning fyrir nerandómilasti um 41% fyrir flatarmál undir ferli (AUC) og um 15% fyrir C_{max} .
Inngrip:	Ef lyfið er notað samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-virkjum er ráðlagður skammtur 18 mg tvisvar á dag og skammtinn má ekki minnka niður í 9 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).
Dæmi:	Karbamasepín, jóhannesarjurt, rifampisín, fenýtóín, bósentan, metamísól

Pirfenídón

Klínísk áhrif:	Samhliða notkun með pirfenídóni dró úr útsetningu fyrir nerandómílasti um u.þ.b. 50%, byggt á $C_{\text{trough,ss}}$ sem kom fram í 3. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun. Samkvæmt <i>in vitro</i> gögnum getur pirfenídón örvað CYP3A virkni og leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir nerandómílasti. Þegar nerandómílast var gefið samtímis pirfenídóni hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun í þessari 3. stigs rannsókn, kom engin verkun fram við 9 mg skammtinn en minnkun á þvingaðri öndunarrýmd (FVC) kom fram við 18 mg skammtinn (sjá kafla 5.1).
Inngrip:	Hjá sjúklingum sem nota pirfenídón er ráðlagður skammtur 18 mg tvisvar á dag og skammtinn má ekki minnka niður í 9 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Nintedaníb

Samhliða notkun með nintedaníbi breytti ekki útsetningu fyrir nerandómílasti byggt á lággildi þéttni við jafnvægi.

Áhrif nerandómílasts á önnur lyf

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum eftirfarandi virkra efna við notkun samhliða nerandómílasti: pirfenídón, nintedaníb og midasólami til inntöku (CYP3A4 hvarfefni). Byggt á niðurstöðum samhliða notkunar með midasólami er ekki búist við að nerandómílast dragi úr eða auki altæka útsetningu fyrir öðrum lyfjum sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, t.d. getnaðarvarnartöflum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur nerandómílast valdið fósturláti (sjá kaflann *Meðganga* hér fyrir neðan og kafla 5.3).

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að forðast þungun og nota öruggar aðferðir til getnaðarvarnar meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun nerandómílasts hjá þunguðum konum. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur nerandómílast valdið fósturláti (sjá kafla 5.3).

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að forðast þungun á meðan þær taka Jascayd. Jascayd er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Kvenkyns sjúklingum skal ráðlagt að láta heilbrigðisstarfsmanninn vita ef þær verða þungaðar eða ef grunur leikur á þungun meðan á meðferð með Jascayd stendur. Upplýsa skal þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar um hugsanlega hættu á fósturláti.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort nerandómílast er til staðar í brjóstamjólk eða hvaða áhrif það hefur á barn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Rannsóknir á rottum hafa gefið vísbendingar um að nerandómílast skiljist út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Jascayd stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif nerandómílast á frjósemi manna. Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karl- eða kvenkyns rottum við 4-falda útsetningu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jascayd hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur og þyngdartap.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir tíðni aukaverkana sem byggð er á 52 vikna gögnum úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, III. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (FIBRONEER-IPF fyrir sjálfvakta lungnatrefjun og FIBRONEER-ILD fyrir ágenga lungnatrefjun) með 9 mg eða 18 mg skömmtum af nerandómílasti tvisvar á dag. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC).

Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkur	
		Sjálfvakinn lungnatrefjun ^b	Ágeng lungnatrefjun
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Algengar	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur ^a	Mjög algengar	Mjög algengar
	Ógleði	Algengar	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap ^a	Algengar	Algengar

^a sjá kaflann *Lýsing á völdum aukaverkunum*

^b Tíðni var reiknuð að undanskildum sjúklingum í 9 mg skammtahópnum sem fengu samhliða pirfenídón, þar sem þessi samsetning er ekki ráðlögð vegna klínískt mikilvægra milliverkana (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Niðurgangur

Hjá flestum sjúklingum sem fengu nerandómílast var niðurgangurinn vægur eða miðlungsmikill og kom yfirleitt fyrir á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Flest tilfelli voru meðhöndluð með einkenameðferð með lyfjum við niðurgangi og, ef við á, minnkun á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi eða pirfenídóni.

Algengara var að tilkynnt væri um verulegan niðurgang hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast í samsettri meðferð með nintedaníbi.

Tíðni niðurgangs var háð því hvort og hvaða tegund af bakgrunnsmeðferð var veitt (sjá töflu 2).

Tafla 2. Tíðni niðurgangs eftir undirhópum sem fengu bakgrunnsmeðferð í 52 vikur í FIBRONEER-IPF rannsókninni (sjúklingar með sjálfvakta lungnatrefjun) og FIBRONEER-ILD rannsókninni (sjúklingar með ágenga lungnatrefjun).

	Sjálfvakinn lungnatrefjun (FIBRONEER-IPF)			Ágeng lungnatrefjun (FIBRONEER-ILD)		
	Lyfleysa	Nerandómílast 9 mg tvisvar á dag	Nerandómílast 18 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Nerandómílast 9 mg tvisvar á dag	Nerandómílast 18 mg tvisvar á dag
Engin bakgrunnsmeðferð	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Nintedaníb bakgrunnsmeðferð	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Pirfenídón bakgrunnsmeðferð	8%	Á ekki við ^a	23%	Á ekki við ^b	Á ekki við ^b	Á ekki við ^b

^a Á ekki við, vegna þess að 9 mg af nerandómílasti tvisvar á dag er ekki ráðlagður skammtur handa sjúklingum sem fá pirfenídón.

^b Á ekki við, þar sem pirfenídón var ekki leyft sem bakgrunnsmeðferð í FIBRONEER-ILD.

Sjálfvakinn lungnatrefjun

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð í FIBRONEER-IPF rannsókninni og voru ekki á bakgrunnsmeðferð við sjálfvakinni lungnatrefjun var ekki tilkynnt um verulegan niðurgang. Hjá sjúklingum sem voru á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var tilkynnt um verulegan niðurgang hjá 5% þeirra sem fengu 18 mg, 2% þeirra sem fengu 9 mg og <1% þeirra sem fengu lyfleysu. Ekki var tilkynnt um verulegan niðurgang hjá þeim sem fengu bakgrunnsmeðferð með pirfenídóni.

Niðurgangur var algengasta aukaverkunin sem tengdist því að hætta þurfti meðferð og kom oftast fyrir með bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi. Hjá þeim sem voru ekki á bakgrunnsmeðferð við sjálfvakinni lungnatrefjun þurfti að hætta meðferð hjá 1% þeirra sem fengu 18 mg og ekki var tilkynnt um að hætta þyrfti meðferð hjá þeim sem fengu 9 mg eða lyfleysu. Hjá þeim sem voru á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi þurfti að hætta meðferð hjá 13% þeirra sem fengu 18 mg, 2% þeirra sem fengu 9 mg og 1% þeirra sem fengu lyfleysu. Ekki var tilkynnt um að hætta þyrfti meðferð hjá þeim sem fengu bakgrunnsmeðferð með 18 mg af pirfenídóni eða lyfleysu.

Ágeng lungnatrefjun

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð í FIBRONEER-ILD rannsókninni og voru ekki á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var ekki tilkynnt um verulegan niðurgang. Hjá sjúklingum sem voru á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var tilkynnt um verulegan niðurgang hjá 2% þeirra sem fengu 18 mg, 1% þeirra sem fengu 9 mg og <1% þeirra sem fengu lyfleysu.

Niðurgangur var algengasta aukaverkunin sem tengdist því að hætta þurfti meðferð og kom oftast fyrir með bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi. Hjá þeim sem voru ekki á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi þurfti að hætta meðferð hjá 1% þeirra sem fengu 18 mg og ekki var tilkynnt um að hætta þyrfti meðferð hjá þeim sem fengu 9 mg eða lyfleysu. Hjá þeim sem voru á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi þurfti að hætta meðferð hjá 4% þeirra sem fengu 18 mg, 3% þeirra sem fengu 9 mg og 1% þeirra sem fengu lyfleysu.

Þyngdartap

Í klínískum rannsóknum hófst þyngdartap eftir aðra viku meðferðar og náði stöðugleika eftir 12 vikna meðferð.

Sjálfvakinn lungnatrefjun

Í FIBRONEER-IPF rannsókninni var meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafi rannsóknar að viku 52 -2,6 kg hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 18 mg, -2,4 kg hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 9 mg og -1,8 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tíðni þyngdartaps var háð því hvort og hvaða tegund bakgrunnsmeðferðar við sjálfvakinni lungnatrefjun var veitt. Án bakgrunnsmeðferðar við sjálfvakinni lungnatrefjun var tíðni þyngdartaps 7% með 18 mg skammti, 1% með 9 mg skammti og 6% með lyfleysu; með bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var tíðni þyngdartaps 16% með 18 mg skammti, 13% með 9 mg skammti og 11% með lyfleysu; með bakgrunnsmeðferð með pirfenidóni var tíðni þyngdartaps 5% með 18 mg skammti og lyfleysu.

Ágeng lungnatrefjun

Í FIBRONEER-ILD rannsókninni var meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafi að viku 52 -3,2 kg hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 18 mg, -2,0 kg hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 9 mg og -2,0 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tíðni þyngdartaps var háð því hvort bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var veitt eða ekki. Hjá sjúklingum sem voru ekki á bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var tíðni þyngdartaps 10% með 18 mg skammti, 5% með 9 mg skammti og 4% með lyfleysu; með bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var tíðni þyngdartaps 11% með 18 mg skammti, 9% með 9 mg skammti og 8% með lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Í klínískum rannsóknum voru stakir allt að 48 mg skammtar af nerandómílasti rannsakaðir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum án vísbendinga um skammtatakmarkandi eiturverkanir. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofskömmtnunar fyrir slysi hjá sjúklingum sem fengu skammta sem voru allt að 72 mg/dag í allt að 17 daga.

Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar nerandómílasts.

Meðferð

Í tilviki ofskömmtnunar er ráðlagt að hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir og veita viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértek ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA61

Verkunarháttur

Nerandómílast er sértekur hemill á fosfótviesterasa 4 (PDE4) með forgangshömlun á PDE4B-ísóensímið fram yfir PDE4A, C og D. Sérteknin er 9-föld fram yfir PDE4D, 24-föld fram yfir PDE4A og 870-föld fram yfir PDE4C, byggt á *in vitro* gögnum. Við ráðlagða skammta má búast við hömlun á PDE4B og veikari hömlun á PDE4D. PDE4 vatnssundrar og óvirkjar hringtengt adenósínmónófosfat (cAMP). Nerandómílast vinnur bæði gegn trefjamyndun og hefur ónæmistemprandi áhrif þar sem forgangshömlun á PDE4B hækkar innanfrumugildi cAMP og dregur

úr tjáningu trefjamyndandi vaxtarþátta og bólgumyndandi frumuboða, sem eru yfirtjáðir í trefjasjúkdómum í lungum.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Engin klínískt marktæk lenging á QTc-bili kom fram við staka allt að 48 mg skammta af nerandómílasti (2,2-föld áætluð $C_{max,ss}$ útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn).

Verkun og öryggi

Sjálfvakinn lungnatrefjun

Í slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu (FIBRONEER-IPF) var klínísk verkun og öryggi nerandómílasts metið hjá fullorðnum sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun með eða án bakgrunnsmeðferðar með nintedaníbi eða pirfenídóni. Sjúklingar þurftu að hafa þvingaða öndunarrýmd (forced vital capacity, FVC) sem var 45% eða meira af áætluðu gildi og dreifigetu lungna fyrir kolmónoxíð (DLCO) sem var 25% eða meira af áætluðu eðlilegu gildi, leiðrétt fyrir blóðrauða (Hb). Alls var 1.177 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá nerandómílast 9 mg tvisvar á dag, nerandómílast 18 mg tvisvar á dag eða lyfleysu tvisvar á dag í að minnsta kosti 52 vikur. Slembiröðun var lagskipt eftir því hvort nintedaníbi eða pirfenídón var notað í upphafi rannsóknar samanborið við þegar þessar bakgrunnsmeðferðir voru ekki notaðar. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarbreyting frá upphafsgildi á FVC í ml eftir 52 vikur samanborið við lyfleysu. Lykilaukaendapunkturinn var tími fram að fyrsta tilviki einhvers af þáttum samsetta endapunktsins: fyrstu bráðu versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun, fyrstu sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauða meðan á rannsókninni stóð. Sjúklingum var fylgt eftir í að meðaltali 14,6 mánuði meðan á aðalgreiningunni stóð og í 17,0 mánuði meðan á lokagreiningu rannsóknarinnar stóð.

Samsetning rannsóknarþýðisins var 83% karlar og 17% konur og meðalaldurinn var 70 ár (á bilinu 42 til 90 ár). Þrjátíu og eitt prósent sjúklinga var 75 ára og eldri. Sextíu og átta prósent af rannsóknarþýðinu voru hvítir, 32% asískir og 0,5% svartir/afrísk-amerískir. Tilkynnt var um lungnaháþrýsting hjá 3% sjúklinga við upphaf rannsóknar. Sjötíu og átta prósent sjúklinganna voru á stöðugri meðferð með nintedaníbi (46%) eða pirfenídóni (32%) og 22% voru ekki á þessum meðferðum (15% sjúklinganna höfðu ekki fengið meðferð áður og 8% höfðu áður hætt meðferð með nintedaníbi eða pirfenídóni). Í upphafi rannsóknarinnar var þvingaða öndunarrýmdin að meðaltali 2.843 ml og 78% af áætluðu eðlilegu gildi. Sjúklingar sem fengu bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi eða pirfenídóni voru með lengra genginn sjúkdóm í upphafi rannsóknarinnar samanborið við sjúklinga sem ekki fengu bakgrunnsmeðferð, sem endurspeglast í lægra meðaltali áætlaðs FVC % (77% á móti 82%), lægra meðaltali áætlaðs DLCO % (50% á móti 55%), lengri meðaltíma frá fyrstu greiningu (3,7 ár á móti 2,8 árum) og tíðari notkun viðbótarsúrefnis (23% á móti 16%).

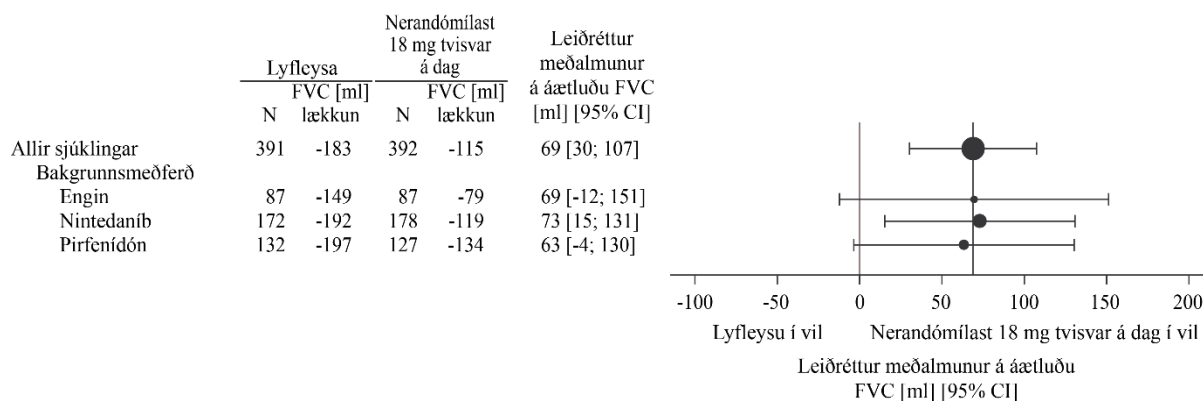
Breyting á þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi

Í heildina var aðalendapunkturinn, breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (í ml) eftir 52 vikur, tölfræðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Leiðrétt meðaltalslækkun hjá sjúklingum sem fengu 18 mg eða 9 mg af nerandómílasti tvisvar á dag var -115 ml og -139 ml, talið upp í sömu röð, en hjá lyfleysuhópnum kom fram leiðrétt meðaltalslækkun sem nam -183 ml. Munurinn á meðferðum, samanborið við lyfleysuhópinn, var 69 ml (95% öryggisbil: 30; 107; p-gildi: 0,0005) og 45 ml (95% öryggisbil: 6; 83; p-gildi: 0,0222).

Milliverkun kom fram hjá sjúklingum sem fengu pirfenídón sem bakgrunnsmeðferð við sjálfvakinni lungnatrefjun (sjá kafla 4.5). Hjá þessum sjúklingum sáust engin meðferðaráhrif við gjöf á 9 mg af nerandómílasti tvisvar á dag.

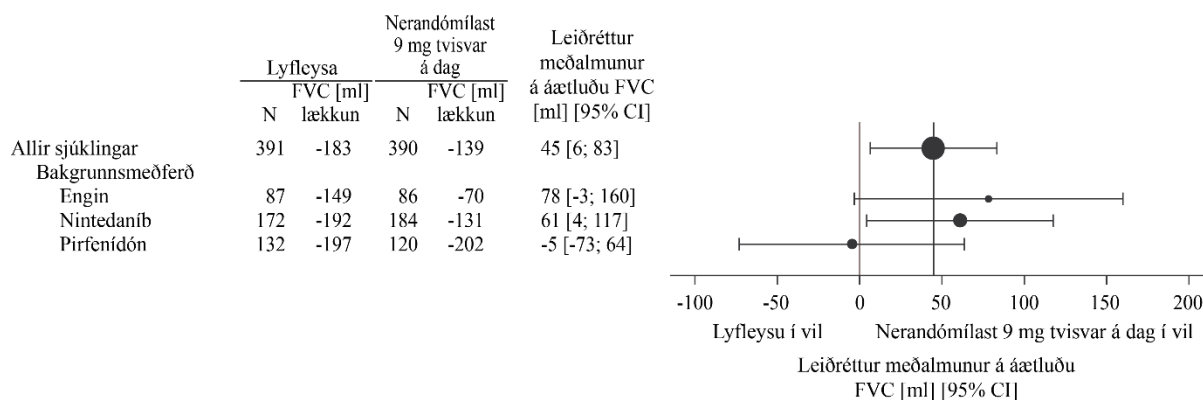
Niðurstöður fyrir aðalendapunktinn hjá heildarþýðinu og miðað við bakgrunnsmeðferð við sjálfvakinni lungnatrefjun fyrir nerandómílast 18 mg og 9 mg skammta samanborið við samsvarandi lyfleysu eru sýndar á mynd 1 og mynd 2, talið upp í sömu röð.

Mynd 1. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) eftir 52 vikur í FIBRONEER-IPF rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Sjúklingum sem létust fyrir viku 52 var úthlutað 10. hundraðsmarki breytinga frá upphafsgildi.

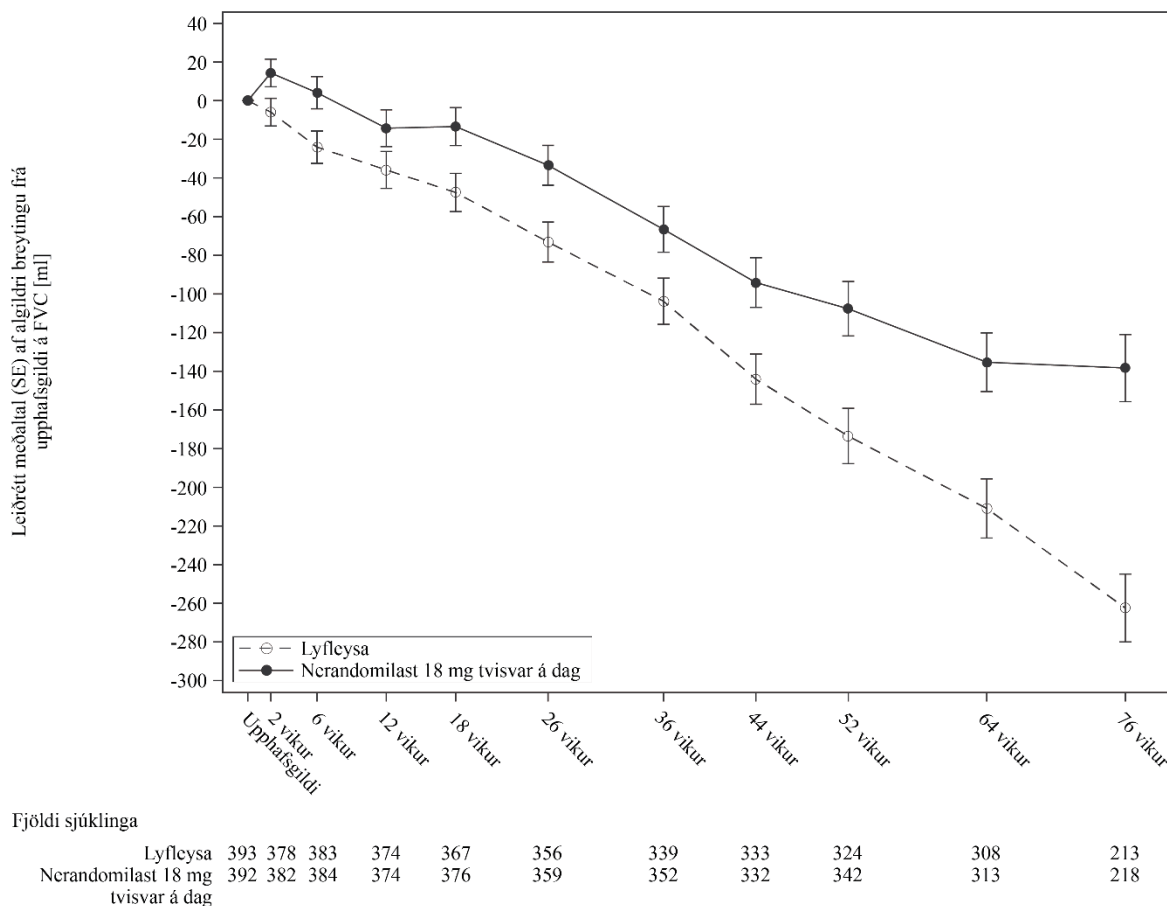
Mynd 2. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) eftir 52 vikur í FIBRONEER-IPF rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Sjúklingum sem létust fyrir viku 52 var úthlutað 10. hundraðsmarki breytinga frá upphafsgildi.

Mynd 3 sýnir breytingu á þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi með tímanum hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 18 mg tvisvar á dag samanborið við samsvarandi lyfleysu. Þegar meðalbreyting á leiðrétttri þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi var teiknuð upp með tímanum, hófu ferlarnir að aðskiljast í viku 2 og ósamleitnin hélt áfram fram að viku 52 og lengur. Þessi áhrif yfir tímabil komu stöðugt fram í öllum undirhópum eftir bakgrunnsmeðferð við sjálfvakinni lungnatrefjun.

Mynd 3. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) með tímanum í FIBRONEER-IPF rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.

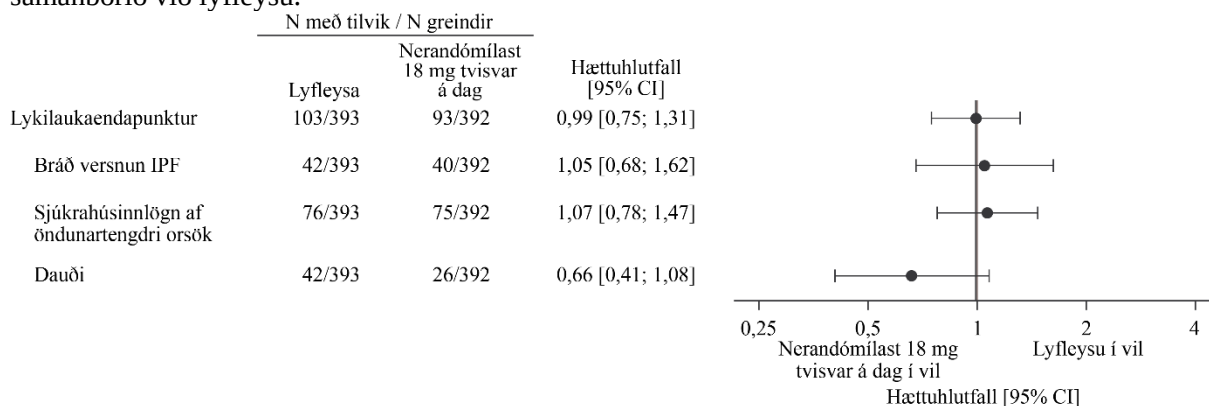


Tími fram að fyrstu bráðu versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun, fyrstu sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauða

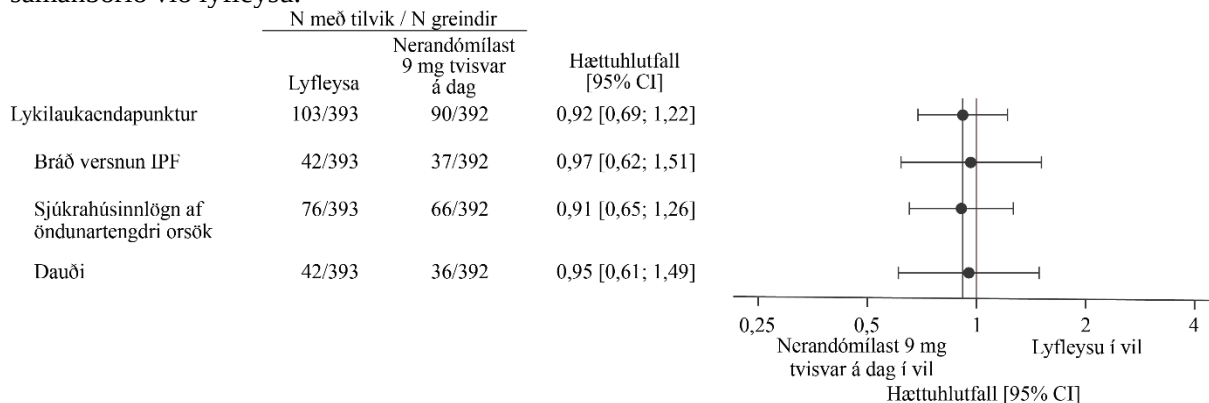
Lykilaukaendapunkturinn var tími fram að fyrsta tilviki bráðrar versunar á sjálfvakinni lungnatrefjun, fyrstu sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauða á rannsóknartímabilinu. Bráð versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun var skilgreind sem bráð versnun eða versnandi mæði sem stóð yfirleitt yfir í minna en einn mánuð, tölvusneiðmynd með nýjum tvíhliða hélubreytingum (ground-glass opacities) og/eða þéttingu sem er yfirdregin (superimposed) yfir bakgrunnsmyndur sem samræmist sjálfvakinni lungnatrefjun, og versnun sem ekki var að fullu útskýrð með hjartabilun eða vökvaofhleðslu. Hvorki var lagt mat á bráða versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun né sjúkrahúsinnlagnir af öndunartengdri orsök. Í heildina var enginn tölfræðilega marktækur munur á meðferð hjá hópnum sem fengu nerandómílast 18 mg eða 9 mg samanborið við lyfleysu hvað varðar samsetta lykilaukaendapunktinn. Þegar aðalgreiningin fór fram komu tilvik tengd lykilaukaendapunktum fyrir hjá 85 sjúklingum (22%) í 18 mg hópnum, hjá 79 sjúklingum (20%) í 9 mg hópnum og hjá 80 sjúklingum (20%) í lyfleysuhópnum. Í samanburði við lyfleysu var hættuhlutfallið (HR) fyrir tíma fram að fyrsta tilviki 1,17 (95% öryggisbil: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) fyrir 18 mg skammtinn og 1,03 (95% öryggisbil: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) fyrir 9 mg skammtinn.

Finna má niðurstöður fyrir nerandómílast 18 mg og 9 mg samanborið við lyfleysu hvað varðar lykilaukaendapunktinn og þætti hans á FIBRONEER-IPF rannsóknartímabilinu við lokagreiningu rannsóknarinnar á mynd 4 og mynd 5.

Mynd 4. Bráð versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun, sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauði á FIBRONEER-IPF rannsóknartímabilinu hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Mynd 5. Bráð versnun á sjálfvakinni lungnatrefjun, sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauði á FIBRONEER-IPF rannsóknartímabilinu hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.

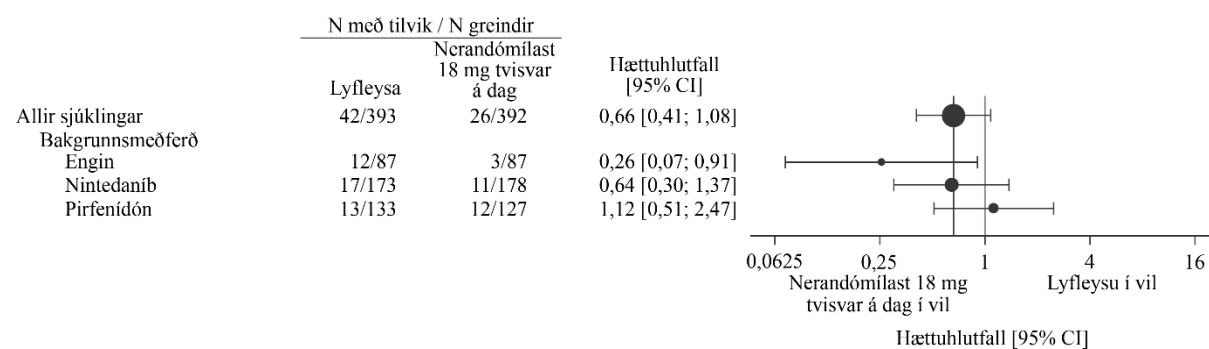


Niðurstöður eru sýndar fyrir heildarþýðið sem fékk nerandómílast 9 mg tvisvar á dag samanborið við samsvarandi lyfleysu.

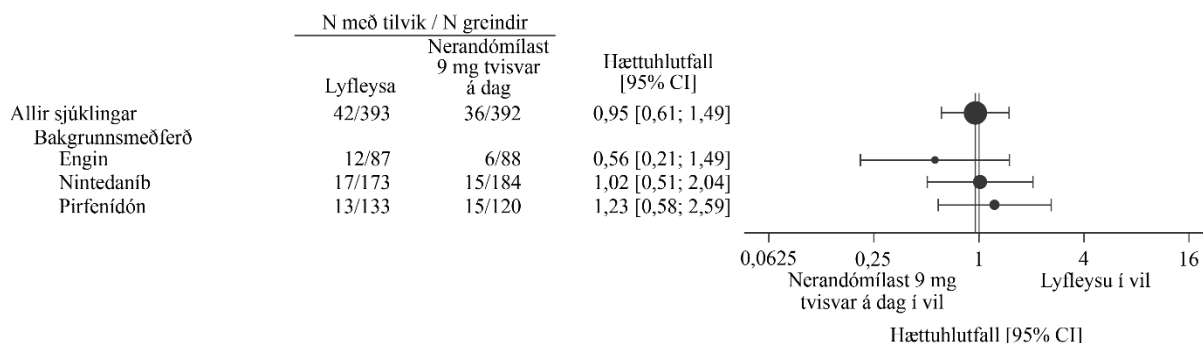
Við lokagreiningu rannsóknar höfðu 26 sjúklingar (7%) látist í 18 mg hópnum, 36 sjúklingar (9%) í 9 mg hópnum og 42 sjúklingar (11%) í lyfleysuhópnum. Í samanburði við lyfleysu var hættuhlutfallið fyrir tíma fram að dauða 0,66 (95% öryggisbil: 0,41; 1,08) fyrir 18 mg skammtinn og 0,95 (95% öryggisbil: 0,61; 1,49) fyrir 9 mg skammtinn.

Mynd 6 og mynd 7 sýna greiningu á tíma fram að dauða á öllum rannsóknartímanum (greining við lok rannsóknar) hjá hópnum sem fengu 18 mg og 9 mg skammta af nerandómílasti, samanborið við samsvarandi lyfleysu hjá undirhópnum eftir bakgrunnsmeðferð.

Mynd 6. Tími fram að dauða á meðan FIBRONEER-IPF rannsóknin stóð yfir hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Mynd 7. Tími fram að dauða á meðan FIBRONEER-IPF rannsóknin stóð yfir hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Niðurstöður eru sýndar fyrir heildarþýðið sem fékk nerandómílast 9 mg tvisvar á dag samanborið við samsvarandi lyfleysu.

Ágeng lungnatrefjun

Í slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu (FIBRONEER-ILD) var klínísk verkun og öryggi nerandómílasts metin hjá fullorðnum sjúklingum með ágenga lungnatrefjun. Sjúklingar með ágenga lungnatrefjun voru valdir ef þeir höfðu viðeigandi trefjun (meiri en 10% trefjunarsvipkenni) samkvæmt tölvusneiðmynd með mikilli upplausn (high resolution computed tomography, HRCT) og sýndu klínísk einkenni um versnun (skilgreint sem minnkun á þvingaðri öndunarrýmd (FVC) um 10% eða meiri, minnkun á þvingaðri öndunarrýmd um 5% eða meiri og minni en 10% með versnun öndunarfæraeinkenna og versnun á myndgreiningu, eða versnun öndunarfæraeinkenna og versnun á myndgreiningu, allt á síðustu 24 mánuðum fyrir skimun). Sjúklingar þurftu að hafa FVC sem var 45% eða meira af áætluðu gildi og dreifigetu lungna fyrir kolmónoxíð (DLCO) sem var 25% eða meira af áætluðu eðlilegu gildi, leiðrétt fyrir blóðrauða (Hb). Gjaldgengir sjúklingar voru eða voru ekki á stöðugri bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi. Alls var 1.178 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá nerandómílast 9 mg tvisvar á dag, nerandómílast 18 mg tvisvar á dag eða lyfleysu tvisvar á dag í að minnsta kosti 52 vikur. Slembiröðun var lagskipt eftir því hvort bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var notuð eða ekki og eftir mynstri HRCT-tölvusneiðmynda (trefjunarmynstur sem samræmdist (UIP) eða líktist (UIP-like) venjulegri millivefslungnabólgu samanborið við önnur trefjunarmynstur) samkvæmt miðlægu mati.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarbreyting frá upphafsgildi á FVC í ml eftir 52 vikur samanborið við lyfleysu. Lykilaukaendapunkturinn var tíminn fram að fyrsta tilviki einhvers af þáttum samsetta endapunktsins: fyrsta bráða versnun á millivefslungnasjúkdómi (interstitial lung disease, ILD), fyrsta sjúkrahusinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauði á rannsóknartímabilinu. Sjúklingum var fylgt eftir í að meðaltali 15,4 mánuði meðan á aðalgreiningunni stóð og 17,2 mánuði meðan á lokagreiningu rannsóknarinnar stóð.

Rannsóknarþýðið samanstóð af 56% karla og 44% kvenna og meðalaldurinn var 66 ár (á bilinu 26 til 88 ár). Tuttugu prósent sjúklinga voru 75 ára og eldri. Fimmtíu og átta prósent rannsóknarþýðisins voru hvítir, 39% asískir og 1% svartir eða afrísk-amerískir. Tilkynnt var um lungnaháþrýsting hjá 5% sjúklinga við upphaf rannsóknar.

Fjörutíu og fjögur prósent sjúklinganna voru á stöðugri meðferð með nintedaníbi og 56% voru ekki á meðferð með nintedaníbi (44% sjúklinganna höfðu ekki fengið meðferð áður og 12% höfðu áður hætt meðferð með nintedaníbi). Á HRCT-tölvusneiðmynd sem tekin var í upphafi rannsóknar var 71% sjúklinga með trefjunarmynstur sem samræmdist eða líktist venjulegri millivefslungnabólgu og 29% sjúklinganna höfðu önnur trefjunarmynstur. Undirliggjandi klínískar greiningar á millivefslungnasjúkdómum voru millivefslungnasjúkdómar af völdum sjálfsöfnæmis (28%), ofnæmslungnabólga (20%), óflokkanleg sjálfvakin millivefslungnabólga (20%), sjálfvakin ósértæk millivefslungnabólga (19%) og aðrir millivefslungnasjúkdómar (14%). Í upphafi rannsóknarinnar var meðaltal þvingaðrar öndunarrýmdar 2.353 ml og 70% af áætluðu eðlilegu gildi. Sjúklingar sem fengu bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi voru með lengra genginn sjúkdóm í upphafi rannsóknarinnar

samanborið við sjúklinga sem ekki fengu bakgrunnsmeðferð, sem endurspeglast í örlítið lægra meðaltali áætlaðs FVC % (69% á móti 71%), lægra meðaltali áætlaðs DLCO % (45% á móti 52%), örlítið lengri meðaltíma frá fyrstu greiningu á millivefslungnasjúkdómi (4,4 ár á móti 4,0 árum) og tíðari notkun viðbótarsúrefnis (38% á móti 19%).

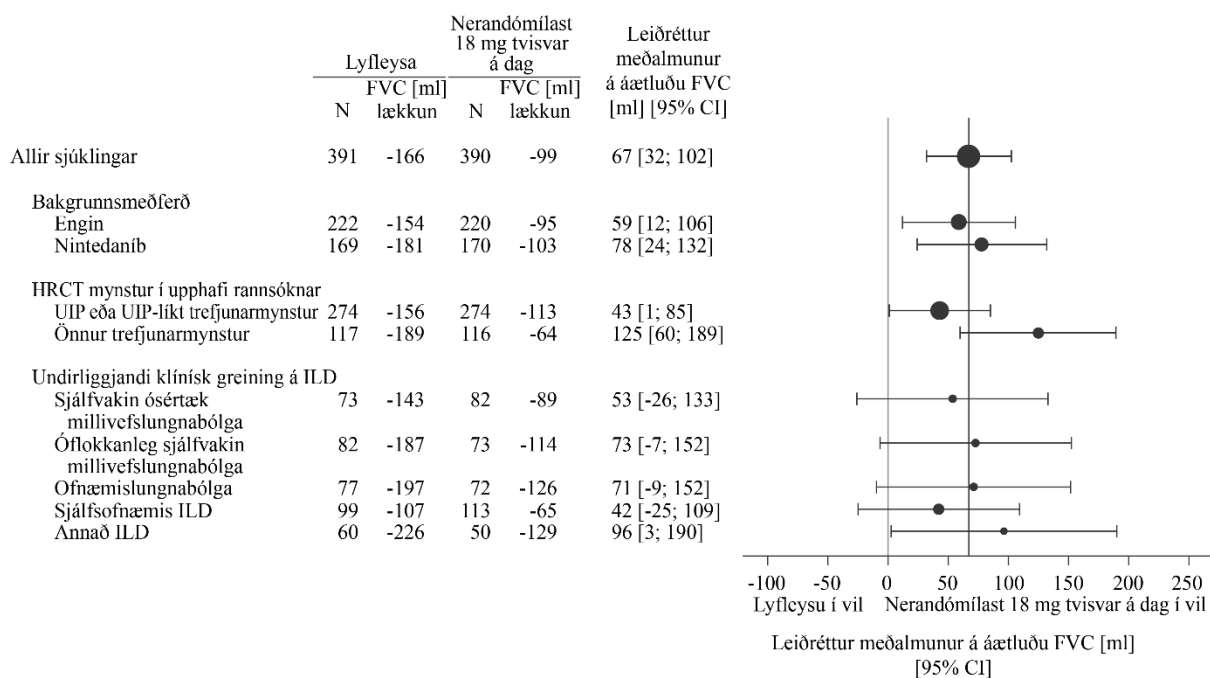
Breyting á þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi

Í heildina var aðalendapunkturinn, breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (í ml) eftir 52 vikur, tölfraðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Leiðrétt meðaltalslækkun hjá sjúklingum sem fengu 18 mg eða 9 mg af nerandómílasti tvisvar á dag var -99 ml og -85 ml, talið upp í sömu röð, en hjá lyfleysuhópnum kom í ljós leiðrétt meðaltalslækkun sem nam -166 ml. Munurinn á meðferðum, samanborið við lyfleysuhópinn, var 67 ml (95% öryggisbil: 32, 102; p-gildi: 0,0002) og 81 ml (95% öryggisbil: 46, 116; p-gildi: < 0,0001).

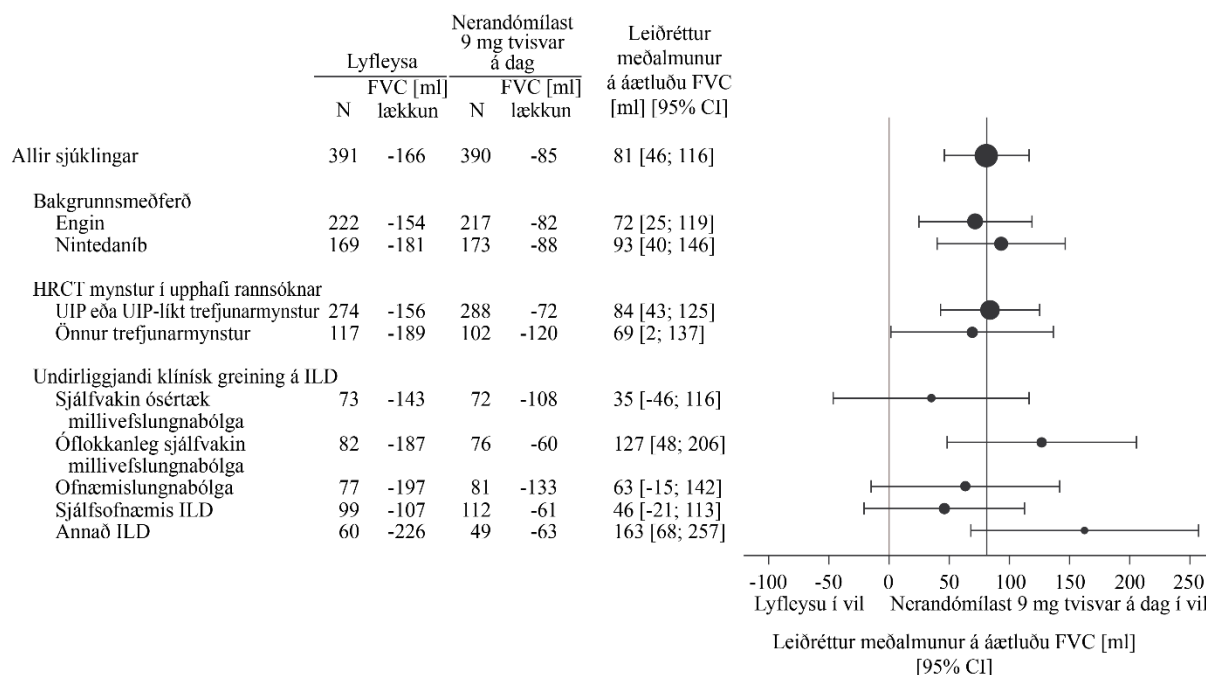
Aðalgreiningin var samkvæm í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum eftir því hvort bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi var veitt eða ekki, mynstri HRCT-tölvusneiðmyndar og undirliggjandi klínískum greiningum á millivefslungnasjúkdómi. Sjá mynd 8 og mynd 9.

Mynd 8. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) eftir 52 vikur í FIBRONEER-ILD rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Sjúklingum sem létust fyrir viku 52 var úthlutað 10. hundraðsmarki breytinga frá upphafsgildi.

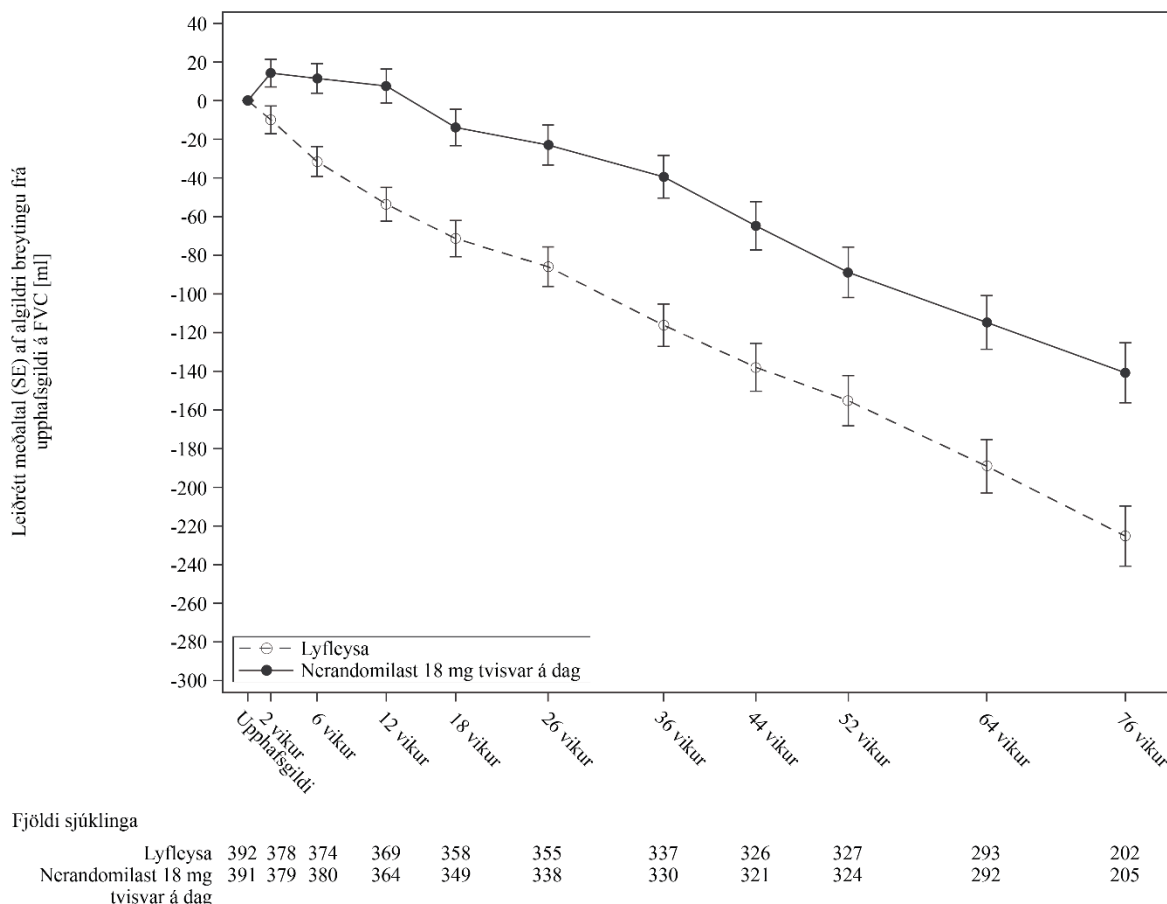
Mynd 9. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) eftir 52 vikur í FIBRONEER-ILD rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Sjúklingum sem létust fyrir viku 52 var úthlutað 10. hundraðsmarki breytinga frá upphafsgildi.

Mynd 10 sýnir breytingu á þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi með tímanum hjá sjúklingum sem fengu nerandómílast 18 mg tvisvar á dag samanborið við samsvarandi lyfleysu. Þegar meðalbreyting á leiðréttu þvingaðri öndunarrýmd frá upphafsgildi var teiknuð upp með tímanum, hófu ferlarnir að aðskiljast í viku 2 og ósamleitni hélt áfram fram að viku 52 og lengur. Þessi áhrif með tímanum komu stöðugt fram óháð bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi.

Mynd 10. Breyting frá upphafsgildi á þvingaðri öndunarrýmd (ml) með tímanum í FIBRONEER-ILD rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómilasti samanborið við lyfleysu.



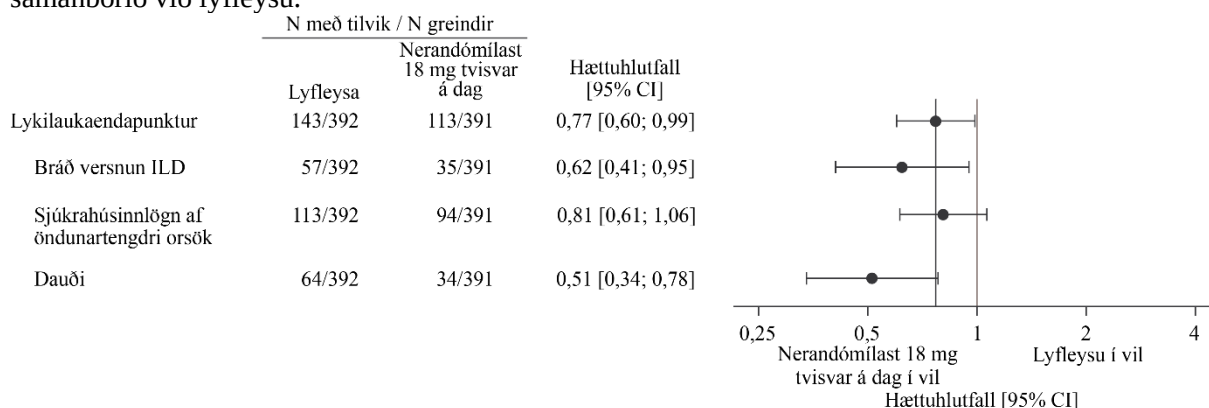
Tími fram að fyrstu bráðu versnun á millivefslungnasjúkdómi, fyrstu sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauða

Samsetti lykilaukaendapunkturinn var tími fram að fyrsta tilviki bráðrar versunar millivefslungnasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauða á rannsóknartímabilinu. Bráð versnun á millivefslungnasjúkdómi var skilgreind sem bráð versnun eða versnandi mæði sem stóð yfirleitt yfir í minna en einn mánuð, tölvusneiðmynd með nýjum tvíhliða hélubreytingum (ground-glass opacities) og/eða þéttingu sem er yfirdregin (superimposed) yfir bakgrunnsmyndur sem samræmist trefjandi millivefslungnasjúkdómi, og versnun sem ekki var að fullu útskýrð með hjartabilun eða vökvaofhleðslu. Hvorki var lagt mat á bráða versnun á millivefslungnasjúkdómi né sjúkrahúsinnlagnir af öndunartengdri orsök.

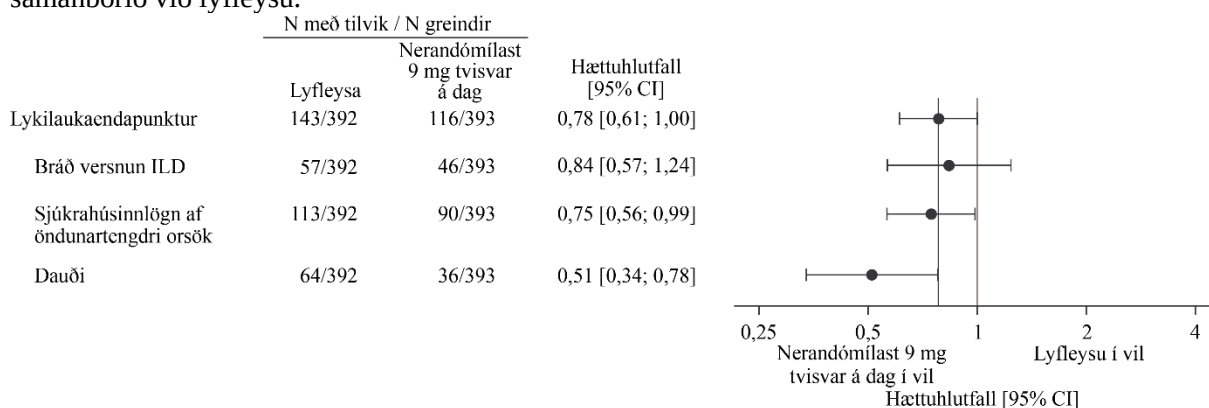
Áhættan fyrir lykilaukaendapunktinn var tölulega lægri fyrir báða skammtahópna sem fengu nerandómilast samanborið við lyfleysu. Þegar aðalgreiningin fór fram komu tilvik tengd lykilaukaendapunktum fyrir hjá 95 sjúklingum (24%) í 18 mg hópnum, 110 sjúklingum (28%) í 9 mg hópnum og 122 sjúklingum (31%) í lyfleysuhópnum. Í samanburði við lyfleysu var hættuhlutfallið fyrir tíma fram að fyrsta tilviki 0,77 (95% öryggisbil: 0,59; 1,01; p-gildi: 0,0602) fyrir 18 mg skammtinn og 0,88 (95% öryggisbil: 0,68; 1,14; p-gildi: 0,3398) fyrir 9 mg skammtinn.

Á mynd 11 og mynd 12 má sjá niðurstöður fyrir nerandómilast 18 mg og 9 mg samanborið við lyfleysu fyrir lykilaukaendapunktinn og þætti hans á FIBRONEER-ILD rannsóknartímabilinu við greiningu í lok rannsóknar.

Mynd 11. Bráð versnun á millivefslungnasjúkdómi, sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauði á FIBRONEER-ILD rannsóknartímabilinu hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Mynd 12. Bráð versnun á millivefslungnasjúkdómi, sjúkrahúsinnlögn af öndunartengdri orsök eða dauði á FIBRONEER-ILD rannsóknartímabilinu hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.

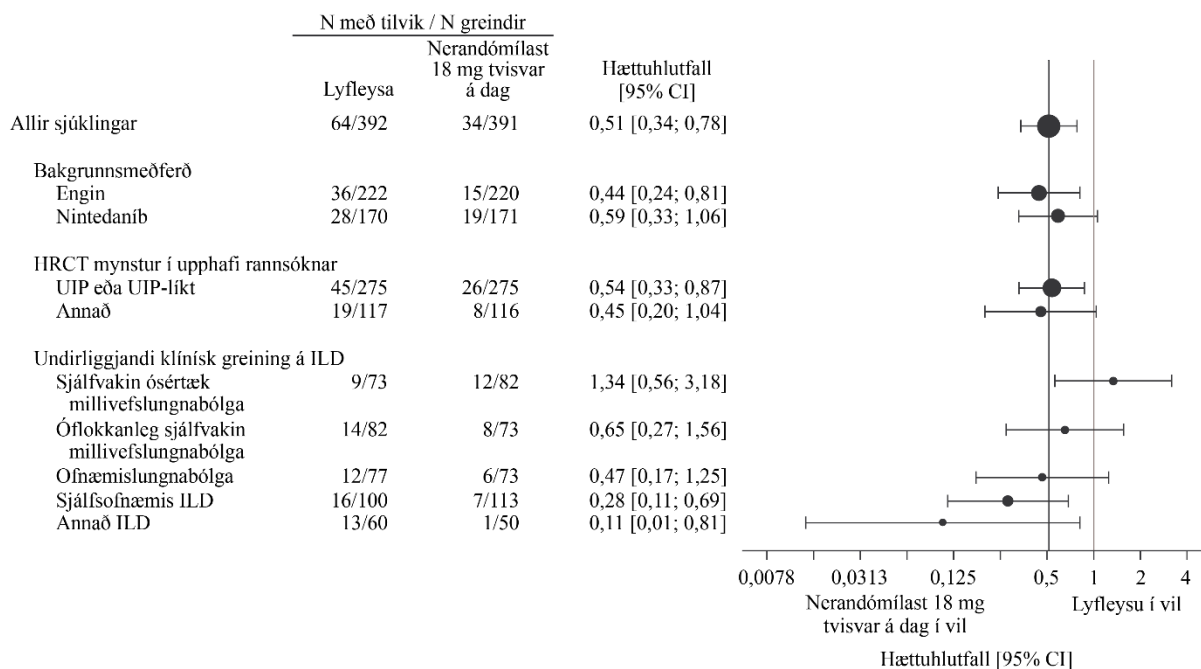


Niðurstöður lykilaukaendapunktsins voru almennt samkvæmar óháð bakgrunnsmeðferð með nintedaníbi eða mynstri HRCT-tölvusneiðmyndar.

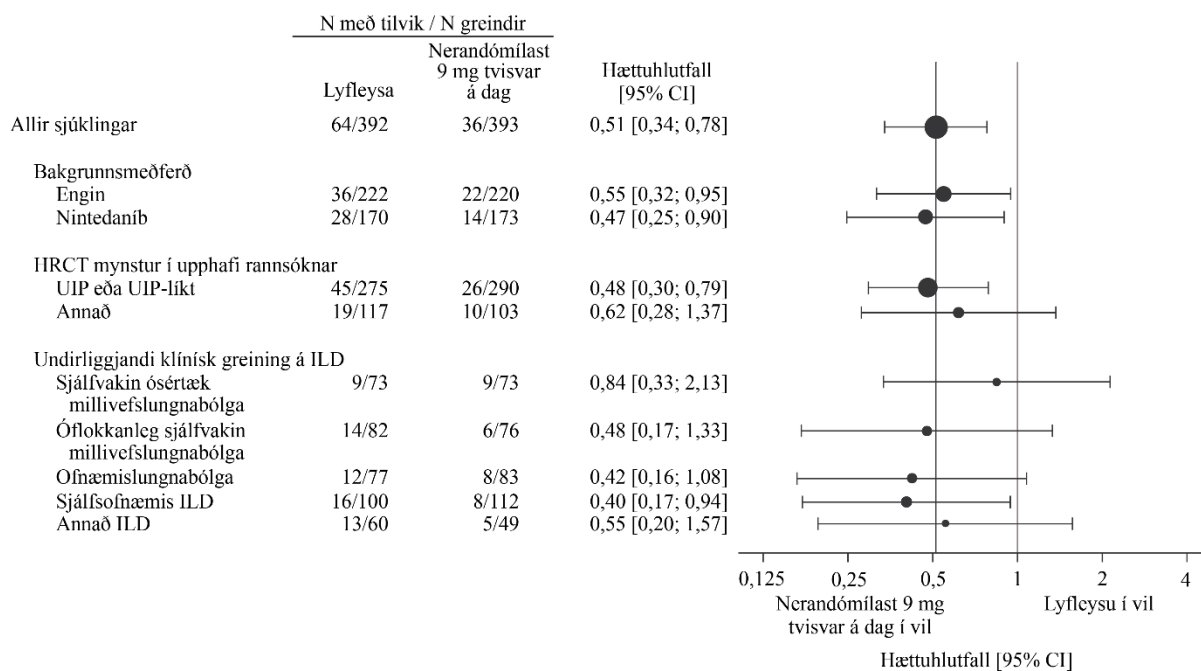
Við lokagreiningu rannsóknarinnar höfðu 34 sjúklingar (9%) látist í 18 mg hópnum, 36 sjúklingar (9%) í 9 mg hópnum og 64 sjúklingar (16%) í lyfleysuhópnum. Í samanburði við lyfleysu var hættuhlutfallið fyrir tíma fram að dauða 0,51 (95% öryggisbil: 0,34; 0,78) fyrir 18 mg skammtinn og 0,51 (95% öryggisbil: 0,34; 0,78) fyrir 9 mg skammtinn.

Mynd 13 og mynd 14 sýna greiningu á tíma fram að dauða á öllum rannsóknartímanum (greining við lok rannsóknar) hjá hópnum sem fengu 18 mg og 9 mg skammta af nerandómílasti, samanborið við samsvarandi lyfleysu hjá undirhópnum eftir bakgrunnsmeðferð og mynstri HRCT-tölvusneiðmyndar, sem og undirliggjandi klínískri greiningu á millivefslungnasjúkdómi.

Mynd 13. Tími fram að dauða á meðan FIBRONEER-ILD rannsóknin stóð yfir hjá sjúklingum sem fengu 18 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Mynd 14. Tími fram að dauða á meðan FIBRONEER-ILD rannsóknin stóð yfir hjá sjúklingum sem fengu 9 mg af nerandómílasti samanborið við lyfleysu.



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Jascayd hjá einum eða fleiri undirhópum barna við trefjandi millivefslungnasjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum nerandómílasts hefur verið lýst hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum, sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun og sjúklingum með ágenga lungnatrefjun. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum nerandómílasts á milli þessara hópa.

Frásög

Nerandómílast náði hámarksþéttni í plasma (C_{max}) á tíma sem var að miðgildi (T_{max}) 1,00-1,25 klst. (á bilinu 0,5-4 klst.) eftir inntöku á 9 mg og 18 mg skömmtum. Nýting nerandómílasts eftir inntöku var 73% (90% öryggisbil: 67-79%).

Gjöf 18 mg af nerandómílasti með fitu- og hitaeiningaríkri máltíð breytti ekki útsetningu fyrir nerandómílasti að því marki sem skiptir máli klínískt (AUC jókst um u.þ.b. 15% á meðan C_{max} lækkaði um u.þ.b. 14%).

Dreifing

Eftir staka gjöf nerandómílasts í bláæð var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls V_{ss} u.þ.b. 94 l (gCV 32,0%). *In vitro* var nerandómílast hvarfefni flutningspróteinsins P-gp, en ekki BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2.

In vitro próteinbinding nerandómílasts í plasma hjá mönnum var 77% og var ekki háð þéttni.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum dreifðist nerandómílast aðallega í plasma með hlutfalli milli blóðs og plasma sem nam 0,6-0,8.

Umbrot

Nerandómílast umbrotnar aðallega með oxun fyrir tilstilli CYP3A og glúkúróníðtengingu fyrir tilstilli margra úridín-5'-tvífosfó-glúkúrónósýltransferasaensíma.

Eftir eina gjöf með inntöku var nerandómílast aðalþátturinn í blóðrásinni og stóð fyrir um það bil 50% af geislavirkni í blóðrásinni.

Eftir endurtekna inntöku 12 mg af nerandómílasti tvisvar á dag var eina aðalumbrotsefnið sem greindist í plasma við jafnvægi tvíoxíðunarumbrotsefnið BI 764333/M480(4). Þetta lyfjafræðilega óvirka umbrotsefni var 12% af heildarplasmaefninu við jafnvægi, sem samanstóð bæði af upprunalega efninu og öllum umbrotsefnum þess.

Nerandómílast hefur handhverft brennisteinsatóm og Jascayd inniheldur aðallega handhverft hreint nerandómílast (R-handhverfu). Eftir inntöku nerandómílasts á sér stað handhverf umbreyting frá R-handhverfu í S-handhverfu í gegnum umbrot. S-handhverfan reyndist vera minniháttar (3% af heildargeislavirkni í blóðrás) umbrotsefni nerandómílasts og er lyfjafræðilega óvirkt. Lyfjafræðilega virka R-handhverfan var áfram ríkjandi handhverfan í blóðrásinni.

Brotthvarf

Eftir endurtekna inntöku á 18 mg af nerandómílasti tvisvar á dag var lokahelmingunartíminn u.þ.b. 10 til 17 klst. og meðaltal úthreinsunar úr plasma við jafnvægi var 274 ml/mín. með breytileika milli einstaklinga (gCV%) sem nam 23,6%. Eftir inntöku á stökum 18 mg skammti af geislamerktu nerandómílasti endurheimtust um það bil 95% af skammtinum innan 9 daga frá skömmun, þar af 58% í hægðum (13% óbreytt) og 36% í þvagi (12% óbreytt).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlutföll nerandómílasts voru í réttu hlutfalli við skammta eftir inntöku, bæði með stökum skömmtum (0,06 til 48 mg) og endurteknum skömmtum (1 til 18 mg tvisvar á dag). Eftir inntöku á 18 mg af nerandómílasti tvisvar á dag náðist jafnvægi innan 4 daga með uppsöfnunarhlutfalli sem var allt að 1,38 miðað við AUC og C_{max} .

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn, þjóðerni, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahlvörfum nerandómílasts miðað við aldur (18-90 ár), kyn, þjóðerni (rómanskir/suður-amerískir eða ekki rómanskir/suður-amerískir), vægt, miðlungs og verulega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 15$ og < 90 ml/mín. samkvæmt CKD-EPI formúlunni) eða vægt (Child-Pugh A) eða miðlungs (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi. Einstaklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi og einstaklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) hafa ekki verið rannsakaðir.

Kynþáttur

Asískir sjúklingar hafa allt að 47% hærra lágsgildi fyrir þéttni nerandómílasts samanborið við hvíta sjúklinga. Ekki er búist við að þessi áhrif hafi klíníska þýðingu.

Líkamsþyngd

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum benti til meiri útsetningar fyrir nerandómílasti hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd og minni útsetningar hjá sjúklingum með meiri líkamsþyngd. Ekki er búist við að áhrif líkamsþyngdar á plasmabéttni nerandómílasts hafi klíníska þýðingu.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hækkun á lágsgildi þéttni nerandómílasts við jafnvægi var tengd betri verkun hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun og ágenga lungnatrefjun, eins og sést af minni minnkun á þvingaðri öndunarrýmd (FVC) frá upphafsgildi eftir 52 vikur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Engar vísbendingar eru um ljóseiturhrif.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru gerðar á rottum, smágrísum og öpum. Æðakvilli (bólga, blæðing og æðadrep) var aðalniðurstaðan sem kom fram hjá rottum og smágrísum. Engar aukaverkanir á æðakerfi komu fram hjá öpum sem fengu allt að 30 mg/kg/dag (10-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD) (sjá kafla 4.2)). Aukaverkanir á æðakerfi sem komu fram hjá rottum og smágrísum höfðu áhrif á ýmsa vefi (þ.e. garnahengi og meltingarveg hjá rottum, hjarta og lungu hjá smágrísum). Í langtímarannsóknum komu engar neikvæðar breytingar fram á æðakerfi rotta við 2 mg/kg/dag og æðabreytingar komu fram hjá einum smágrís við 3 mg/kg/dag (báðar þessar breytingar jafngilda útsetningu hjá mönnum, byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Útsetningarmörk hjá öpum, sem eru taldir vera sú tegund sem skiptir mestu máli fyrir menn, benda til þess að prímatar séu ekki eins næmir fyrir áhrifum á æðakerfi og aðrar tegundir.

Í eiturefnafræðilegum rannsóknum á öpum við útsetningu sem var meira en 10-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, komu fram uppköst og einkenni frá hjarta (staðbundin hrörnun eða drep án meðfylgjandi æðabreytinga).

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Frjósemi og snemmbúinn þroski fósturvísa

Í frjósemisrannsókn á karlkyns rottum hafði gjöf nerandómílasts í skammti sem nam 6 mg/kg/dag (u.þ.b. 4-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) engin áhrif á stuðla fyrir mökun, frjósemi eða sæði.

Hjá kvenkyns rottum sáust lækkaðir stuðlar fyrir mökun og frjósemi við stærsta prófaða skammt, 9 mg/kg/dag (u.þ.b. 9-föld útsetning fyrir menn byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) og tengdist það almennum eituráhrifum. Engin slík áhrif komu fram við 6 mg/kg/dag skammt við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (No Observed Adverse Effects Level, NOAEL) (u.þ.b. 4-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Í rannsóknum á frjósemi og þroska fósturvísa á fyrstu stigum og þroska fósturvísa og fósturs sást aukning á snemmbúinni fósturvisnun hjá rottum við skammta ≥ 6 mg/kg/dag. Engin slík áhrif komu fram við NOAEL skammtinn 3 mg/kg/dag (u.þ.b. 3-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn).

Kynþroska kvenkyns apar sem fengu nerandómílast í 39 vikur sýndu stök tilvik lengingar á tíðahring við skammtana 10 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag (u.þ.b. 3- eða 10-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Hjá öpum varð tíðahringurinn ekki fyrir áhrifum við 3 mg/kg/dag (jafngildir útsetningu hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Engar breytingar á tímgunarhring sáust hjá rottum.

Þroski fósturvísis og fósturs

Eftir gjöf geislamerks nerandómílasts hjá ungafullum rottum greindist geislavirkni í fylgju, blóði og vefjum fósturvísis og fósturs, sem bendir til þess að lyfið hafi borist yfir fylgjuþröskuldinn.

Rannsóknir á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kanínum sýndu engin vansköpunarvaldandi áhrif, engar breytingar á beinagrind og engar eiturverkanir á fóstur upp að stærstu prófuðu skömmtum sem voru 9 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag, sem jafngildir 7- og 4-faldri útsetningu hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, talið upp í sömu röð. Hjá rottum sáust fósturvísis- og fósturlát eftir hreiðrun sem tengdust aukningu á snemmbúinni fósturvisnun við skammtinn 6 mg/kg/dag (5-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) sem gefinn var frá meðgöngudegi 6 til 17. Hjá rottum og kanínum sáust engin fósturvísis- og fósturlát við NOAEL-skammtana 3 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag (u.þ.b. 3- og 4-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, talið upp í sömu röð).

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum til að ákvarða skammtabil, leiddi 6 mg/kg/dag skammtur sem gefinn var móður (u.þ.b. 5- til 6-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) frá meðgöngudegi 6 til mjólkurgjafardags 6 til minni þyngdar unga. Í lykirlannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu olli nerandómílast, sem gefið var ungafullum kvenkyns rottum frá meðgöngudegi 6 til mjólkurgjafardags 20, engum aukaverkunum eða eiturverkunum á móður eða á þroska, hegðun eða æxlunargetu F1 kynslóðarinnar (afkvæma) upp að stærsta prófaða skammti sem var 3 mg/kg/dag (u.þ.b. 2-föld útsetning hjá mönnum byggt á flatarmáli undir ferli við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Í þessari rannsókn var nerandómílast til staðar í plasma rottuunga á mjólkurskeiði.

Í rannsókn á seytingu mjólkur með stökum skammti hjá mjólkandi rottum sem fengu geislamerkt nerandómílast til inntöku sást svipuð þéttni heildargeislavirkni í mjólk og plasma hjá mjólkandi kvendýrum, þar sem hámarksþéttni geislavirkni sást einni klukkustund eftir skammtagjöf en hafði lækkað verulega 24 klst. eftir skammtagjöf. Þéttni heildargeislavirkni í mjólk dýra spáir ekki endilega fyrir um þéttni virka efnisins í brjóstamjólki.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

9 mg filmuhúðaðar töflur

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Kroskarmellósanatríum
Magnesíumsterat
Hýprómellósi 2910
Talkúm
Mannitól
Makrógól 8000
Gult járnoxíð (E172)

18 mg filmuhúðaðar töflur

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Kroskarmellósanatríum
Magnesíumsterat
Hýprómellósi 2910
Talkúm
Mannitól
Makrógól 8000
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/áli.
Pakkningastærðir með 10 × 1, 30 × 1 eða 60 × 1 filmuhúðaðri töflu.

HDPE glas með barnaöryggislöki.
Pakkningastærðir með 60 eða 180 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun [og önnur meðhöndlun]

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur
nerandómílast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 9 mg af nerandómílasti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
10 × 1 filmuhúðuð tafla
30 × 1 filmuhúðuð tafla
60 × 1 filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/004 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2040/005 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jascayd 9 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ ÞYNNA
--

1. HEITI LYFS

Jascayd 9 mg töflur
nerandómílast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKING Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur
nerandómílast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 9 mg af nerandómílasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2040/004 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2040/005 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur
nerandómílast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 18 mg af nerandómílasti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
10 × 1 filmuhúðuð tafla
30 × 1 filmuhúðuð tafla
60 × 1 filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/26/2040/009 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2040/010 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jascayd 18 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ ÞYNNA
--

1. HEITI LYFS

Jascayd 18 mg töflur
nerandómílast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKING Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur
nerandómílast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 18 mg af nerandómílasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2040/009 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2040/010 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jascayd 9 mg filmuhúðaðar töflur

Jascayd 18 mg filmuhúðaðar töflur
nerandómílast

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jascayd og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jascayd
3. Hvernig nota á Jascayd
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jascayd
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jascayd og við hverju það er notað

Jascayd inniheldur virka efnið nerandómílast.

Þetta er lyf sem kallast fosfótvíesterasa 4B-hemill, sem hjálpar til við að stjórna virkni ónæmiskerfisins og draga úr örvefsmýndun.

Jascayd er notað:

- til meðferðar á sjálfvakinni lungnatrefjun (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) hjá fullorðnum;
- til meðferðar á ágengri lungnatrefjun (progressive pulmonary fibrosis, PPF) hjá fullorðnum.

Sjálfvakin lungnatrefjun og ágeng lungnatrefjun eru lungnasjúkdómar þar sem vefurinn í lungunum þykknar, stífnar og myndar ör með tímanum. Örvefsmýndunin veldur því að erfiðara verður að flytja súrefni frá lungunum út í blóðrásina og erfitt verður að anda djúpt. Jascayd hjálpar til við að draga úr frekari örvefsmýndun og stífleika í lungum og gerir öndunina þar með auðveldari.

2. Áður en byrjað er að nota Jascayd

Ekki má nota Jascayd

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nerandómílasti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Jascayd er notað:

- ef þú notar nintedaníb eða pirfenídón vegna þess að það getur aukið hættuna á tilteknum aukaverkunum;
- ef þú ert með vandamál í maga eða meltingarvegi;
- ef þú ert með eða hefur verið með vandamál í maga eða meltingarvegi við notkun nintedaníbs eða pirfenídóns;
- ef þú átt við geðheilsuvandamál að stríða.

Leitið ráða hjá læknum á meðan Jascayd er notað:

- ef þú færð niðurgang, ógleði eða missir matarlystina;
- ef þú léttist án þess að ætla þér það.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Jascayd

Jascayd getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun Jascayd.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils sem og náttúrulyf.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur pirfenídón (annað lyf við sjálfvakinni lungnatrefjun) vegna þess að það getur dregið úr virkni Jascayd.

Að auki skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum, vegna þess að þau geta dregið úr virkni Jascayd:

- karbamasepín: lyf til að meðhöndla flogaveiki og tiltekna taugaverki;
- jóhannesarjurt: náttúrulyf notað við vægu þunglyndi, einkennum tíðahvarfa og tilteknum geðtengdum kvillum eins og kvíða;
- rífampisín: sýklalyf til að meðhöndla berkla og aðrar bakteríusýkingar;
- fenýtóín: lyf til að meðhöndla flogaveiki;
- bósentan: lyf til að meðhöndla lungnaháþrýsting;
- metamisól: lyf til að lina verki og lækka hita.

Láttu lækinn einnig vita ef þú tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir neðan. Læknirinn gæti minnkað skammtinn af Jascayd ef þú tekur einhver þeirra, vegna þess að þau geta aukið magn Jascayd í blóðinu:

- klaritrómýsín: sýklalyf til að meðhöndla bakteríusýkingar;
- ítrakónasól: lyf til að meðhöndla sveppasýkingar;
- rítónavír: lyf til að meðhöndla COVID-19 og HIV-sýkingar.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þetta lyf getur valdið fósturláti. Þú skalt nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Jascayd stendur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan þú ert á meðferð með lyfinu. Þú og læknirinn munuð ákveða hvort ávinningurinn af því að taka lyfið sé meiri en áhættan fyrir barnið.

Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Jascayd stendur.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að lyfið hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

Jascayd inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Jascayd inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Jascayd

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn segir þér hversu mikið af Jascayd þú átt að taka og hvenær þú átt að taka það.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Jascayd 18 mg tvisvar á dag. Takið töflurnar með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili.

Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn af Jascayd í 9 mg tvisvar á dag, allt eftir því:

- hversu vel þú þolir Jascayd;
- hvaða önnur lyf þú ert að taka.

Taka lyfsins

- Gleypa á töflurnar heilar með vatni.
- Þú getur tekið töfluna með eða án matar.

Ef þú getur ekki gleypst Jascayd töflurnar heilar:

- Fylltu glas með u.þ.b. 100 ml af ókolsýrðu (krana) vatni sem er við stofuhita. Ekki nota neina aðra vökva.
- Settu töfluna ofan í vatnið án þess að mylja hana.
- Hræðu reglulega í vatninu í u.þ.b. 15 til 20 mínútur þangað til taflan hefur brotnað niður í mjög litla bita (hún leysist ekki upp að fullu).
- Drekkstu blönduna af Jascayd og vatni innan tveggja klukkustunda frá blöndun.
- Ef þú drekkur blönduna ekki strax, skaltu hræra aftur í blöndunni áður en þú drekkur hana.
- Fylltu glasið með 100 ml af vatni til viðbótar og drekkstu það. Þetta tryggir að þú hafir tekið allan skammtinn.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Jascayd

Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. **Ekki** taka skammtinn sem gleymdist. **Ekki** taka meira en tvær 18 mg töflur af Jascayd á einum degi.

Ef hætt er að taka Jascayd

Þú skalt halda áfram að taka Jascayd þar til lækinninn gefur þér fyrirmæli um að hætta því. Þú mátt ekki hætta að taka Jascayd án þess að ræða fyrst við lækinninn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækinninn ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Sjálfvakin lungnatrefjun

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst;
- ógleði;
- bakverkur;
- þyngdartap.

Ágeng lungnatrefjun

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst;
- ógleði;
- bakverkur;
- þyngdartap.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jascayd

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun þynnunnar eða glassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagin. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jascayd inniheldur

Jascayd 9 mg töflur

- Virka innihaldsefnið er nerandómílast. Hver tafla inniheldur 9 mg af nerandómílasti.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - laktósaeinhýdrat;
 - örkristallaður sellulósi;
 - hýdroxýprópýlsellulósi;
 - kroskarmellósanatríum;
 - magnesíumsterat;
 - hýprómellósi 2910;
 - talkúm;
 - mannitól;
 - makrógól 8000;
 - gult járnoxíð (E172).

Jascayd 18 mg töflur

- Virka innihaldsefnið er nerandómílast. Hver tafla inniheldur 18 mg af nerandómílasti.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - laktósaeinhýdrat;
 - örkristallaður sellulósi;
 - hýdroxýprópýlsellulósi;
 - kroskarmellósanatríum;
 - magnesíumsterat;
 - hýprómellósi 2910;
 - talkúm;
 - mannitól;
 - makrógól 8000;
 - rautt járnoxíð (E172);
 - svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Jascayd og pakkingastærðir

Jascayd 9 mg filmhúðaðar töflur eru ljósgular, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „F9“ á annarri hliðinni og Boehringer Ingelheim merkið á hinn hliðinni. Töflurnar eru 9,5 mm langar og 4,6 mm breiðar.

Jascayd 18 mg filmhúðaðar töflur eru ljósrauðar, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „F18“ á annarri hliðinni og Boehringer Ingelheim merkið á hinn hliðinni. Töflurnar eru 12 mm langar og 5,9 mm breiðar.

Jascayd töflur fást í:

- Ríf götuðum stakskammtaþynnum úr PVC/áli.
Pakkingastærðirnar eru 10 × 1, 30 × 1 eða 60 × 1 filmhúðuð tafla.
- HDPE glas með barnaöryggisloki.
Pakkingastærðirnar eru með 60 eða 180 filmhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.