

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film
Jascayd 18 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 9 mg di nerandomilast.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 81,1 mg di lattosio (come monoidrato).

Jascayd 18 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 18 mg di nerandomilast.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 162,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, ovale, biconvessa, con impresso "F9" su un lato e il logo Boehringer Ingelheim sull'altro (lunghezza della compressa: 9,5 mm, larghezza della compressa: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosso chiaro, ovale, biconvessa, con impresso "F18" su un lato e il logo Boehringer Ingelheim sull'altro (lunghezza della compressa: 12 mm, larghezza della compressa: 5,9 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jascayd è indicato per il trattamento di pazienti adulti con fibrosi polmonare idiopatica (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF).

Jascayd è indicato per il trattamento di pazienti adulti con fibrosi polmonare progressiva (*progressive pulmonary fibrosis*, PPF).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da medici esperti nella gestione delle patologie per cui Jascayd è approvato.

Posologia

La dose raccomandata è di 18 mg due volte al giorno, somministrati a circa 12 ore di distanza.

In base alla tollerabilità del singolo paziente agli effetti indesiderati di diarrea o calo ponderale (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8) e in base al beneficio atteso dal trattamento con nerandomilast (vedere paragrafo 5.1), la dose può essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (tranne nei pazienti in trattamento concomitante con pirfenidone o con induttori potenti o moderati del citocromo P450 3A (CYP3A), vedere paragrafo 4.5). Quando la reazione avversa si è risolta o è adeguatamente controllata, il trattamento può essere ripreso alla dose raccomandata di 18 mg due volte al giorno.

Uso concomitante con potenti inibitori del CYP3A

In caso di uso concomitante con potenti inibitori del CYP3A, la dose deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con induttori potenti o moderati del CYP3A

In caso di uso concomitante con induttori potenti o moderati del CYP3A, la dose raccomandata è di 18 mg due volte al giorno e non deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con pirfenidone

L'uso concomitante con pirfenidone ha ridotto l'esposizione a nerandomilast di circa il 50% (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che usano pirfenidone, la dose raccomandata è di 18 mg due volte al giorno e non deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno.

Dose dimenticata

In caso di dimenticanza di una dose, la dose successiva deve essere assunta all'orario successivo previsto.

Il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva. Non deve essere superata la dose massima raccomandata di 18 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa ($eGFR \geq 15$ e < 90 mL/min, calcolato con la formula CKD-EPI) (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento di pazienti con malattia renale allo stadio terminale ($eGFR < 15$ mL/min) non è raccomandato. La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di nerandomilast non sono state studiate in questi pazienti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B) (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento di pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) non è raccomandato. La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di nerandomilast non sono state studiate in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Jascayd è per uso orale. Le compresse devono essere assunte intere con dell'acqua.

Jascayd può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione alternativo

Per i pazienti che hanno difficoltà a ingerire una compressa intera, la compressa può essere dispersa in un bicchiere con circa 100 mL di acqua potabile non frizzante a temperatura ambiente. Non devono essere usati altri liquidi. La compressa deve essere immersa nell'acqua senza frantumarla, mescolando regolarmente per circa 15-20 minuti fino a quando non si sarà dispersa in pezzi molto piccoli (le compresse non si dissolvono completamente). La dispersione che ne risulta deve essere assunta entro 2 ore dalla miscelazione. Se la dispersione non viene assunta immediatamente, il paziente deve mescolare nuovamente prima di berla. Il bicchiere deve essere risciacquato con circa 100 mL di acqua e anche questi dovranno essere assunti per assicurare che sia somministrata la dose completa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diarrea, nausea e appetito ridotto

Negli studi clinici, diarrea, nausea e appetito ridotto sono state reazioni avverse segnalate frequentemente (vedere paragrafo 4.8), in particolare nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast in associazione a nintedanib o pirfenidone. Nella maggior parte dei pazienti, queste reazioni avverse sono state di intensità da lieve a moderata. I pazienti devono essere monitorati e le reazioni avverse devono essere gestite con trattamenti sintomatici adeguati, quali idratazione e medicinali antidiarroici o antiemetici, a seconda dei casi. La riduzione della terapia di base con nintedanib o pirfenidone deve essere gestita conformemente alle raccomandazioni contenute nei rispettivi RCP. Si raccomanda cautela nei pazienti debilitati, che già presentano sintomi gastrointestinali o che hanno manifestato in precedenza reazioni avverse gastrointestinali significative con l'uso di nintedanib o pirfenidone. Se i pazienti con diarrea severa o persistente, nausea o appetito ridotto non rispondono al trattamento sintomatico, alla riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) o alla sospensione del trattamento, il trattamento con nerandomilast deve essere interrotto.

Calo ponderale

Il trattamento con nerandomilast è stato associato a perdita di peso dose-dipendente, in particolare con l'uso concomitante di nintedanib. Il peso corporeo deve essere regolarmente monitorato durante la terapia. Nel caso di una perdita di peso inspiegata che diventa progressiva o clinicamente rilevante, il trattamento deve essere rivalutato e devono essere prese in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Nerandomilast deve essere usato con cautela nei pazienti sottopeso o con condizioni nelle quali un'ulteriore perdita di peso potrebbe essere clinicamente indesiderata (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi psichiatrici

I disturbi psichiatrici possono essere una comorbidità comune nei pazienti con IPF e PPF. Eventi psichiatrici, inclusi casi molto rari di idee suicide e comportamento suicida, sono stati segnalati negli studi clinici con nerandomilast in tutti i gruppi di trattamento. È raccomandato il monitoraggio di routine per l'identificazione di eventuali disturbi psichiatrici.

Eccipienti con effetti noti

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base della valutazione *in vitro*, nerandomilast è metabolizzato principalmente dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P- (P-gp).

Effetti di altri medicinali su nerandomilast

Potenti inibitori del CYP3A

Impatto clinico:	Quando una dose singola da 6 mg di nerandomilast è stata somministrata insieme a dosi multiple di itraconazolo (un potente inibitore sia del CYP3A sia della P-gp) in volontari sani, l'esposizione a nerandomilast è aumentata di 2,2 volte in termini di AUC e di 1,3 volte in termini di C_{max} .
Intervento:	In caso di uso concomitante con potenti inibitori del CYP3A, la dose deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).
Esempi:	Claritromicina, itraconazolo, ritonavir

Induttori potenti o moderati del CYP3A

Impatto clinico:	Quando una dose singola da 18 mg di nerandomilast è stata somministrata insieme a dosi multiple di carbamazepina (un potente induttore del CYP3A) in volontari sani, l'esposizione a nerandomilast è diminuita del 51% in termini di AUC e del 31% in termini di C_{max} . Quando una dose singola da 18 mg di nerandomilast è stata somministrata insieme a dosi multiple di bosentan (un induttore moderato del CYP3A) in volontari sani, l'esposizione a nerandomilast è diminuita del 41% in termini di AUC e del 15% in termini di C_{max} .
Intervento:	In caso di uso concomitante con induttori potenti o moderati del CYP3A, la dose raccomandata è di 18 mg due volte al giorno e non deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).
Esempi:	Carbamazepina, erba di San Giovanni, rifampicina, fenitoina, bosentan, metamazolo

Pirfenidone

Impatto clinico:	L'uso concomitante con pirfenidone riduce l'esposizione a nerandomilast di circa il 50%, in base ai valori di $C_{trough,ss}$ osservati nello studio di fase 3 in pazienti con IPF. Sulla base di dati <i>in vitro</i> , pirfenidone può indurre l'attività del CYP3A, determinando una riduzione dell'esposizione a nerandomilast. Quando nerandomilast è stato somministrato insieme a pirfenidone in pazienti con IPF durante questo studio di fase 3, non è stata osservata efficacia con la dose di 9 mg, mentre è stata osservata una riduzione del declino della capacità vitale forzata (CVF) con la dose di 18 mg (vedere paragrafo 5.1).
Intervento:	Nei pazienti che usano pirfenidone, la dose raccomandata è di 18 mg due volte al giorno e non deve essere ridotta a 9 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nintedanib

L'uso concomitante con nintedanib non modifica l'esposizione a nerandomilast in base ai valori di concentrazione di valle allo stato stazionario.

Effetti di nerandomilast su altri medicinali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica dei seguenti principi attivi quando usati in concomitanza con nerandomilast: pirfenidone, nintedanib e midazolam (substrato del CYP3A4) somministrato per via orale. Sulla base dei risultati relativi all'uso concomitante con midazolam, non si prevede che nerandomilast possa ridurre o aumentare l'esposizione sistemica di altri medicinali metabolizzati principalmente attraverso il CYP3A, come i contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione

Sulla base dei risultati di studi sugli animali, nerandomilast può causare perdita della gravidanza (vedere paragrafo "Gravidanza" di seguito e paragrafo 5.3).

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare di iniziare una gravidanza e di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nerandomilast in donne in gravidanza non esistono. Sulla base dei risultati di studi sugli animali, nerandomilast può causare perdita della gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Jascayd. Jascayd non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico se si instaura una gravidanza o se sospettano una gravidanza durante la terapia con Jascayd. Le donne in gravidanza e le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio di perdita del feto.

Allattamento

Non ci sono dati relativi alla presenza di nerandomilast nel latte materno né ai suoi effetti sui lattanti o sulla produzione di latte. Gli studi sui ratti hanno mostrato evidenza dell'escrezione di nerandomilast nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Jascayd.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di nerandomilast sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità in maschi e femmine di ratto a un'esposizione pari a 4 volte quella umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jascayd non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono diarrea e peso diminuito.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le frequenze delle reazioni avverse sulla base dei dati riferiti a un periodo di 52 settimane, provenienti da due studi clinici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studio FIBRONEER-IPF sull'IPF e studio FIBRONEER-ILD sulla PPF), condotti con dosi di nerandomilast da 9 mg o da 18 mg due volte al giorno. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) MedDRA.

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza	
		IPF^b	PPF
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Appetito ridotto	Comune	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea ^a	Molto comune	Molto comune
	Nausea	Comune	Comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Dolore dorsale	Comune	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Peso diminuito ^a	Comune	Comune

^a vedere paragrafo *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

^b Le frequenze sono state calcolate escludendo i pazienti nel gruppo di dose da 9 mg in trattamento concomitante con pirfenidone, poiché questa associazione non è raccomandata a causa di un'interazione farmacologica clinicamente significativa (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.5).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diarrea

Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con nerandomilast, la diarrea è stata di intensità da lieve a moderata e si è manifestata generalmente nei primi 3 mesi di trattamento.

La maggior parte dei casi è stata gestita mediante una terapia sintomatica con medicinali antidiarroici e, laddove pertinente, riducendo la terapia di base con nintedanib o pirfenidone.

La diarrea severa è stata segnalata più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast in associazione a nintedanib.

La frequenza della diarrea dipendeva dalla presenza e dal tipo di trattamento di base (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Frequenze della diarrea per sottogruppi di trattamento di base nell'arco di 52 settimane durante lo studio FIBRONEER-IPF (pazienti con IPF) e lo studio FIBRONEER-ILD (pazienti con PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
Nessun trattamento di base	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Terapia di base con nintedanib	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Terapia di base con pirfenidone	8%	n.p. ^a	23%	n.p. ^b	n.p. ^b	n.p. ^b

^a Non pertinente, poiché 9 mg di nerandomilast due volte al giorno non è una dose raccomandata per i pazienti che ricevono pirfenidone.

^b Non pertinente, poiché pirfenidone non era consentito come trattamento di base nello studio FIBRONEER-ILD.

bid = due volte al giorno

IPF

Nello studio FIBRONEER-IPF, non è stata segnalata diarrea severa nei pazienti che non ricevevano un trattamento di base per l'IPF; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 5% nel gruppo 18 mg, del 2% nel gruppo 9 mg e < 1% nel gruppo placebo; non è stata segnalata nei pazienti in trattamento di base con pirfenidone.

La diarrea è stata la reazione avversa più comune associata all'interruzione del trattamento e si è verificata con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento di base con nintedanib. In assenza di trattamento di base per l'IPF, si sono verificate interruzioni del trattamento nell'1% dei pazienti del gruppo 18 mg, mentre non sono state segnalate interruzioni nel gruppo 9 mg o nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 13% nel gruppo 18 mg, del 2% nel gruppo 9 mg e dell'1% nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con pirfenidone, non sono state segnalate interruzioni del trattamento nel gruppo 18 mg o nel gruppo placebo.

PPF

Nello studio FIBRONEER-ILD, non è stata segnalata diarrea severa nei pazienti che non ricevevano un trattamento di base con nintedanib; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 2% nel gruppo 18 mg, dell'1% nel gruppo 9 mg e < 1% nel gruppo placebo.

La diarrea è stata la reazione avversa più comune associata all'interruzione del trattamento e si è verificata con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento di base con nintedanib. In assenza di trattamento di base con nintedanib, si sono verificate interruzioni del trattamento nell'1% dei pazienti del gruppo 18 mg, mentre non sono state segnalate interruzioni nel gruppo 9 mg o nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 4% nel gruppo 18 mg, del 3% nel gruppo 9 mg e dell'1% nel gruppo placebo.

Calo ponderale

Negli studi clinici, il calo ponderale è iniziato dopo la seconda settimana di trattamento e si è stabilizzato dopo 12 settimane di trattamento.

IPF

Nello studio FIBRONEER-IPF, la variazione media assoluta del peso corporeo alla settimana 52 rispetto al basale è stata di -2,6 kg per i pazienti trattati con nerandomilast 18 mg, -2,4 kg per quelli trattati con nerandomilast 9 mg e -1,8 kg per quelli che ricevevano placebo.

La frequenza del calo ponderale dipendeva dalla presenza e dal tipo di trattamento di base per l'IPF: in assenza di trattamento di base per l'IPF, la frequenza è stata del 7% nel gruppo 18 mg, dell'1% nel gruppo 9 mg e del 6% nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 16% nel gruppo 18 mg, del 13% nel gruppo 9 mg e dell'11% nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con pirfenidone, la frequenza è stata del 5% nel gruppo 18 mg e nel gruppo placebo.

PPF

Nello studio FIBRONEER-ILD, la variazione media assoluta del peso corporeo alla settimana 52 rispetto al basale è stata di -3,2 kg per i pazienti trattati con nerandomilast 18 mg, -2,0 kg per quelli trattati con nerandomilast 9 mg e -2,0 kg per quelli che ricevevano placebo.

La frequenza del calo ponderale dipendeva dalla presenza o dall'assenza del trattamento di base con nintedanib: in assenza di trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata del 10% nel gruppo 18 mg, del 5% nel gruppo 9 mg e del 4% nel gruppo placebo; nei pazienti in trattamento di base con nintedanib, la frequenza è stata dell'11% nel gruppo 18 mg, del 9% nel gruppo 9 mg e dell'8% nel gruppo placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Negli studi clinici, nerandomilast è stato studiato in volontari sani a dosi singole massime di 48 mg senza evidenziare tossicità dose-limitanti. Sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale in pazienti che hanno ricevuto dosi fino a 72 mg/die per un massimo di 17 giorni.

Le reazioni avverse osservate sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza noto di nerandomilast.

Terapia

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per l'insorgenza di segni e sintomi di reazioni avverse e di istituire un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA61

Meccanismo d'azione

Nerandomilast è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4 (PDE4) che esercita un'azione di inibizione preferenziale dell'isoenzima PDE4B rispetto a PDE4A, C e D. Sulla base di dati *in vitro*, presenta una selettività 9 volte superiore rispetto a PDE4D, una selettività 24 volte superiore rispetto a PDE4A e una selettività 870 volte superiore rispetto a PDE4C. Alle dosi raccomandate, si possono prevedere un'inibizione di PDE4B e un'inibizione più debole di PDE4D. PDE4 è responsabile dell'idrolisi e dell'inattivazione dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Nerandomilast esercita effetti sia antifibrotici sia immunomodulanti, poiché l'inibizione preferenziale di PDE4B incrementa i livelli intracellulari di cAMP e riduce l'espressione dei fattori di crescita profibrotici e delle citochine infiammatorie, che sono sovraespressi nella malattia polmonare fibrotica.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

A dosi singole di nerandomilast fino a 48 mg (2,2 volte i valori stimati di esposizione $C_{max,ss}$ alla dose massima raccomandata nell'uomo), non è stato osservato un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (FIBRONEER-IPF) ha valutato l'efficacia e la sicurezza clinica di nerandomilast in pazienti adulti con IPF che ricevevano o meno un trattamento di base con nintedanib o pirfenidone. I pazienti dovevano presentare una capacità vitale forzata (CVF) pari o superiore al 45% del valore previsto e una capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) pari o superiore al 25% del valore normale previsto corretto per l'emoglobina (Hb). 1 177 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere nerandomilast 9 mg due volte al giorno, nerandomilast 18 mg due volte al giorno o placebo due volte al giorno per almeno 52 settimane. La randomizzazione è stata stratificata per la presenza o assenza del trattamento

di base con nintedanib o pirfenidone al basale. L'endpoint primario dello studio era la variazione assoluta della CVF in mL rispetto al basale a 52 settimane rispetto al placebo. Il principale endpoint secondario era il tempo alla prima insorgenza di uno qualsiasi dei componenti dell'endpoint composito: prima esacerbazione acuta dell'IPF, prima ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio. I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 14,6 mesi al momento dell'analisi principale e di 17,0 mesi al momento dell'analisi di fine studio.

La popolazione dello studio era composta per l'83% da uomini e per il 17% da donne, con un'età media di 70 anni (intervallo: da 42 a 90 anni). Il 31% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 75 anni. La popolazione dello studio era composta per il 68% da soggetti bianchi, per il 32% da soggetti asiatici e per lo 0,5% da soggetti neri/afroamericani. Al basale, è stata segnalata ipertensione polmonare nel 3% dei pazienti. Il 78% dei pazienti era in trattamento stabile con nintedanib (46%) o con pirfenidone (32%) e il 22% non seguiva nessuno di questi trattamenti (il 15% dei pazienti era *naïve* al trattamento e l'8% aveva interrotto un precedente trattamento con nintedanib o pirfenidone). Al basale, la CVF media era pari a 2 843 mL e al 78% del valore normale previsto. I pazienti in trattamento di base con nintedanib o pirfenidone presentavano una malattia più avanzata al basale rispetto ai pazienti che non ricevevano un trattamento di base, come indicato da un valore medio della percentuale di CVF prevista inferiore (77% verso 82%), un valore medio della percentuale di DLCO prevista inferiore (50% verso 55%), un tempo medio dalla prima diagnosi più lungo (3,7 anni verso 2,8 anni) e un ricorso più frequente all'ossigenoterapia supplementare (23% verso 16%).

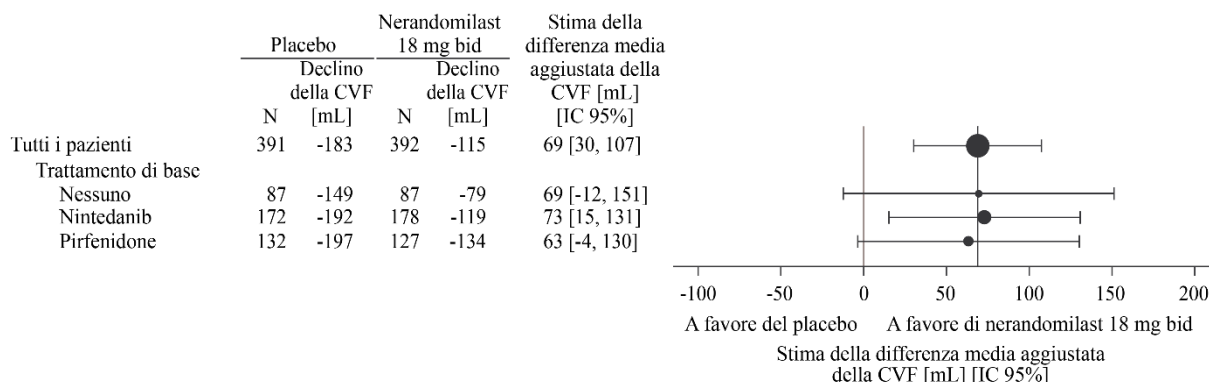
Variazione della CVF rispetto al basale

Complessivamente, l'endpoint primario di variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast è migliorato in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. Il declino medio aggiustato nei pazienti che hanno ricevuto 18 mg o 9 mg di nerandomilast due volte al giorno è stata, rispettivamente, di -115 mL e -139 mL, mentre nel gruppo placebo è stato osservato un declino medio aggiustato di -183 mL. La differenza tra i trattamenti in confronto al gruppo placebo è stata rispettivamente di 69 mL (IC 95%: 30; 107; valore p: 0,0005) e di 45 mL (IC 95%: 6; 83; valore p: 0,0222).

È stata osservata un'interazione farmaco-farmaco nei pazienti che ricevevano pirfenidone come trattamento di base per l'IPF (vedere paragrafo 4.5). Quando trattati con 9 mg di nerandomilast due volte al giorno, in questi pazienti non è stato osservato un effetto del trattamento.

I risultati relativi all'endpoint primario nella popolazione complessiva e per tipo di trattamento di base per l'IPF per le dosi di nerandomilast da 18 mg e 9 mg rispetto al placebo corrispondente sono illustrati rispettivamente nella Figura 1 e nella Figura 2.

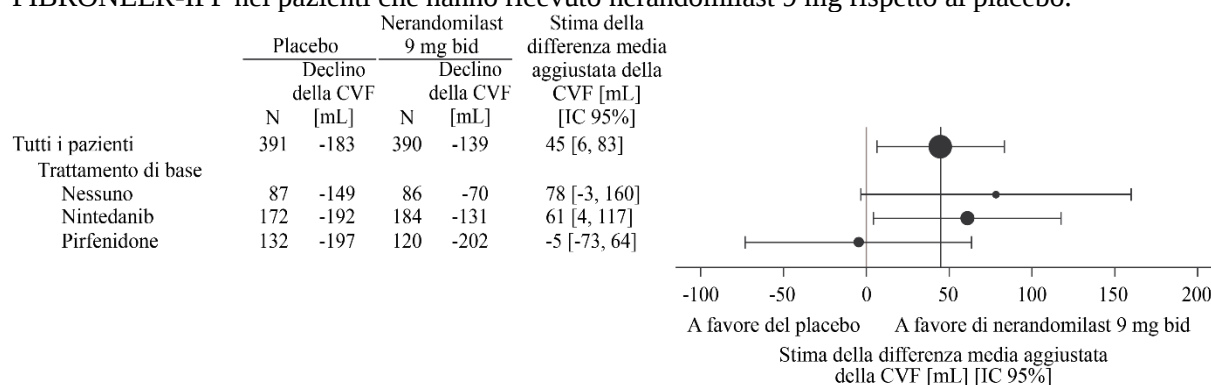
Figura 1. Variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



Ai pazienti deceduti prima della settimana 52 è stato assegnato il valore di variazione rispetto al basale pari al 10° percentile.

bid = due volte al giorno

Figura 2. Variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.

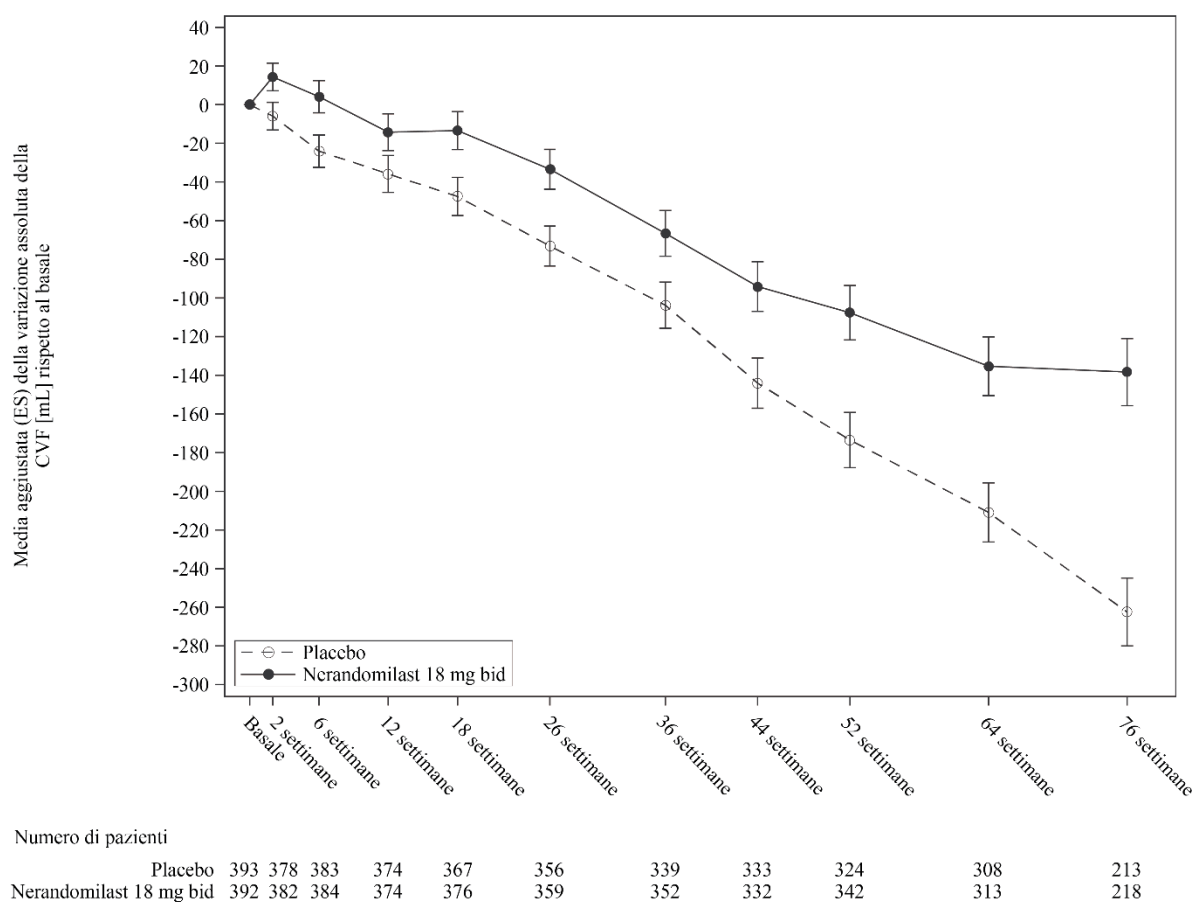


Ai pazienti deceduti prima della settimana 52 è stato assegnato il valore di variazione rispetto al basale pari al 10° percentile.

bid = due volte al giorno

La Figura 3 illustra la variazione della CVF rispetto al basale nel tempo nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg due volte al giorno rispetto al placebo corrispondente. Tracciando la variazione media aggiustata della CVF rispetto al basale nel tempo, le curve hanno iniziato a separarsi alla settimana 2 e hanno continuato a divergere fino alla settimana 52 e oltre. Questo effetto nel tempo è stato osservato sistematicamente nei diversi sottogruppi di trattamento di base per l'IPF.

Figura 3. Variazione della CVF (in mL) rispetto al basale nel tempo nello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



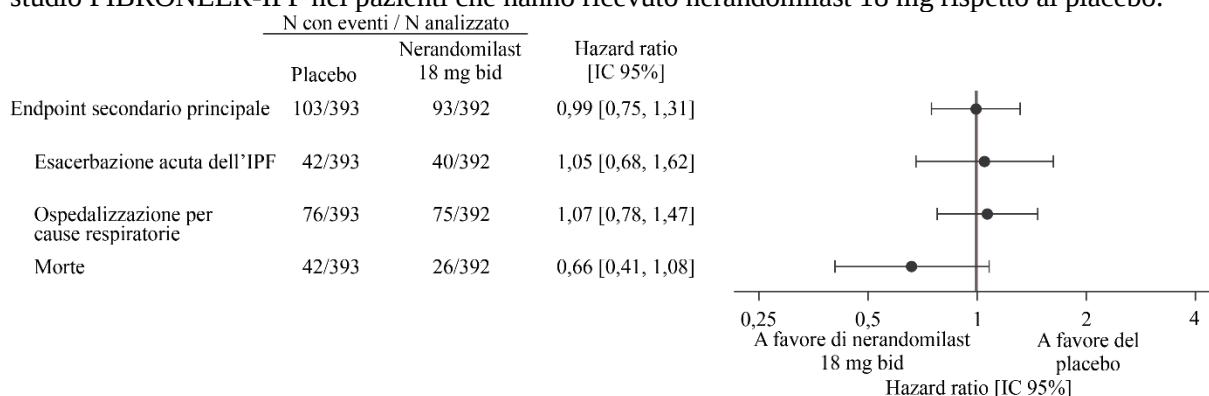
bid = due volte al giorno

Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF, alla prima ospedalizzazione per cause respiratorie o alla morte

Il principale endpoint secondario composito era il tempo al primo evento di esacerbazione acuta dell'IPF, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio. La definizione di esacerbazione acuta dell'IPF era peggioramento acuto o insorgenza di dispnea generalmente di durata inferiore a 1 mese, tomografia computerizzata con nuove opacità a vetro smerigliato bilaterali e/o consolidamento sovrapposto a un quadro di fondo compatibile con IPF e deterioramento non pienamente motivato da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Né le esacerbazioni acute dell'IPF né le ospedalizzazioni per cause respiratorie sono state accertate. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i trattamenti per i gruppi nerandomilast 18 mg o 9 mg rispetto al placebo per quanto riguarda il principale endpoint secondario composito. Al momento dell'analisi principale, eventi relativi all'endpoint secondario principale si sono verificati in 85 pazienti (22%) nel gruppo 18 mg, in 79 pazienti (20%) nel gruppo 9 mg e in 80 pazienti (20%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, l'hazard ratio (HR) per il tempo al primo evento è stato di 1,17 (IC 95%: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) per la dose da 18 mg e di 1,03 (IC 95%: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) per la dose da 9 mg.

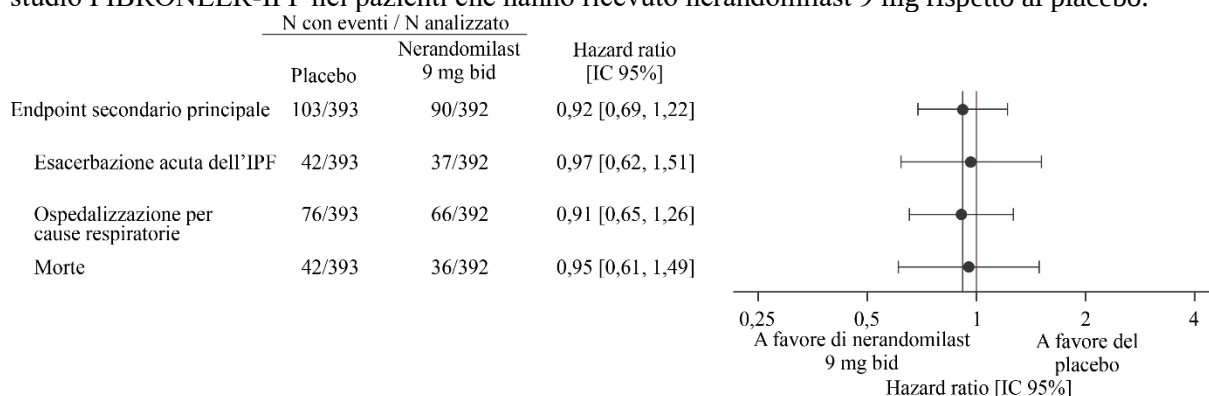
Vedere la Figura 4 e la Figura 5 per i risultati del principale endpoint secondario e dei suoi componenti relativi a nerandomilast 18 mg e 9 mg verso placebo nel corso dello studio FIBRONEER-IPF al momento dell'analisi di fine studio.

Figura 4. Esacerbazione acuta dell'IPF, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

Figura 5. Esacerbazione acuta dell'IPF, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.



Sono illustrati i risultati relativi alla popolazione complessiva trattata con nerandomilast 9 mg due volte al giorno rispetto al placebo corrispondente.

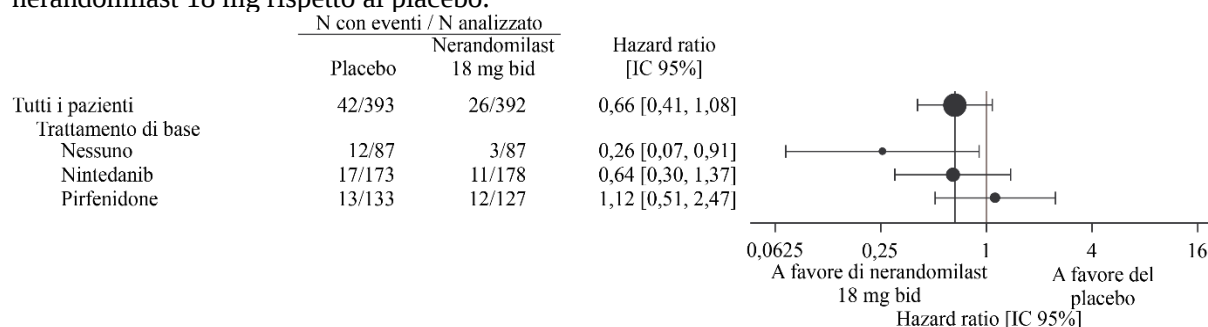
bid = due volte al giorno

Al momento dell'analisi di fine studio, i pazienti deceduti erano 26 (7%) nel gruppo 18 mg, 36 (9%) nel gruppo 9 mg e 42 (11%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, l'hazard ratio per il tempo alla

morte è stato di 0,66 (IC 95%: 0,41; 1,08) per la dose da 18 mg e di 0,95 (IC 95%: 0,61; 1,49) per la dose da 9 mg.

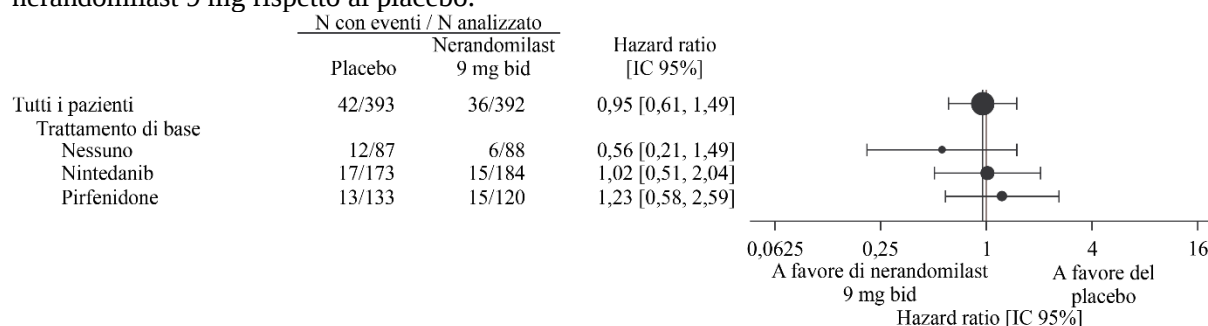
La Figura 6 e la Figura 7 illustrano l'analisi del tempo alla morte nel corso di tutto lo studio (analisi di fine studio) nei gruppi di dose di nerandomilast rispettivamente da 18 mg e da 9 mg, rispetto al placebo corrispondente, per sottogruppi di trattamento di base.

Figura 6. Tempo alla morte nel corso dello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

Figura 7. Tempo alla morte nel corso dello studio FIBRONEER-IPF nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.



Sono illustrati i risultati relativi alla popolazione complessiva trattata con nerandomilast 9 mg due volte al giorno rispetto al placebo corrispondente.

bid = due volte al giorno

Fibrosi polmonare progressiva (PPF)

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (FIBRONEER-ILD) ha valutato l'efficacia e la sicurezza clinica di nerandomilast in pazienti adulti con PPF. Sono stati selezionati pazienti con PPF che presentavano fibrosi rilevante (più del 10% di caratteristiche fibrotiche) alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high resolution computed tomography*, HRCT) e segni clinici di progressione (definita come declino della capacità vitale forzata (CVF) pari o superiore al 10%, declino della CVF pari o superiore al 5% e inferiore al 10% con peggioramento dei sintomi respiratori o del quadro radiologico oppure con peggioramento dei sintomi respiratori e peggioramento del quadro radiologico, il tutto nei 24 mesi precedenti lo screening). I pazienti dovevano presentare una CVF pari o superiore al 45% del valore previsto e una capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) pari o superiore al 25% del valore normale previsto corretto per l'emoglobina (Hb). I pazienti eleggibili potevano essere o meno in trattamento di base stabile con nintedanib. 1 178 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere nerandomilast 9 mg due volte al giorno, nerandomilast 18 mg due volte al giorno o placebo due volte al giorno per almeno 52 settimane. La randomizzazione è stata stratificata per la presenza o assenza del trattamento di base con nintedanib e in base al pattern osservato alla HRCT (pattern fibrotico di polmonite interstiziale usuale (UIP) o UIP-simile verso altri pattern fibrotici), mediante revisione centrale.

L'endpoint primario dello studio era la variazione assoluta della CVF in mL rispetto al basale a 52 settimane rispetto al placebo. Il principale endpoint secondario era il tempo alla prima insorgenza

di uno qualsiasi degli eventi dell'endpoint composito di prima esacerbazione acuta della malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD), prima ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio. I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 15,4 mesi al momento dell'analisi principale e di 17,2 mesi al momento dell'analisi di fine studio.

La popolazione dello studio era composta per il 56% da uomini e per il 44% da donne, con un'età media di 66 anni (intervallo: da 26 a 88 anni). Il 20% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 75 anni. La popolazione dello studio era composta per il 58% da soggetti bianchi, per il 39% da soggetti asiatici e per l'1% da soggetti neri o afroamericani. Al basale, era segnalata ipertensione polmonare nel 5% dei pazienti.

Il 44% dei pazienti era in trattamento stabile con nintedanib e il 56% non era in trattamento con nintedanib (il 44% dei pazienti era *naïve* al trattamento e il 12% aveva interrotto un precedente trattamento con nintedanib). Alla HRCT al basale, il 71% dei pazienti presentava pattern fibrotico di UIP o UIP-simile e il 29% dei pazienti presentava altri pattern fibrotici. Le diagnosi cliniche delle ILD sottostanti erano ILD autoimmuni (28%), polmonite da ipersensibilità (20%), polmonite interstiziale idiopatica non classificabile (20%), polmonite interstiziale idiopatica aspecifica (19%) e altre ILD (14%). Al basale, la CVF media era pari a 2 353 mL e al 70% del valore normale previsto. I pazienti in trattamento di base con nintedanib presentavano una malattia più avanzata al basale rispetto ai pazienti che non ricevevano un trattamento di base, come indicato da un valore medio della percentuale di CVF prevista lievemente inferiore (69% verso 71%), un valore medio della percentuale di DLCO prevista inferiore (45% verso 52%), un tempo medio dalla prima diagnosi di ILD lievemente più lungo (4,4 anni verso 4,0 anni) e un ricorso più frequente all'ossigenoterapia supplementare (38% verso 19%).

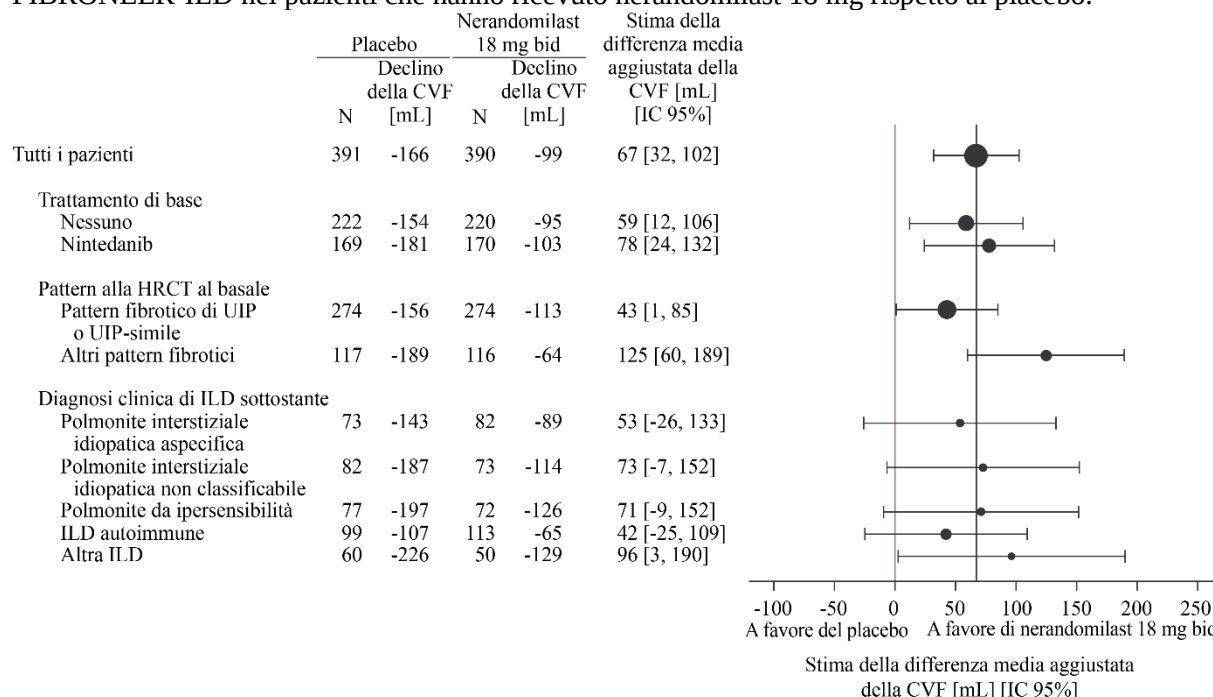
Variazione della CVF rispetto al basale

Complessivamente, l'endpoint primario di variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast è migliorato in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo.

Il declino medio aggiustato nei pazienti che hanno ricevuto 18 mg o 9 mg di nerandomilast due volte al giorno è stata, rispettivamente, di -99 mL e -85 mL, mentre nel gruppo placebo è stato osservato un declino medio aggiustato di -166 mL. La differenza tra i trattamenti in confronto al gruppo placebo è stata rispettivamente di 67 mL (IC 95%: 32; 102; valore p: 0,0002) e di 81 mL (IC 95%: 46; 116; valore p: < 0,0001).

L'analisi primaria è risultata coerente tra i diversi sottogruppi prespecificati per presenza o assenza del trattamento di base con nintedanib, pattern HRCT e diagnosi clinica delle ILD sottostanti. Vedere Figura 8 e Figura 9.

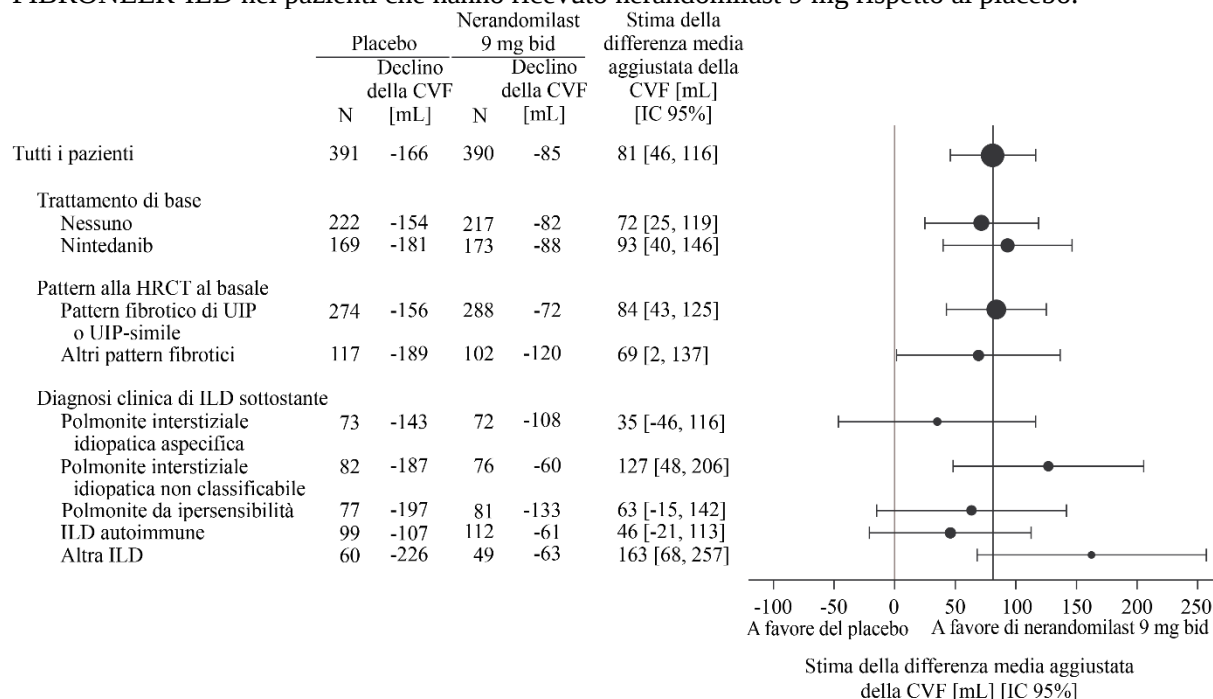
Figura 8. Variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



Ai pazienti deceduti prima della settimana 52 è stato assegnato il valore di variazione rispetto al basale pari al 10° percentile.

bid = due volte al giorno

Figura 9. Variazione assoluta della CVF (in mL) rispetto al basale a 52 settimane nello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.



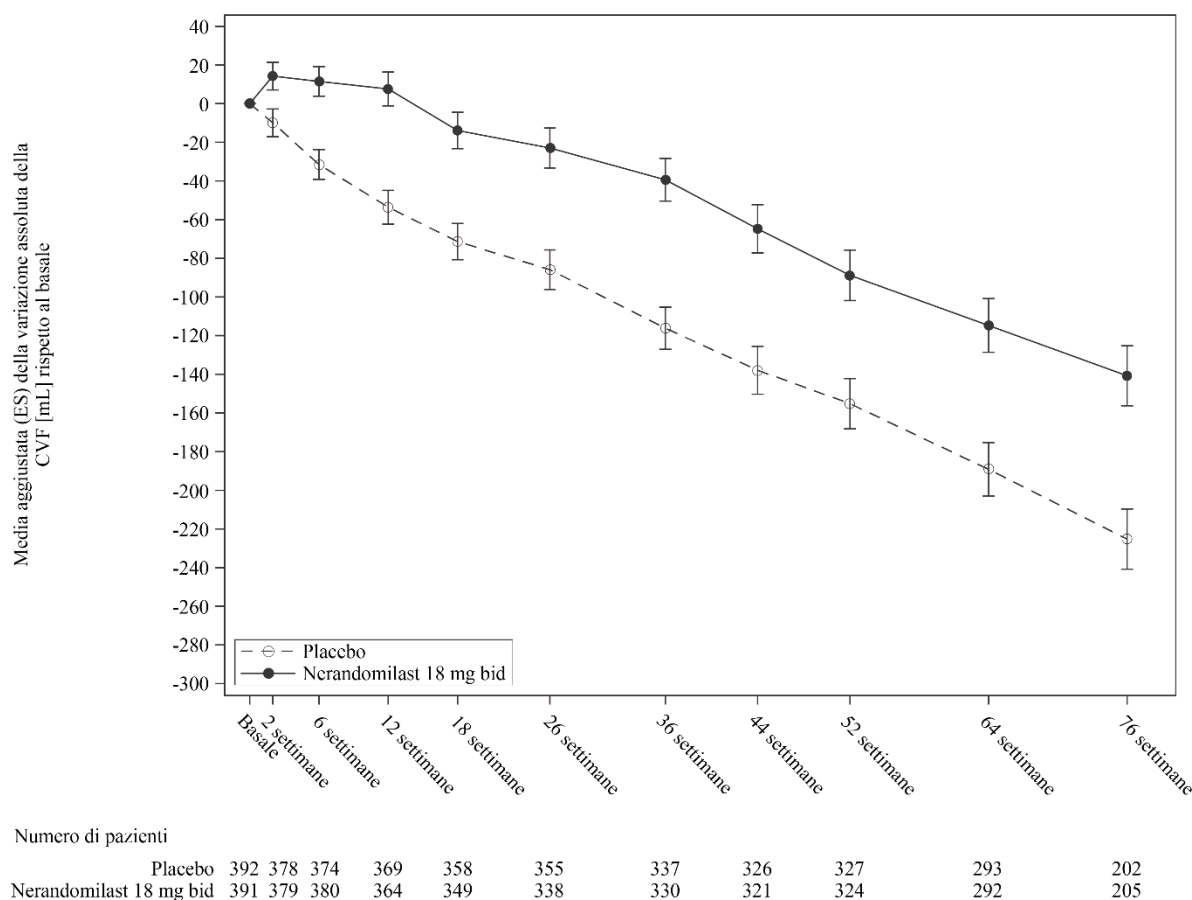
Ai pazienti deceduti prima della settimana 52 è stato assegnato il valore di variazione rispetto al basale pari al 10° percentile.

bid = due volte al giorno

La Figura 10 illustra la variazione della CVF rispetto al basale nel tempo nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg due volte al giorno rispetto al placebo corrispondente. Tracciando la variazione media aggiustata della CVF rispetto al basale nel tempo, le curve hanno iniziato a separarsi

alla settimana 2 e il distacco si è mantenuto fino alla settimana 52 e oltre. Questo effetto nel tempo è stato osservato in maniera sistematica, indipendentemente dal trattamento di base per l'IPF.

Figura 10. Variazione della CVF (in mL) rispetto al basale nel tempo nello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

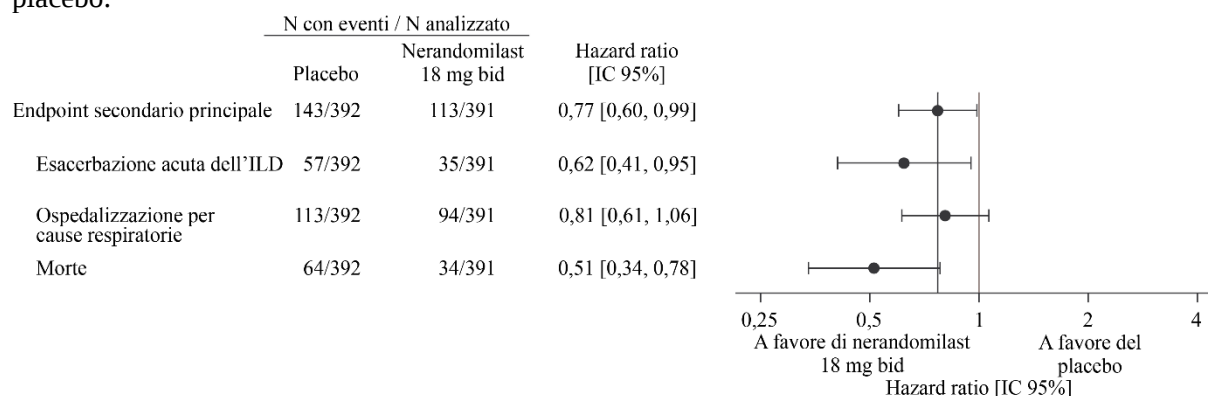
Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD, alla prima ospedalizzazione per cause respiratorie o alla morte

Il principale endpoint secondario composito era il tempo al primo evento di esacerbazione acuta dell'ILD, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio. La definizione di esacerbazione acuta dell'ILD era peggioramento acuto o insorgenza di dispnea (generalmente di durata inferiore a 1 mese), tomografia computerizzata con nuove opacità a vetro smerigliato bilaterali e/o consolidamento sovrapposto a un quadro di fondo compatibile con ILD fibrosante e deterioramento non pienamente motivato da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Né le esacerbazioni acute dell'ILD né le ospedalizzazioni per cause respiratorie sono state accertate.

Il rischio per il principale endpoint secondario è stato numericamente inferiore per entrambi i gruppi di dose di nerandomilast rispetto al placebo. Al momento dell'analisi principale, eventi relativi all'endpoint secondario principale si sono verificati in 95 pazienti (24%) nel gruppo 18 mg, in 110 pazienti (28%) nel gruppo 9 mg e in 122 pazienti (31%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, l'hazard ratio per il tempo al primo evento è stato di 0,77 (IC 95%: 0,59; 1,01; valore p: 0,0602) per la dose da 18 mg e di 0,88 (IC 95%: 0,68; 1,14; valore p: 0,3398) per la dose da 9 mg.

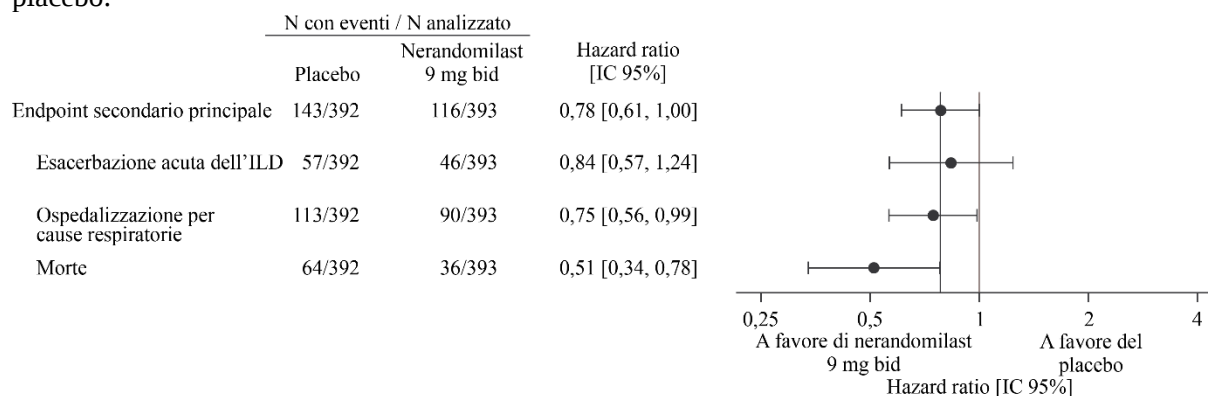
Vedere la Figura 11 e la Figura 12 per i risultati del principale endpoint secondario e dei suoi componenti relativi a nerandomilast 18 mg e 9 mg verso placebo nel corso dello studio FIBRONEER-ILD all'analisi di fine studio.

Figura 11. Esacerbazione acuta dell'ILD, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

Figura 12. Esacerbazione acuta dell'ILD, ospedalizzazione per cause respiratorie o morte nel corso dello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.



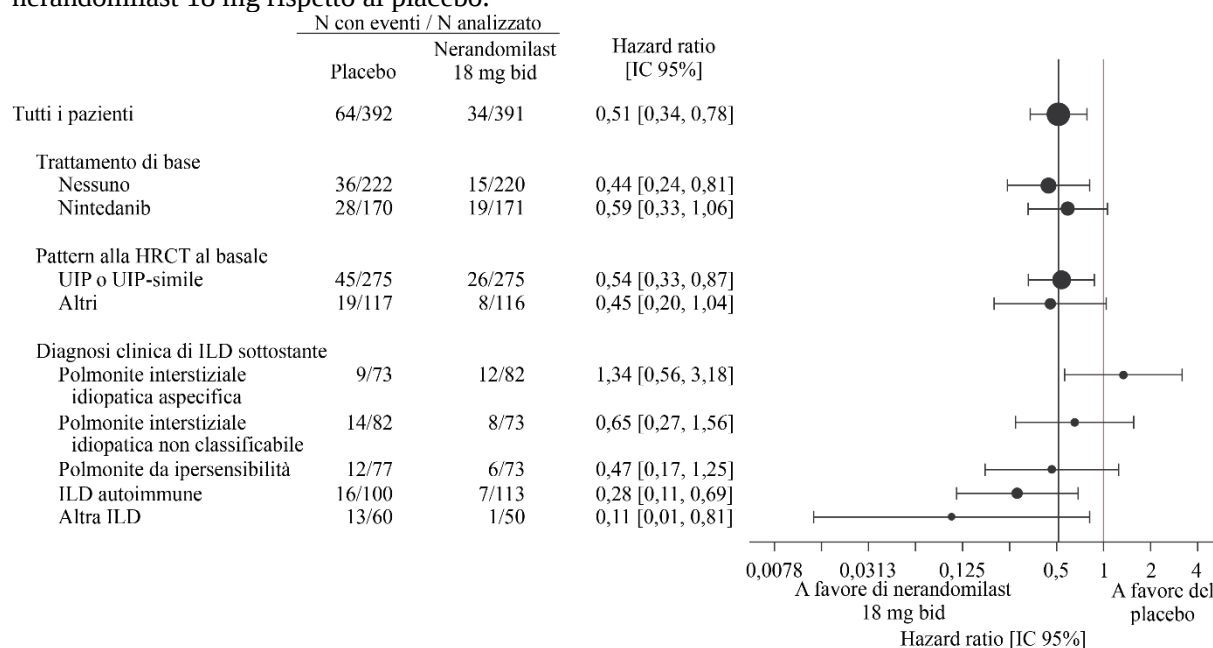
bid = due volte al giorno

I risultati relativi al principale endpoint secondario sono stati generalmente coerenti indipendentemente dal trattamento di base con nintedanib o dal pattern HRCT.

Al momento dell'analisi di fine studio, i pazienti deceduti erano 34 (9%) nel gruppo 18 mg, 36 (9%) nel gruppo 9 mg e 64 (16%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, l'hazard ratio per il tempo alla morte è stato di 0,51 (IC 95%: 0,34; 0,78) per la dose da 18 mg e di 0,51 (IC 95%: 0,34; 0,78) per la dose da 9 mg.

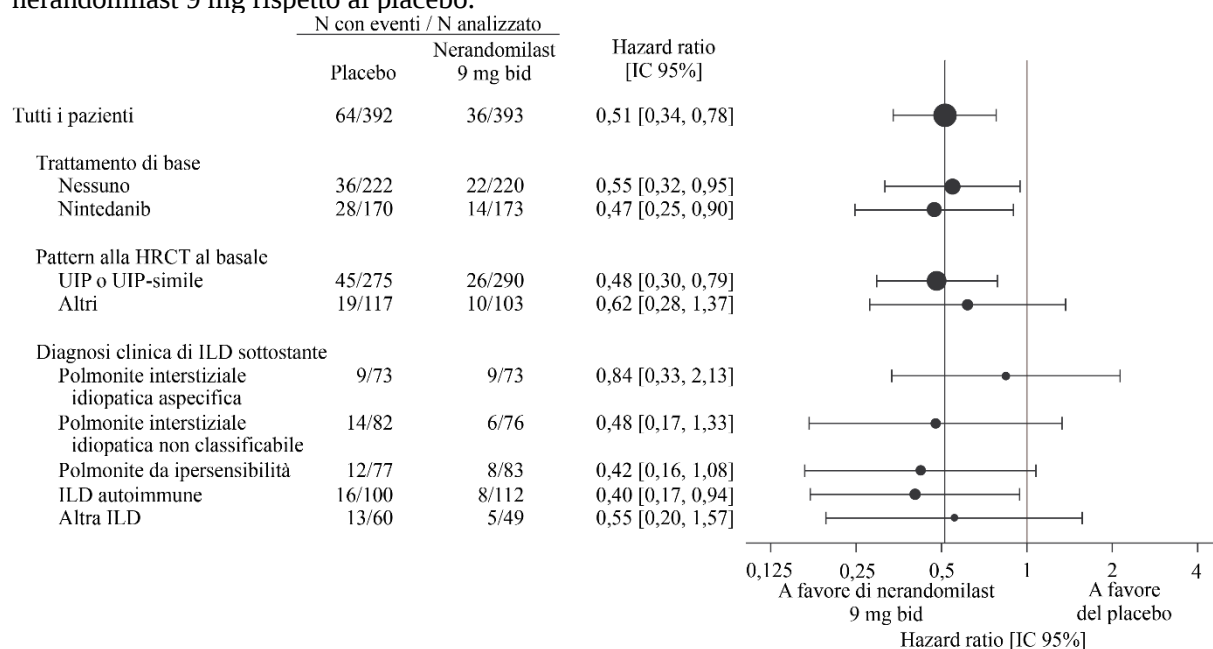
La Figura 13 e la Figura 14 illustrano l'analisi del tempo alla morte nel corso di tutto lo studio (analisi di fine studio) nei gruppi di dose di nerandomilast rispettivamente da 18 mg e da 9 mg, rispetto al placebo corrispondente, per sottogruppi di trattamento di base, pattern HRCT e diagnosi clinica delle ILD sottostanti.

Figura 13. Tempo alla morte nel corso dello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 18 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

Figura 14. Tempo alla morte nel corso dello studio FIBRONEER-ILD nei pazienti che hanno ricevuto nerandomilast 9 mg rispetto al placebo.



bid = due volte al giorno

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jascayd in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia interstiziale polmonare fibrosante (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di nerandomilast è stata caratterizzata in volontari sani, in pazienti con IPF e in pazienti con PPF. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di nerandomilast tra queste popolazioni.

Assorbimento

Nerandomilast ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) a un tempo mediano (T_{max}) di 1,00-1,25 ore (intervallo: 0,5-4 ore) dopo la somministrazione orale di dosi da 9 mg e 18 mg. La biodisponibilità orale assoluta di nerandomilast era del 73% (IC 90%: 67-79%).

La somministrazione di 18 mg di nerandomilast con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie non ha causato variazioni clinicamente significative nell'esposizione a nerandomilast (aumento dell'AUC di circa il 15% circa e diminuzione della C_{max} di circa il 14%).

Distribuzione

Dopo una singola somministrazione endovenosa di nerandomilast, la media geometrica del volume di distribuzione V_{ss} era di circa 94 L (gCV 32,0%). *In vitro*, nerandomilast si è dimostrato un substrato della proteina di trasporto P-gp, ma non di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT2.

In vitro, nerandomilast ha mostrato un legame alle proteine plasmatiche umane indipendente dalla concentrazione e pari al 77%.

In volontari sani, nerandomilast è distribuito prevalentemente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,6-0,8.

Biotrasformazione

Nerandomilast è metabolizzato principalmente mediante ossidazione da parte del CYP3A e glucuronidazione da parte di diversi enzimi uridina-5'-difosfo-glucuronosiltransferasi.

Dopo una singola somministrazione orale, nerandomilast rappresentava il principale componente in circolo, responsabile di circa il 50% della radioattività in circolo.

Dopo somministrazioni orali multiple di 12 mg di nerandomilast due volte al giorno, il metabolita bi-ossidativo BI 764333/M480(4) è stato l'unico metabolita principale identificato nel plasma allo stato stazionario. Questo metabolita farmacologicamente inattivo rappresentava il 12% del materiale plasmatico totale allo stato stazionario, che comprende il composto di origine e tutti i suoi metaboliti.

Nerandomilast presenta un atomo chirale di zolfo e Jascayd contiene prevalentemente nerandomilast chiralmente puro (enantiomero R). In seguito a somministrazione orale di nerandomilast, si verifica un'inversione chirale da enantiomero R a enantiomero S tramite via metabolica. L'enantiomero S, farmacologicamente inattivo, è stato identificato come metabolita minore (3% della radioattività totale in circolo) di nerandomilast. L'enantiomero R, farmacologicamente attivo, rimane il principale enantiomero in circolo.

Eliminazione

In seguito a dosi orali multiple da 18 mg di nerandomilast due volte al giorno, l'emivita terminale è risultata di circa 10-17 ore e la media geometrica della clearance plasmatica apparente allo stato stazionario è stata di 274 mL/min, con una variabilità interindividuale (gCV%) del 23,6%. Dopo somministrazione orale di una singola dose da 18 mg di nerandomilast radiomarcato, circa il 95% della dose è stato recuperato entro 9 giorni dalla somministrazione, il 58% nelle feci (per il 13% immodificato) e il 36% nelle urine (per il 12% immodificato).

Linearità/Non linearità

Nerandomilast ha evidenziato una farmacocinetica proporzionale alla dose dopo somministrazione orale sia di dosi singole (da 0,06 a 48 mg) sia di dosi multiple (da 1 a 18 mg due volte al giorno). Dopo somministrazione orale di 18 mg di nerandomilast due volte al giorno, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 4 giorni, con un tasso di accumulo fino a 1,38 sulla base dell'AUC e della C_{max} .

Farmacocinetica in specifiche popolazioni

Età, genere, etnia, compromissione renale o epatica

Non sono state osservate differenze clinicamente significative della farmacocinetica di nerandomilast in base all'età (18-90 anni), al genere, all'appartenenza etnica (soggetti ispanici/latini o non ispanici/latini), alla presenza di compromissione renale lieve, moderata e severa ($eGFR \geq 15$ e < 90 mL/min calcolata con la formula CKD-EPI) o di compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B). I soggetti con malattia renale allo stadio terminale e quelli con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

Etnia

Rispetto ai pazienti bianchi, quelli asiatici presentano valori di concentrazione minima di nerandomilast fino al 47% più elevati. Questo effetto non è ritenuto clinicamente rilevante.

Peso corporeo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato una maggiore esposizione a nerandomilast nei pazienti di peso corporeo inferiore e una minore esposizione nei pazienti di peso corporeo superiore. L'impatto del peso corporeo sulle concentrazioni plasmatiche di nerandomilast non è ritenuto clinicamente rilevante.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Gli aumenti dei valori di concentrazione di valle allo stato stazionario di nerandomilast sono stati associati a una migliore efficacia nei pazienti con IPF e PPF, come indicato da una riduzione inferiore della capacità vitale forzata (CVF) assoluta rispetto al basale nell'arco di 52 settimane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e cancerogenicità. Non vi è evidenza di potenziale fototossico.

Sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti, nei maialini nani e nelle scimmie. Il riscontro principale nei ratti e nei maialini nani è stata la vasculopatia (infiammazione, emorragia e necrosi dei vasi sanguigni). Nelle scimmie, non sono stati osservati effetti avversi di tipo vascolare in seguito alla somministrazione di dosi fino a 30 mg/kg/die [10 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD) (vedere paragrafo 4.2)]. Gli effetti avversi di tipo vascolare osservati nei ratti e nei maialini nani hanno interessato diversi tessuti (mesentere e tratto GI nei ratti, cuore e polmone nei maialini nani). In studi a lungo termine, non sono state osservate alterazioni vascolari avverse nei ratti alla dose di 2 mg/kg/die e sono state osservate alterazioni vascolari in un maialino nano alla dose di 3 mg/kg/die (entrambe equivalenti all'esposizione nell'uomo, in base all'AUC alla MRHD). Il margine di esposizione nelle scimmie, la specie ritenuta la più attinente all'essere umano, suggerisce che i primati siano meno sensibili agli effetti vascolari rispetto ad altre specie.

In studi di tossicologia condotti nelle scimmie a livelli di esposizione oltre 10 volte superiori all'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD, sono stati osservati emesi ed effetti cardiaci (degenerazione o necrosi focale non accompagnate da alterazioni vascolari).

Tossicità nella riproduzione e nello sviluppo

Fertilità e fasi iniziali dello sviluppo embrionale

In uno studio sulla fertilità in maschi di ratto, la somministrazione di nerandomilast alla dose di 6 mg/kg/die (circa 4 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD) non ha evidenziato effetti sull'accoppiamento, sulla fertilità o sui parametri spermatici.

In femmine di ratto, sono stati osservati effetti sull'accoppiamento e sulla fertilità, correlati a una tossicità generale, alla dose più alta studiata di 9 mg/kg/die (circa 9 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD). Tali effetti non sono stati osservati al livello di dose senza effetti avversi osservati (*No Observed Adverse Effects Level*, NOAEL) di 6 mg/kg/die (circa 4 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD). Negli studi sulla fertilità, sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale e sullo sviluppo embrionofetale, è stato osservato un aumento dei riassorbimenti precoci nei ratti a dosi ≥ 6 mg/kg/die. Tali effetti non sono stati osservati al livello di dose NOAEL di 3 mg/kg/die (circa 3 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD).

In seguito a somministrazione di nerandomilast per 39 settimane in femmine di scimmia sessualmente mature, è stato osservato occasionalmente il prolungamento del ciclo mestruale a livelli di dose di 10 mg/kg/die e 30 mg/kg/die (circa 3 o 10 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD). Non sono stati evidenziati effetti sul ciclo mestruale alla dose di 3 mg/kg/die (equivalente all'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD). Nei ratti non sono state osservate alterazioni del ciclo estrale.

Sviluppo embrionofetale

In seguito alla somministrazione di nerandomilast radiomarcato in femmine di ratto gravide, è stata rilevata radioattività nella placenta, nel sangue e nei tessuti embrionofetali, il che indica un attraversamento della barriera placentare.

Studi sullo sviluppo embrionofetale nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato teratogenicità, alterazioni scheletriche e fetotossicità fino ai livelli di dose più alti studiati di 9 mg/kg/die e 15 mg/kg/die, equivalenti rispettivamente a 7 e 4 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD. Nei ratti, è stata osservata letalità embrionofetale dovuta a perdita post-impianto a causa di un aumento del riassorbimento precoce alla dose di 6 mg/kg/die (5 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD), somministrata dal 6° al 17° giorno di gestazione. Nei ratti e nei conigli, non è stata osservata letalità embrionofetale alla dose NOAEL di 3 mg/kg/die e 15 mg/kg/die (rispettivamente circa 3 e 4 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD).

Sviluppo pre- e post-natale

In uno studio di ricerca della dose sullo sviluppo pre- e post-natale condotto nei ratti, la somministrazione alle madri di una dose di 6 mg/kg/die (circa 5-6 volte l'esposizione nell'uomo in base alla MRHD) dal 6° giorno di gestazione al 6° giorno di allattamento ha determinato una riduzione del peso dei cuccioli. Nello studio cardine sullo sviluppo pre- e post-natale, nerandomilast somministrato a femmine di ratto gravide dal 6° giorno di gestazione al 20° giorno di allattamento non ha avuto effetti avversi in termini di esiti o tossicità nelle madri, né sullo sviluppo, sul comportamento e sulle prestazioni riproduttive della generazione F1 (prole) fino alla dose massima testata di 3 mg/kg/die (circa 2 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC alla MRHD). In questo studio, nerandomilast era presente nel plasma dei cuccioli di ratto durante il periodo dell'allattamento. In uno studio a dose singola sulla secrezione nel latte di femmine di ratto in allattamento alle quali era stato somministrato nerandomilast radiomarcato per via orale, sono state osservate concentrazioni simili di radioattività totale nel latte e nel plasma delle femmine in allattamento; le concentrazioni massime di radioattività sono state osservate 1 ora dopo la somministrazione e si sono ridotte significativamente entro 24 ore dalla somministrazione. La concentrazione di radioattività totale nel latte animale non è necessariamente un predittore della concentrazione del principio attivo nel latte materno umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film da 9 mg

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ipromellosa 2910
Talco
Mannitolo
Macrogol 8000
Ferro ossido giallo (E172)

Compresse rivestite con film da 18 mg

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ipromellosa 2910
Talco
Mannitolo
Macrogol 8000
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio.
Confezioni da 10 × 1, 30 × 1 o 60 × 1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino.
Confezioni da 60 o 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento [e la manipolazione]

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film
nerandomilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 9 mg di nerandomilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
10 × 1 compresse rivestite con film
30 × 1 compresse rivestite con film
60 × 1 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2040/001 10 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/002 30 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/003 60 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/004 60 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/005 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jascayd 9 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER DIVISIBILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Jascayd 9 mg compresse
nerandomilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film
nerandomilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 9 mg di nerandomilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2040/004 60 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/005 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jascayd 18 mg compresse rivestite con film
nerandomilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 18 mg di nerandomilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film
10 × 1 compresse rivestite con film
30 × 1 compresse rivestite con film
60 × 1 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2040/006 10 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/007 30 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/008 60 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/009 60 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/010 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jascayd 18 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DIVISIBILE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jascayd 18 mg compresse
nerandomilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jascayd 18 mg compresse rivestite con film
nerandomilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 18 mg di nerandomilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2040/009 60 compresse rivestite con film
EU/1/26/2040/010 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jascayd 9 mg compresse rivestite con film
Jascayd 18 mg compresse rivestite con film
nerandomilast

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jascayd e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jascayd
3. Come prendere Jascayd
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jascayd
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jascayd e a cosa serve

Jascayd contiene il principio attivo nerandomilast.

È un medicinale chiamato inibitore della fosfodiesterasi 4B che aiuta a regolare l'attività del sistema immunitario e a ridurre la comparsa di cicatrici nei tessuti.

Jascayd viene utilizzato:

- per trattare la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) negli adulti;
- per trattare la fibrosi polmonare progressiva (PPF) negli adulti.

L'IPF e la PPF sono malattie dei polmoni in cui, con il passare del tempo, il tessuto dei polmoni diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Le cicatrici rendono difficile il passaggio dell'ossigeno dai polmoni al sangue, rendendo difficile la respirazione profonda. Jascayd contribuisce a ridurre l'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni, rendendo così più facile la respirazione.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jascayd

Non prenda Jascayd

- se è allergico a nerandomilast o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Jascayd:

- se sta assumendo nintedanib o pirfenidone, perché questo può aumentare il rischio di alcuni effetti indesiderati;
- se ha problemi allo stomaco o all'intestino;
- se ha, o ha avuto in passato, problemi allo stomaco o all'intestino durante l'assunzione di nintedanib o pirfenidone;
- se ha problemi di salute mentale.

Si rivolga al medico durante il trattamento con Jascayd:

- se manifesta diarrea, una sensazione di stare male (nausea) o se perde l'appetito;
- se perde peso senza volerlo.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti, perché non è noto se il medicinale sia sicuro ed efficace in questa popolazione.

Altri medicinali e Jascayd

Jascayd può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali e altri medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Jascayd.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione o quelli a base di erbe.

Questo è particolarmente importante se sta assumendo pirfenidone (un altro medicinale per il trattamento dell'IPF), in quanto può ridurre l'efficacia di Jascayd.

Inoltre, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché possono ridurre l'efficacia di Jascayd:

- carbamazepina: un medicinale per trattare l'epilessia e alcuni tipi di dolore ai nervi;
- erba di San Giovanni: un medicinale a base di erbe utilizzato per alleviare la depressione lieve, i sintomi della menopausa e alcuni disturbi dell'umore come l'ansia;
- rifampicina: un antibiotico per trattare la tubercolosi e altre infezioni batteriche;
- fenitoina: un medicinale per trattare l'epilessia;
- bosentan: un medicinale per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare;
- metamazolo: un medicinale per alleviare il dolore e ridurre la febbre.

Informi il medico anche se assume uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito. In tal caso, il medico può decidere di ridurre la dose di Jascayd, perché questi medicinali possono aumentare i livelli di Jascayd nel sangue:

- claritromicina: un antibiotico per trattare le infezioni batteriche;
- itraconazolo: un medicinale per trattare le infezioni da funghi;
- ritonavir: un medicinale per trattare le infezioni da COVID-19 e da HIV.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale può causare la perdita della gravidanza (aborto spontaneo). Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Jascayd. Se inizia una gravidanza durante il

trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà con lei se il beneficio del trattamento sia maggiore del rischio per il bambino.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Non deve allattare durante il trattamento con Jascayd.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Jascayd contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Jascayd contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Jascayd

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico le comunicherà quanto Jascayd prendere e con quale frequenza.

La dose raccomandata è di 1 compressa di Jascayd 18 mg due volte al giorno. Prenda le compresse a circa 12 ore di distanza.

Il medico può decidere di ridurre la dose di Jascayd a 9 mg due volte al giorno, in base:

- a quanto riesce a tollerare Jascayd;
- agli altri medicinali che sta assumendo.

Come prendere il medicinale

- Ingerisca la compressa intera con dell'acqua.
- Può prendere la compressa con o senza cibo.

Se non è in grado di ingerire le compresse di Jascayd intere:

- Riempia un bicchiere con circa 100 mL di acqua non frizzante (naturale) a temperatura ambiente. Non utilizzi nessun altro liquido.
- Immerga la compressa nell'acqua senza frantumarla.
- Mescoli regolarmente per circa 15-20 minuti fino a quando la compressa si sarà rotta in pezzi molto piccoli (non si dissolverà completamente).
- Beva la miscela di Jascayd e acqua entro 2 ore dalla preparazione.
- Se non beve subito la miscela, dovrà mescolarla nuovamente prima di berla.
- Riempia il bicchiere con altri 100 mL di acqua, che dovrà bere per essere certo di aver assunto la dose completa.

Se prende più Jascayd di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Jascayd

Se dimentica una dose, prenda la dose successiva all'orario previsto. **Non** prenda la dose dimenticata. **Non** prenda più di 2 compresse da 18 mg di Jascayd in 1 giorno.

Se interrompe il trattamento con Jascayd

Deve continuare il trattamento con Jascayd fino a quando il medico non le dirà di interromperlo. Non interrompa il trattamento con Jascayd senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga al medico se manifesta qualsiasi effetto indesiderato.

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- appetito ridotto;
- sensazione di stare male (nausea);
- dolore alla schiena;
- perdita di peso.

Fibrosi polmonare progressiva (PPF)

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- appetito ridotto;
- sensazione di stare male (nausea);
- dolore alla schiena;
- perdita di peso.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jascayd

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jascayd

Jascayd 9 mg compresse

- Il principio attivo è nerandomilast. Ogni compressa contiene 9 mg di nerandomilast.
- Gli altri componenti sono:
 - lattosio monoidrato;
 - cellulosa microcristallina;
 - idrossipropilcellulosa;
 - croscarmellosa sodica;
 - magnesio stearato;
 - ipromellosa 2910;
 - talco;
 - mannitolo;
 - macrogol 8000;
 - ferro ossido giallo (E172).

Jascayd 18 mg compresse

- Il principio attivo è nerandomilast. Ogni compressa contiene 18 mg di nerandomilast.
- Gli altri componenti sono:
 - lattosio monoidrato;
 - cellulosa microcristallina;
 - idrossipropilcellulosa;
 - croscarmellosa sodica;
 - magnesio stearato;
 - ipromellosa 2910;
 - talco;
 - mannitolo;
 - macrogol 8000;
 - ferro ossido rosso (E172);
 - ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Jascayd e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Jascayd 9 mg sono di colore giallo chiaro, ovali e biconvesse. Hanno impresso "F9" su un lato e il logo Boehringer Ingelheim sull'altro. Le compresse hanno una lunghezza di 9,5 mm e una larghezza di 4,6 mm.

Le compresse rivestite con film di Jascayd 18 mg sono di colore rosso chiaro, ovali e biconvesse. Hanno impresso “F18” su un lato e il logo Boehringer Ingelheim sull’altro. Le compresse hanno una lunghezza di 12 mm e una larghezza di 5,9 mm.

Jascayd compresse è disponibile in:

- Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio.
Le confezioni sono da 10 × 1, 30 × 1 o 60 × 1 compresse rivestite con film.
- Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino.
Le confezioni sono da 60 o 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizácia 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.