

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės
Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 9 mg nerandomilasto (*nerandomilastum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 81,1 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 18 mg nerandomilasto (*nerandomilastum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 162,2 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltona, ovali, abipusiai išgaubta plėvele dengta tabletė, ant kurios vienos pusės įspausta „F9“, o ant kitos – *Boehringer Ingelheim* logotipas (tabletės ilgis: 9,5 mm, tabletės plotis: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudona, ovali, abipusiai išgaubta plėvele dengta tabletė, ant kurios vienos pusės įspausta „F18“, o ant kitos – *Boehringer Ingelheim* logotipas (tabletės ilgis: 12 mm, tabletės plotis: 5,9 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jascayd skirtas suaugusių pacientų idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui.

Jascayd skirtas suaugusių pacientų progresuojančios plaučių fibrozės (PPF) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojai, turintys ligų, kurioms gydyti patvirtintas Jascayd, suvaldymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 18 mg du kartus per parą, vartojama maždaug 12 valandų intervalais.

Atsižvelgiant į individualų paciento toleravimą nepageidaujamam poveikiui, tokiam kaip viduriavimas arba svorio mažėjimas (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyrių), bei remiantis laukiama gydymo nerandomilastu nauda (žr. 5.1 skyrių), dozę galima sumažinti iki 9 mg du kartus per parą (išskyrus pacientams, kartu vartojantiems pirfenidono arba stiprių ar vidutinio stiprumo citochromo P450 3A (CYP3A) induktorių; žr. 4.5 skyrių). Kai nepageidaujama reakcija praeina arba tinkamai kontroliuojama, gydymą galima tęsti rekomenduojama 18 mg du kartus per parą doze.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, dozę reikia sumažinti iki 9 mg du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais

Vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, rekomenduojama dozė yra 18 mg du kartus per parą ir jos mažinti iki 9 mg du kartus per parą negalima (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su pirfenidonu

Vartojant kartu su pirfenidonu, nerandomilasto ekspozicija sumažėjo maždaug 50 % (žr. 4.5 skyrių). Pirfenidoną vartojantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 18 mg du kartus per parą ir jos mažinti iki 9 mg du kartus per parą negalima.

Praleista dozė

Praleidus dozę, kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku pagal planą.

Papildomos dozės pacientams vartoti negalima. Negalima viršyti rekomenduojamos didžiausios 18 mg du kartus per parą dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi silpnai, vidutiniškai arba sunkiai (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG), nustatytas pagal lėtinės inkstų ligos epidemiologinio bendradarbiavimo lygtį [angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*], yra nuo ≥ 15 iki < 90 ml/min.), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min.), gydyti nerekomenduojama. Nerandomilasto farmakokinetikos, saugumo ir veiksmingumo tyrimų su šiais pacientais neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi silpnai (A klasė pagal *Child-Pugh* skalę) arba vidutiniškai (B klasė pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal *Child-Pugh* skalę), gydyti nerekomenduojama. Nerandomilasto farmakokinetikos, saugumo ir veiksmingumo tyrimų su šiais pacientais neatlikta.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams dar neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Jascayd skirtas vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant vandeniu.

Jascayd galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

Alternatyvus vartojimo metodas

Pacientams, kuriems sunku nuryti visą tabletę, ją galima disperguoti stiklinėje su maždaug 100 ml negazuoto, kambario temperatūros geriamojo vandens. Kitų skysčių vartoti negalima. Tabletę reikia įmesti į vandenį nesutrintą ir reguliariai maišyti maždaug 15-20 min., kol ji suirs į labai smulkias daleles (visiškai tabletės neištirpsta). Gautą dispersiją reikia išgerti per 2 valandas po sumaišymo. Jeigu dispersija negerinama iškart, prieš gerdami ją pacientai turi vėl sumaišyti. Stiklinę reikia praskalauti su maždaug 100 ml vandens ir ją taip pat išgerti, kad būtų suvartota visa dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viduriavimas, pykinimas ir sumažėjęs apetitas

Klinikinių tyrimų metu viduriavimas, pykinimas ir sumažėjęs apetitas buvo dažnai registruojamos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, nerandomilastą vartojantiems kartu su nintedanibu arba pirfenidonu. Daugumai pacientų šios nepageidaujamos reakcijos buvo silpno arba vidutinio intensyvumo. Pacientus reikia stebėti ir nepageidaujamas reakcijas suvaldyti taikant tinkamą simptominių gydymą, pvz., užtikrinant hidrataciją ir atitinkamai skiriant viduriavimą ar vėmimą slopinančių vaistinių preparatų. Gretutinio gydymo nintedanibu arba pirfenidonu dozės mažinimas turi būti atliekamas vadovaujantis atitinkamo vaistinio preparato charakteristikų santraukos (PCS) rekomendacijomis. Reikia imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, kurie yra nusilpę, kuriems pasireiškia virškinimo trakto sutrikimo simptomų arba anksčiau patyrė reikšmingų virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų, vartodami nintedanibą arba pirfenidoną. Jeigu pacientai, kuriems pasireiškia sunkus arba nuolatinis viduriavimas, pykinimas arba apetito sumažėjimas, nereaguoja į simptominių gydymą, dozės sumažinimą (žr. 4.2 skyrių) arba gydymo sustabdymą, gydymą nerandomilastu reikia nutraukti.

Sumažėjusi kūno masė

Gydymas nerandomilastu susijęs su nuo dozės priklausomu kūno masės sumažėjimu, ypač vartojant kartu su nintedanibu. Gydymo metu reikia reguliariai stebėti kūno masę. Jeigu nepaaiškinamas kūno masės mažėjimas stiprėja arba tampa kliniškai reikšmingas, reikia iš naujo įvertinti gydymą ir

apsvarstyti galimybę sumažinti dozę arba nutraukti gydymą. Nerandomilastą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių kūno masė per maža arba kuriems dėl sveikatos būklės tolesnis kūno masės mažėjimas nepageidautinas (žr. 4.8 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Pacientams, sergantiems IPF ir PPF, dažnai kartu gali pasireikšti psichikos sutrikimų. Nerandomilasto klinikinių tyrimų metu visose gydymo grupėse registruota psichikos sutrikimų, įskaitant labai retus minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejus. Rekomenduojama reguliariai stebėti dėl psichikos sutrikimų.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* vertinimu, nerandomilastas daugiausia metabolizuojamas CYP3A ir yra P-glikoproteino (P-gp) substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis nerandomilastui

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Klinikinis poveikis	Sveikiems savanoriams suvartojus vienkartinę 6 mg nerandomilasto dozę kartu su kartotinėmis itrakonazolo (stipraus dvigubo poveikio CYP3A ir P-gp inhibitoriaus) dozėmis, nerandomilasto ekspozicija pagal AUC padidėjo 2,2 karto, o pagal C_{max} – 1,3 karto.
Koregavimas	Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, dozę reikia sumažinti iki 9 mg du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).
Pavyzdžiai	Klaritromicinas, itrakonazolas, ritonaviras

Stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai

Klinikinis poveikis	Sveikiems savanoriams suvartojus vienkartinę 18 mg nerandomilasto dozę kartu su kartotinėmis karbamazepino (stipraus CYP3A induktoriaus) dozėmis, nerandomilasto ekspozicija pagal AUC sumažėjo 51 %, o pagal C_{max} – 31 %. Sveikiems savanoriams suvartojus vienkartinę 18 mg nerandomilasto dozę kartu su kartotinėmis bozentano (vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus) dozėmis, nerandomilasto ekspozicija pagal AUC sumažėjo 41 %, o pagal C_{max} – 15 %.
Koregavimas	Vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, rekomenduojama dozė yra 18 mg du kartus per parą ir jos mažinti iki 9 mg du kartus per parą negalima (žr. 4.2 skyrių).
Pavyzdžiai	Karbamazepinas, jonažolių žolė, rifampicinas, fenitoinas, bozentanas, metamizolas

Pirfenidonas

Klinikinis poveikis	III fazės tyrime vartojant kartu su pirfenidonu, nerandomilasto ekspozicija, atsižvelgiant į $C_{trough,ss}$, IPF sergantiems pacientams sumažėjo maždaug 50 %. Remiantis <i>in vitro</i> duomenimis, pirfenidonas gali sužadinti CYP3A aktyvumą, dėl kurio sumažėja nerandomilasto ekspozicija. Šiame III fazės tyrime nerandomilastą kartu su pirfenidonu vartojant IPF sergantiems pacientams, veiksmingumo vartojant 9 mg dozę nestebėta, bet vartojant 18 mg dozę stebėtas mažesnis forsutos gyvybinės plaučių talpos (angl. <i>Forced vital capacity, FVC</i>) sumažėjimas (žr. 5.1 skyrių).
Koregavimas	Pirfenidoną vartojantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 18 mg du kartus per parą ir jos mažinti iki 9 mg du kartus per parą negalima (žr. 4.2 skyrių).

Nintedanibas

Vartojant kartu su nintedanibu, nerandomilasto ekspozicija susidarius pusiausvyrinėms koncentracijoms, atsižvelgiant į mažiausią koncentraciją prieš kitos dozės vartojimą, nepakito.

Nerandomilasto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų nestebėta nerandomilastą vartojant kartu su šiomis veikliosiomis medžiagomis: pirfenidonu, nintedanibu ir per burną vartojamu midazolamu (CYP3A4 substratu). Atsižvelgiant į vartojimo kartu su midazolamu rezultatus nesitikima, kad nerandomilastas mažintų arba didintų kitų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami CYP3A (pvz., geriamųjų kontraceptikų), sisteminę ekspoziciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, vartojant nerandomilastą gali nutrūkti nėštumas (žr. tolesnį poskyrį „Nėštumas“ ir 5.3 skyrių).

Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo metu vengti pastoti ir naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie nerandomilasto vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, vartojant nerandomilastą gali nutrūkti nėštumas (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingoms moterims reikia patarti Jascayd vartojimo metu vengti pastoti. Jascayd nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių.

Pacientėms reikia patarti informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą, jeigu gydymo Jascayd metu pastojų arba įtaria, kad galbūt pastojų. Nėščias ir vaisingas moteris reikia įspėti apie galimą riziką prarasti vaisių.

Žindymas

Nėra duomenų, ar nerandomilasto išsiskiria į gydytų moterų pieną arba apie jo poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai. Remiantis tyrimų su žiurkėmis duomenimis, nustatyta, kad nerandomilasto išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Jascayd metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie nerandomilasto poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta, kai ekspozicija buvo 4 kartus didesnė nei susidaranti žmonėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jascayd gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas ir sumažėjusi kūno masė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų dažnis, nustatytas remiantis 52 savaitžių duomenimis, gautais iš dviejų atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų, dvigubai koduotų III fazės klinikinių tyrimų (FIBRONEER-IPF su sergančiais IPF ir FIBRONEER-ILD su sergančiais PPF), kurių metu du kartus per parą vartotos 9 mg arba 18 mg nerandomilasto dozės. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija	
		IPF^b	PPF
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Sumažėjęs apetitas	Dažnas	Dažnas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas ^a	Labai dažnas	Labai dažnas
	Pykinimas	Dažnas	Dažnas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nugaros skausmas	Dažnas	Dažnas
<i>Tyrimai</i>	Sumažėjusi kūno masė ^a	Dažnas	Dažnas

^a žr. poskyrį *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas*

^b Dažniai apskaičiuoti neįtraukiant 9 mg dozės grupės pacientų, kartu vartojusių pirfenidoną, duomenis, nes šis derinys nerekomenduojamas dėl kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas

Daugumai nerandomilastu gydytų pacientų viduriavimas buvo silpno arba vidutinio intensyvumo ir paprastai pasireiškė pirmaisiais 3 gydymo mėnesiais.

Daugumą atvejų pavyko suvaldyti taikant simptominių gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo ir, jeigu taikoma, sumažinus gretutinio gydymo nintedanibu arba pirfenidonu dozę.

Sunkus viduriavimas dažniau registruotas pacientams, nerandomilastą vartojusiems deriniu su nintedanibu.

Viduriavimo dažnis priklausė nuo taikyto gretutinio gydymo. (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Viduriavimo dažnis pagal gretutinio gydymo pogrupius per 52 savaites FIBRONEER-IPF (IPF sergantiems pacientams) ir FIBRONEER-ILD tyrimų (PPF sergantiems pacientams) metu.

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebas	Nerandomilastas 9 mg 2×/p.	Nerandomilastas 18 mg 2×/p.	Placebas	Nerandomilastas 9 mg 2×/p.	Nerandomilastas 18 mg 2×/p.
Gretutinis gydymas netaikytas	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Gretutinis gydymas nintedanibu	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Gretutinis gydymas pirfenidonu	8 %	nt ^a	23 %	nt ^b	nt ^b	nt ^b

^a Netaikoma, nes 9 mg 2×/p. nerandomilasto nėra rekomenduojama dozė pirfenidoną vartojantiems pacientams.

^b Netaikoma, nes FIBRONEER-ILD tyrimo metu negalėjo būti taikomas gydymas pirfenidonu. 2×/p. - du kartus per parą

IPF

FIBRONEER-IPF tyrimo metu, pacientams, kuriems nebuvo taikytas gretutinis IPF gydymas, sunkaus viduriavimo atvejų neregistruota; kai taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, tokių atvejų registruota 5 % pacientų 18 mg grupėje, 2 % pacientų 9 mg grupėje ir < 1 % pacientų placebo grupėje; kai taikytas gretutinis gydymas pirfenidonu, tokių atvejų neregistruota.

Viduriavimas buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su gydymo nutraukimu, ir dažniausiai pasireiškė taikant gretutinį gydymą nintedanibu. Gretutinio IPF gydymo netaikant, gydymą nutraukti reikėjo 1 % pacientų 18 mg grupėje, o 9 mg arba placebo grupėse tokių atvejų registruota nebuvo; kai taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, tokių atvejų registruota 13 % pacientų 18 mg grupėje, 2 % pacientų 9 mg grupėje ir 1 % pacientų placebo grupėje; kai taikytas gretutinis gydymas pirfenidonu, 18 mg arba placebo grupėse gydymo nutraukimo atvejų neregistruota.

PPF

FIBRONEER-ILD tyrimo metu, pacientams, kuriems nebuvo taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, sunkaus viduriavimo atvejų neregistruota; kai taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, tokių atvejų registruota 2 % pacientų 18 mg grupėje, 1 % pacientų 9 mg grupėje ir < 1 % pacientų placebo grupėje.

Viduriavimas buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su gydymo nutraukimu, ir dažniausiai pasireiškė taikant gretutinį gydymą nintedanibu. Gretutinio gydymo nintedanibu netaikant, gydymą nutraukti reikėjo 1 % pacientų 18 mg grupėje, o 9 mg arba placebo grupėse tokių atvejų registruota nebuvo; kai taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, tokių atvejų registruota 4 % pacientų 18 mg grupėje, 3 % pacientų 9 mg grupėje ir 1 % pacientų placebo grupėje.

Sumažėjusi kūno masė

Klinikinių tyrimų metu kūno masė ėmė mažėti po antrosios gydymo savaitės ir stabilizavosi po 12 gydymo savaičių.

IPF

FIBRONEER-IPF tyrimo metu vidutinis absoliutus kūno masės pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52-osios savaitės buvo -2,6 kg pacientams, gydytiems 18 mg nerandomilasto; -2,4 kg pacientams, gydytiems 9 mg nerandomilasto, ir -1,8 kg placebo vartojusiems pacientams.

Kūno masės sumažėjimo dažnis priklausė nuo gretutinio IPF gydymo taikymo ir tipo; gretutinio IPF gydymo netaikant: 7 % pacientų 18 mg grupėje, 1 % pacientų 9 mg grupėje ir 6 % pacientų placebo grupėje; taikant gretutinį gydymą nintedanibu: 16 % pacientų 18 mg grupėje, 13 % pacientų 9 mg grupėje ir 11 % pacientų placebo grupėje; taikant gretutinį gydymą pifafenidonu: 5 % pacientų 18 mg ir placebo grupėse.

PPF

FIBRONEER-ILD tyrimo metu vidutinis absoliutus kūno masės pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52-osios savaitės buvo -3,2 kg pacientams, gydytiems 18 mg nerandomilasto; -2 kg pacientams, gydytiems 9 mg nerandomilasto, ir -2 kg placebo vartojusiems pacientams.

Kūno masės sumažėjimo dažnis priklausė nuo gretutinio gydymo nintedanibu taikymo arba netaikymo; gretutinio gydymo nintedanibu netaikant: 10 % pacientų 18 mg grupėje, 5 % pacientų 9 mg grupėje ir 4 % pacientų placebo grupėje; taikant gretutinį gydymą nintedanibu: 11 % pacientų 18 mg grupėje, 9 % pacientų 9 mg grupėje ir 8 % pacientų placebo grupėje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių tyrimų metu su sveikais savanoriais tirtos vienkartinės iki 48 mg nerandomilasto dozės ir dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta. Gauta pranešimų apie netyčinio perdozavimo atvejus pacientams, vartojusiems iki 72 mg per parą iki 17 parų.

Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomas nerandomilasto saugumo savybes.

Gydymas

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių arba simptomų, ir skirti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvieji imunosupresantai; ATC kodas – L04AA61.

Veikimo mechanizmas

Nerandomilastas – tai selektyvus fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius, kuriam būdingas pirmenybinis polinkis slopinti izofermentą FDE4B lyginant su FDE4A, C ir D. Remiantis *in vitro* duomenimis, šiam slopinimui būdingas 9 kartus stipresnis selektyvumas lyginant su FDE4D, 24 kartus stipresnis selektyvumas lyginant su FDE4A ir 870 kartų stipresnis selektyvumas lyginant su FDE4C. Vartojant rekomenduojamomis dozėmis galima tikėtis FDE4B slopinimo ir silpnescio FDE4D slopinimo. FDE4 hidrolizina ir išaktyvina ciklinį adenozinmonofosfatą (cAMF). Nerandomilastui būdingas tiek antifibrozinis, tiek imunitetą moduluojantis poveikis, nes dėl pirmenybinio FDE4B slopinimo išauga viduląstelinė cAMF koncentracija ir sumažėja profibrozinių augimo faktorių bei uždegiminių citokinų, kurių raiška, sergant fibrozine plaučių liga, būna intensyvesnė.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Vartojant vienkartinės iki 48 mg nerandomilasto dozes (kai susidaro 2,2 karto didesnė ekspozicija pagal $C_{\max,ss}$ nei vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms), kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu (FIBRONEER-IPF) vertintas nerandomilasto klinikinis veiksmingumas ir saugumas IPF sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems taikomas arba netaikomas gretutinis gydymas nintedanibu arba pirfenidonu. Pagal reikalavimus, pacientams turėjo būti nustatyta didesnė arba lygi 45 % nuo prognozuojamos vertės forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced vital capacity, FVC*) ir didesnė arba lygi 25 % nuo prognozuojamos normos, koreguotos pagal hemoglobino (Hb), plaučių anglies monoksido difuzinė geba (angl. *Diffusing lung capacity for carbon monoxide, DLCO*). 1 177 pacientai atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1:1, suskirstyti vartoti 9 mg nerandomilasto du kartus per parą, 18 mg nerandomilasto du kartus per parą arba placebo du kartus per parą, gydymą tęsiant ne trumpiau kaip 52 savaites. Atsitiktinių imčių paskirstymas buvo stratifikuotas pagal pradinio vertinimo metu taikytą gydymą nintedanibu arba pirfenidonu, palyginant su pacientais, kuriems šie gydymo būdai nebuvo taikomi. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo absoliutusias *FVC* pokytis ml nuo pradinio vertinimo po 52 savaičių, palyginti su placebo. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo bet kurio iš sudėtinės vertinamosios baigties komponentų (pirmojo ūminio IPF paūmėjimo, pirmosios hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirties) pasireiškimo tyrimo laikotarpiu. Pacientų stebėjimo mediana siekė 14,6 mėn. pagrindinės analizės atlikimo metu ir 17 mėn. atliekant tyrimo pabaigos analizę.

Tyrimo populiaciją sudarė 83 % vyrų ir 17 % moterų, kurių vidutinis amžius buvo 70 metų (intervalas: nuo 42 iki 90 metų). 31 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni. 68 % tyrimo populiacijos sudarė baltaodžiai, 32 % – azijiečiai ir 0,5 % juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Plautinė hipertenzija pradinio vertinimo metu registruota 3 % pacientų. 78 % pacientų taikytas stabilus gydymas nintedanibu (46 %) arba pirfenidonu (32 %), o 22 % nė vienas šių gydymo būdų netaikytas (15 % pacientų gydymas dar nebuvo taikytas, o 8 % gydymas nintedanibu arba pirfenidonu buvo nutrauktas anksčiau). Pradinio vertinimo metu vidutinė *FVC* buvo 2 843 ml, t. y. 78 % nuo prognozuojamos normos. Pacientai, kuriems taikytas gretutinis gydymas nintedanibu arba pirfenidonu, pradinio vertinimo metu sirgo labiau pažengusia liga, palyginti su pacientais, kuriems gretutinis gydymas netaikytas – tai rodė žemesnę vidutinę *FVC* (%) nuo prognozuojamos vertės (77 %, palyginti su 82 %), žemesnę vidutinę *DLCO* (%) nuo prognozuojamos vertės (50 %, palyginti su 55 %), ilgesnis vidutinis laikas nuo pirmosios diagnozės (3,7 metų, palyginti su 2,8 metų) ir dažnesnis papildomo deguonies terapijos skyrimas (23 %, palyginti su 16 %).

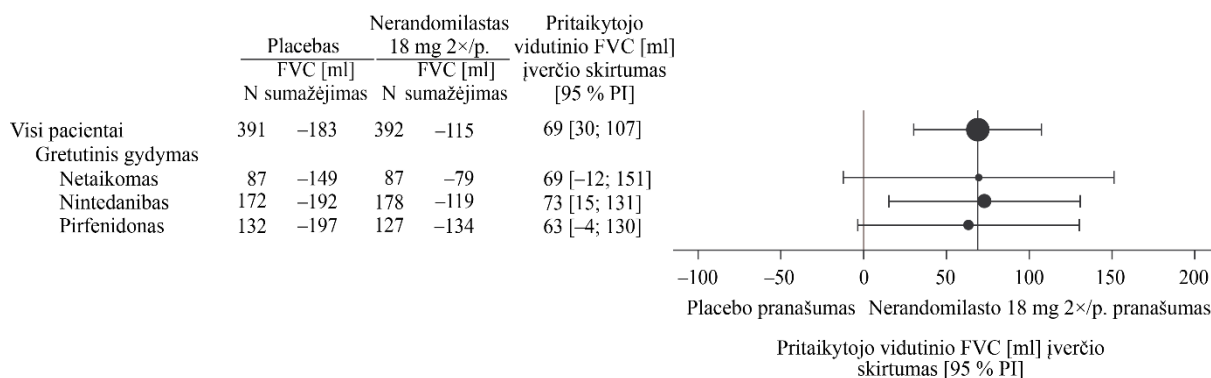
FVC pokytis nuo pradinio vertinimo

Iš esmės, pirminės vertinamosios baigties rodiklis (absoliutusias *FVC* pokytis nuo pradinio vertinimo, išreikštas ml) nerandomilastą vartojantiems pacientams po 52 savaičių buvo statistiškai reikšmingai pagerėjęs, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Pakoreguotas vidutinis sumažėjimas 18 mg arba 9 mg nerandomilasto du kartus per parą vartojusiems pacientams atitinkamai buvo -115 ml ir -139 ml, o placebo grupėje stebėtas -183 ml. Atitinkamas gydymo skirtumas, palyginti su placebo grupe, buvo 69 ml (95 % PI: 30; 107; p vertė: 0,0005) ir 45 ml (95 % PI: 6; 83; p vertė: 0,0222).

Vaistinių preparatų sąveika stebėta pacientams, kuriems taikytas gretutinis IPF gydymas pirfenidonu (žr. 4.5 skyrių). Tokiems pacientams gydymo poveikio stebėta nebuvo, vartojant 9 mg nerandomilasto du kartus per parą.

Pirminės vertinamosios baigties rezultatai bendrojoje populiacijoje ir pagal gretutinį IPF gydymą, atitinkamai vartojant 18 mg ir 9 mg nerandomilasto dozes, palyginti su placebo, pateikti 1 pav. ir 2 pav.

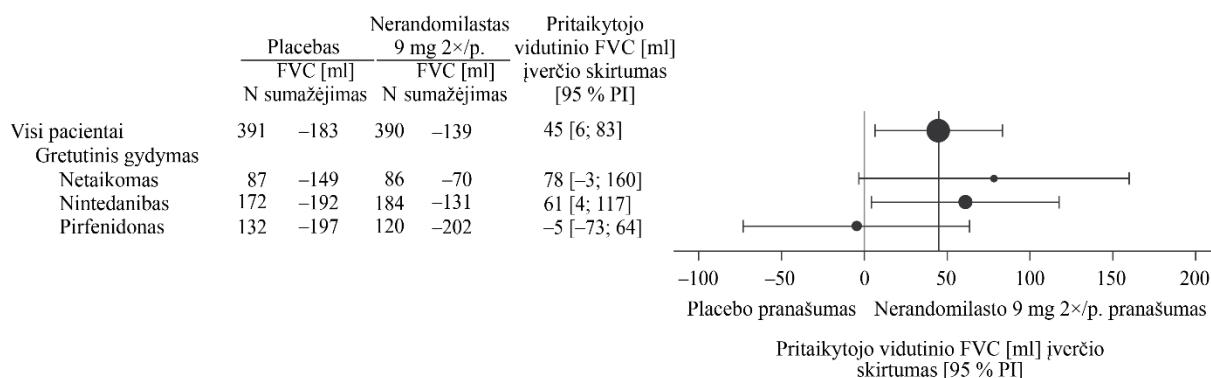
1 pav. Absoliutusias *FVC* (ml) pokytis nuo pradinio vertinimo FIBRONEER-IPF tyrimo metu 18 mg nerandomilasto vartojantiems pacientams, palyginti su placebo, po 52 savaitių.



Prieš 52-ąją savaitę mirusiems pacientams priskirta 10-ojo procentilio pokyčio nuo pradinio vertinimo vertė.

2×/p. - du kartus per parą

2 pav. Absoliutusias *FVC* (ml) pokytis nuo pradinio vertinimo FIBRONEER-IPF tyrimo metu 9 mg nerandomilasto vartojantiems pacientams, palyginti su placebo, po 52 savaitių.

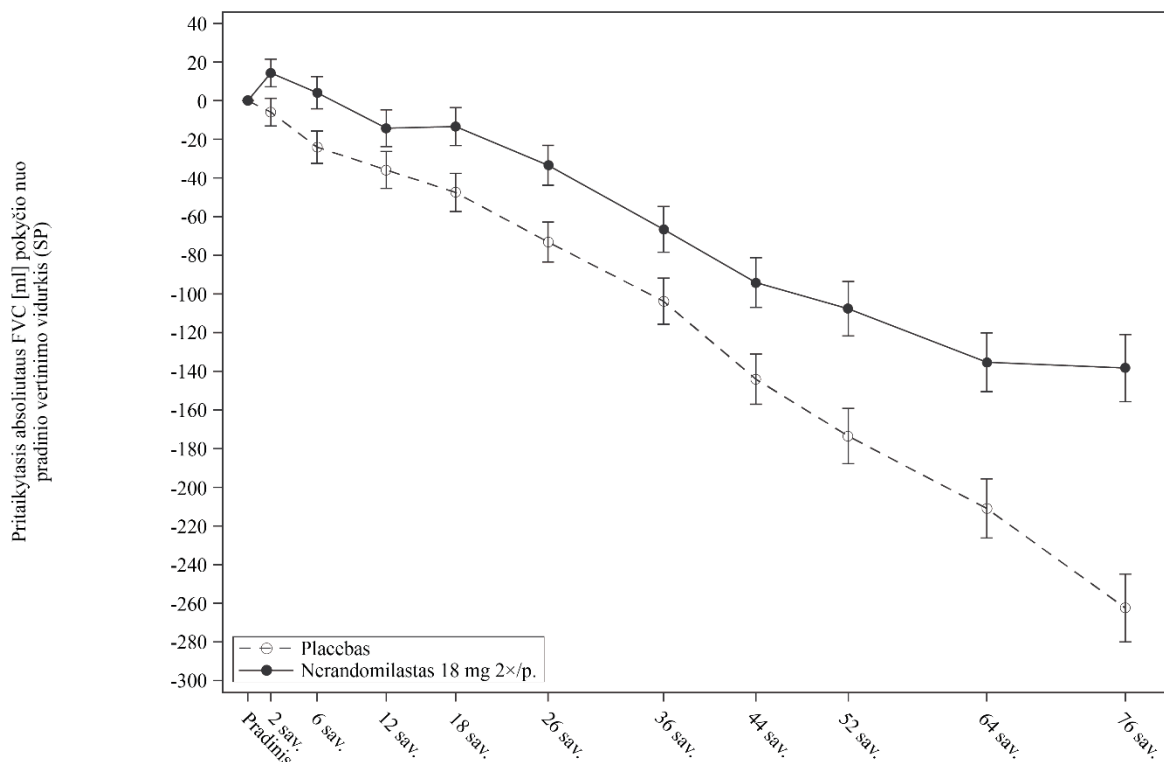


Prieš 52-ąją savaitę mirusiems pacientams priskirta 10-ojo procentilio pokyčio nuo pradinio vertinimo vertė.

2×/p. - du kartus per parą

3 pav. pavaizduotas *FVC* pokytis nuo pradinio vertinimo laikui bėgant pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto du kartus per parą, palyginti su placebo. Vidutinį pritaikytąjį *FVC* pokytį nuo pradinio vertinimo pavaizdavus grafiškai laikui bėgant, kreivės ėmė atsiskirti 2-ąją savaitę ir toliau tolo viena nuo kitos 52-ąją savaitę bei vėliau. Šis poveikis laikui bėgant nuosekliai stebėtas pogrupiuose pagal gretutinį IPF gydymą.

3 pav. FVC (ml) pokytis laikui bėgant FIBRONEER-IPF tyrimo metu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



Pacientų skaičius

Placebas	393	378	383	374	367	356	339	333	324	308	213
Nerandomilastas 18 mg 2x/p.	392	382	384	374	376	359	352	332	342	313	218

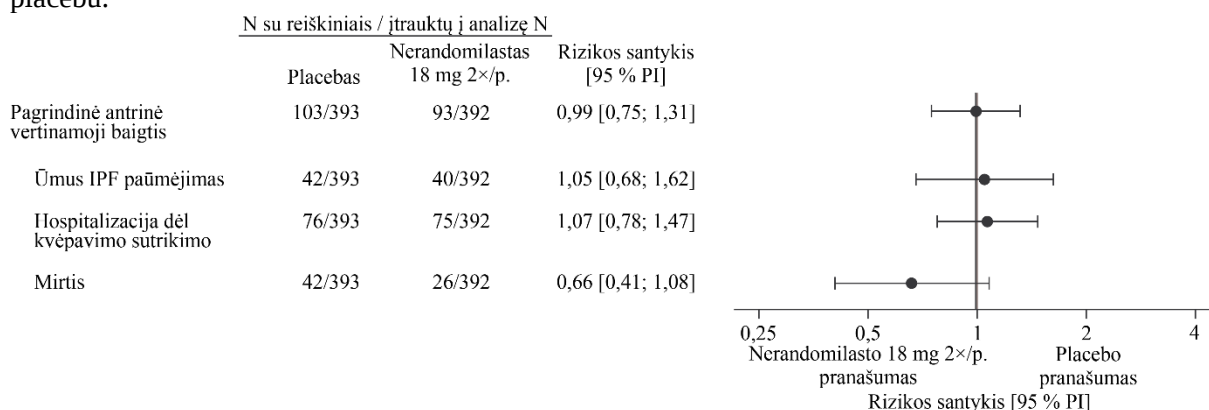
2x/p. - du kartus per parą

Laikas iki pirmojo ūminio IPF paūmėjimo, pirmosios hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų arba mirties

Pagrindinė antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo ūminio IPF paūmėjimo, hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirties įvykio tyrimo laikotarpiu. Ūminis IPF paūmėjimas apibūdintas kaip ūminis dusulio pasunkėjimas arba atsiradimas, paprastai trunkantis trumpiau kaip 1 mėn., kompiuterinėje tomogramoje nustatyta nauja abipusė matinio stiklo drumstis ir (arba) konsolidacija ant foninio IPF būdingo vaizdo bei pablogėjimas, kurio negalima galutinai paaiškinti širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi. Nei ūminiai IPF paūmėjimai, nei hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų nagrinėjami nebuvo. Apskritai, vertinant pagrindinę antrinę sudėtinę vertinamąją baigtį statistiškai reikšmingo gydymo skirtumo 18 mg arba 9 mg nerandomilasto grupėse, palyginti su placebo, nebuvo. Pagrindinės analizės atlikimo metu, pagrindinės antrinės vertinamosios baigties įvykių patyrė 85 pacientai (22 %) 18 mg grupėje, 79 pacientai (20 %) 9 mg grupėje ir 80 pacientų (20 %) placebo grupėje. Palyginti su placebo, rizikos santykis (RS) vertinant laiką iki pirmojo įvykio buvo 1,17 (95 % PI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$), vartojant 18 mg dozę, ir 1,03 (95 % PI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$), vartojant 9 mg dozę.

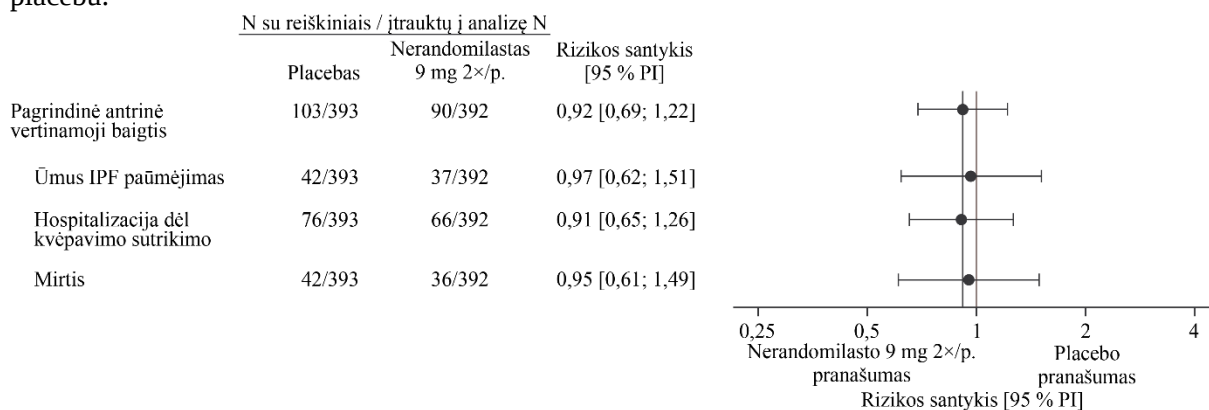
4 pav. ir 5 pav. pateiktas 18 mg ir 9 mg nerandomilasto grupių rezultatų palyginimas su placebo, vertinant pagrindinę antrinę vertinamąją baigtį ir jos komponentus FIBRONEER-IPF tyrimo laikotarpiu, kai buvo atliekama tyrimo pabaigos analizė.

4 pav. Ūminis IPF paūmėjimas, hospitalizacija dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirtis FIBRONEER-IPF tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



2×/p. - du kartus per parą

5 pav. Ūminis IPF paūmėjimas, hospitalizacija dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirtis FIBRONEER-IPF tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 9 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



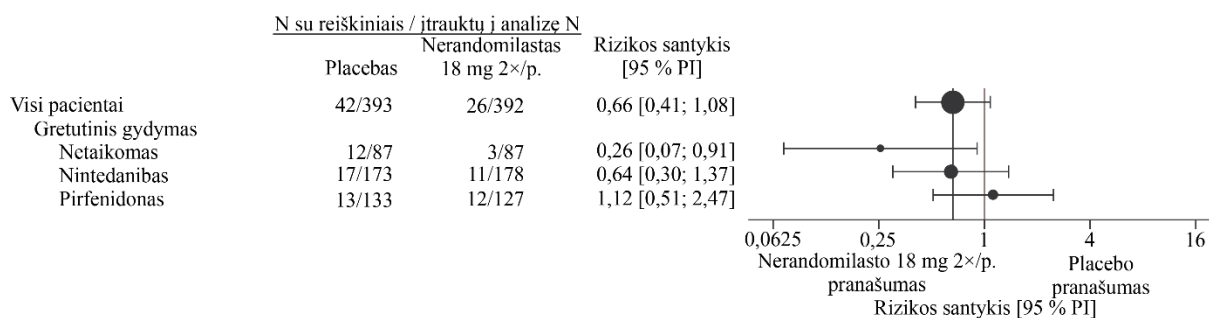
Pavaizduoti pacientų, vartojusių 9 mg nerandomilasto du kartus per parą, rezultatai, palyginti su atitinkama placebo grupe.

2×/p. - du kartus per parą

Tyrimo pabaigos analizės atlikimo metu mirties atvejai buvo registruoti 26 pacientams (7 %) 18 mg grupėje, 36 pacientams (9 %) – 9 mg grupėje ir 42 pacientams (11 %) – placebo grupėje. Palyginti su placebo, rizikos santykis vertinant laiką iki mirties buvo 0,66 (95 % PI: 0,41; 1,08), vartojant 18 mg dozę ir 0,95 (95 % PI: 0,61; 1,49), vartojant 9 mg dozę.

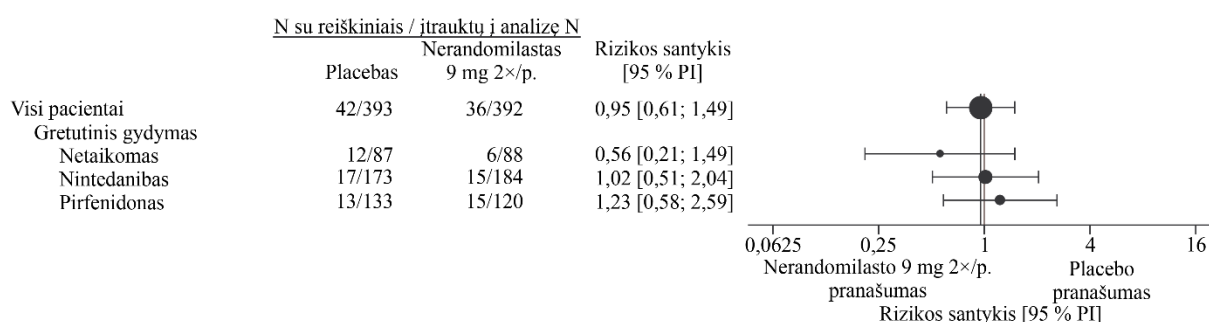
6 pav. ir 7 pav. pavaizduota viso tyrimo laikotarpio laiko iki mirties analizė (tyrimo pabaigos analizė) 18 mg ir 9 mg nerandomilasto dozių grupėse, palyginti su atitinkama placebo grupe, pagal gretutinio gydymo pogrupius.

6 pav. Laikas iki mirties FIBRONEER-IPF tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



2×/p. - du kartus per parą

7 pav. Laikas iki mirties FIBRONEER-IPF tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 9 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



Pavaizduoti pacientų, vartojusių 9 mg nerandomilasto du kartus per parą, rezultatai, palyginti su atitinkama placebo grupe.

2×/p. - du kartus per parą

Progresuojanti plaučių fibrozė (PPF)

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu (FIBRONEER-ILD) vertintas nerandomilasto klinikinis veiksmingumas ir saugumas PPF sergantiems suaugusiems pacientams. PPF sergantys pacientai pasirinkti, jeigu jiems didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) tyrimu nustatyta atitinkamos formos fibrozė (daugiau kaip 10 % fibrozinų savybių) ir pasireiškė klinikinių progresavimo požymių (apibūdintų kaip 10 % arba didesnis forsutos gyvybinės plaučių talpos (FVC) sumažėjimas, 5 % arba didesnis, bet mažesnis kaip 10 % FVC sumažėjimas su kvėpavimo simptomų pasunkėjimu ar vaizdinimo rezultatų pablogėjimu arba kvėpavimo simptomų pasunkėjimas ir vaizdinimo rezultatų pablogėjimas, viskas per 24 mėnesius prieš atranką). Pagal reikalavimus, pacientams turėjo būti nustatyta didesnė arba lygi 45 % nuo prognozuojamos vertės forsota gyvybinė plaučių talpa (angl. FVC) ir didesnė arba lygi 25 % nuo prognozuojamos vertės, koreguotos pagal hemoglobina (Hb), plaučių anglies monoksido difuzinė geba (angl. DLCO). Tinkamiems pacientams galėjo būti taikomas arba netaikomas stabilus gydymas nintedanibu. 1 178 pacientai atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1:1, suskirstyti vartoti 9 mg nerandomilasto du kartus per parą, 18 mg nerandomilasto du kartus per parą arba placebo du kartus per parą, gydymą tęsiant ne trumpiau kaip 52 savaites. Skirstymas atsitiktinių imčių būdu, atliekant centrinę peržiūrą, stratifikuotas pagal gretutinio gydymo nintedanibu taikymą arba netaikymą ir pagal didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) vaizdą (įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) arba būdingi IIP fibroziniai vaizdai, palyginti su kitokiais fibroziniais vaizdais).

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo absoliutusias FVC pokytis ml nuo pradinio vertinimo po 52 savaičių, palyginti su placebo. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo bet kurio iš sudėtinės vertinamosios baigties komponentų (pirmojo ūminio intersticinės plaučių ligos (IPL) paūmėjimo, pirmosios hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirties) pasireiškimo

tyrimo laikotarpiu. Pacientų stebėjimo mediana buvo 15,4 mėn. pagrindinės analizės atlikimo metu ir 17,2 mėn. atliekant tyrimo pabaigos analizę.

Tyrimo populiaciją sudarė 56 % vyrų ir 44 % moterų, kurių vidutinis amžius buvo 66 metai (intervalas: nuo 26 iki 88 metų). 20 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni. 58 % tyrimo populiacijos sudarė baltodžiai, 39 % – azijiečiai ir 1 % juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Plautinė hipertenzija pradinio vertinimo metu registruota 5 % pacientų.

44 % pacientų taikytas stabilus gydymas nintedanibu, o 56 % nintedanibo nevartojo (44 % pacientų gydymas dar visai netaikytas, o 12 % gydymas nintedanibu buvo nutrauktas anksčiau). Pradinio vertinimo DSGKT tyrimu 71 % pacientų nustatyta IIP arba būdingų IIP fibrozinių vaizdų, o 29 % pacientų – kitokių fibrozinių vaizdų. Gretutinės klinikinės IPL diagnozės buvo autoimuninės IPL (28 %), padidėjusio jautrumo sukeltas pneumonitas (20 %), neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija (20 %), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija (19 %) ir kitos IPL (14 %). Pradinio vertinimo metu vidutinė FVC buvo 2 353 ml, t. y. 70 % nuo prognozuojamos normos. Pacientai, kuriems taikytas gretutinis gydymas nintedanibu, pradinio vertinimo metu sirgo labiau pažengusia liga, palyginti su pacientais, kuriems gretutinis gydymas netaikytas – tai rodė kiek žemesnė vidutinė FVC (%) nuo prognozuojamos normos (69 %, palyginti su 71 %), žemesnė vidutinė DLCO (%) nuo prognozuojamos normos (45 %, palyginti su 52 %), kiek ilgesnis vidutinis laikas nuo pirmosios IPL diagnozės (4,4 metų, palyginti su 4 metais) ir dažnesnis papildomo deguonies terapijos skyrimas (38 %, palyginti su 19 %).

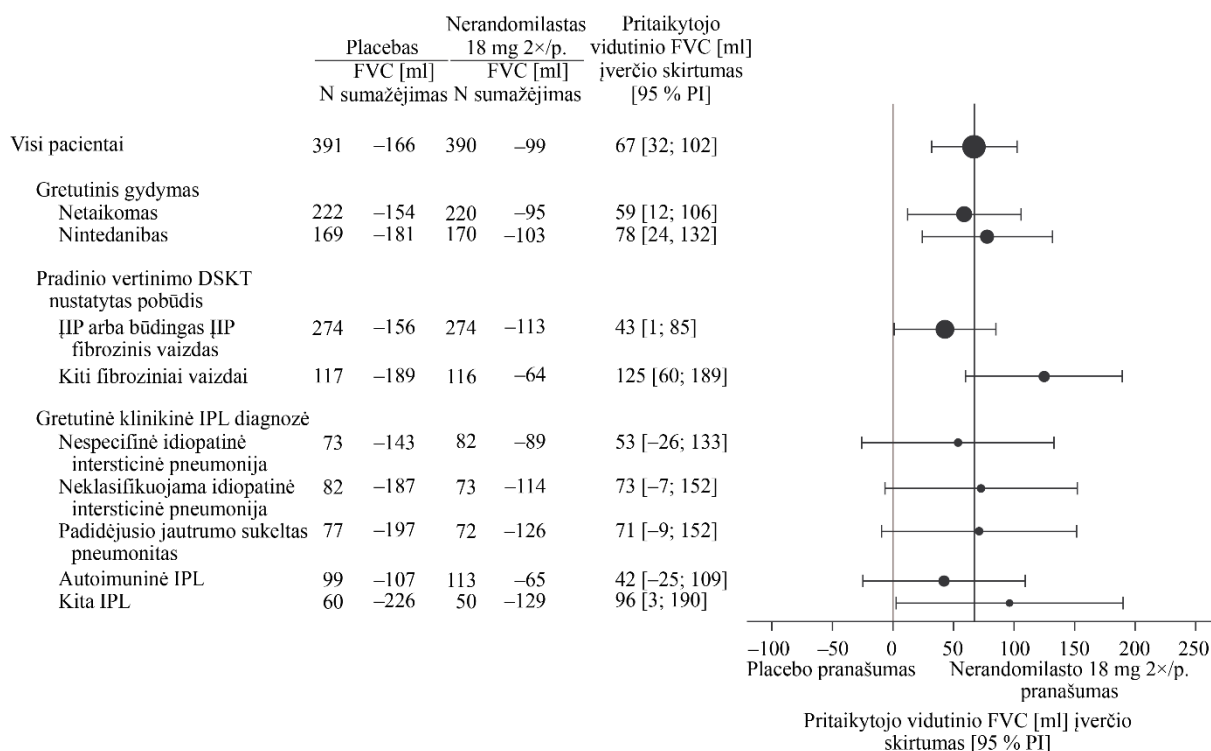
FVC pokytis nuo pradinio vertinimo

Iš esmės, pirminės vertinamosios baigties rodiklis (absoliutusias FVC pokytis nuo pradinio vertinimo, išreikštas ml) nerandomilastą vartojantiems pacientams po 52 savaičių buvo statistiškai reikšmingai pagerėjęs, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Pakoreguotas vidutinis sumažėjimas 18 mg arba 9 mg nerandomilasto du kartus per parą vartojusiems pacientams atitinkamai buvo -99 ml ir -85 ml, o placebo grupėje stebėtas -166 ml pakoreguotas vidutinis sumažėjimas. Atitinkamo gydymo skirtumas, palyginti su placebo grupe, buvo 67 ml (95 % PI: 32, 102; p vertė: 0,0002) ir 81 ml (95 % PI: 46, 116; p vertė: < 0,0001).

Pirminės analizės rezultatai buvo nuoseklūs iš anksto apibūdintuose pogrupiuose: taikomas arba netaikomas gretutinis gydymas nintedanibu, DSGKT vaizdas ir gretutinės klinikinės IPL diagnozės. Žr. 8 pav. ir 9 pav.

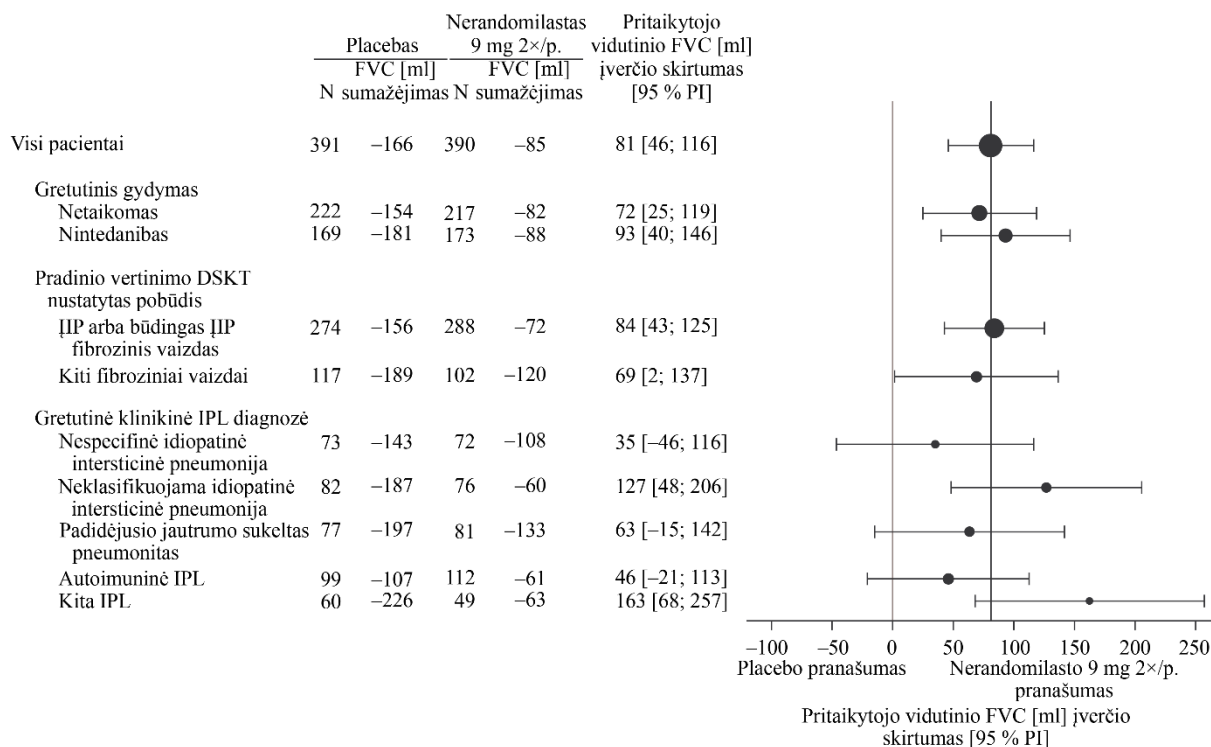
8 pav. Absoliutusias *FVC* (ml) pokytis nuo pradinio vertinimo FIBRONEER-ILD tyrimo metu 18 mg nerandomilasto vartojusiems pacientams, palyginti su placebo, po 52 savaitių.



Prieš 52-ąją savaitę mirusiems pacientams priskirta 10-ojo procentilio pokyčio nuo pradinio vertinimo vertė.

2×/p. - du kartus per parą

9 pav. Absoliutusias *FVC* (ml) pokytis nuo pradinio vertinimo FIBRONEER-ILD tyrimo metu 9 mg nerandomilasto vartojusiems pacientams, palyginti su placebo, po 52 savaitių.

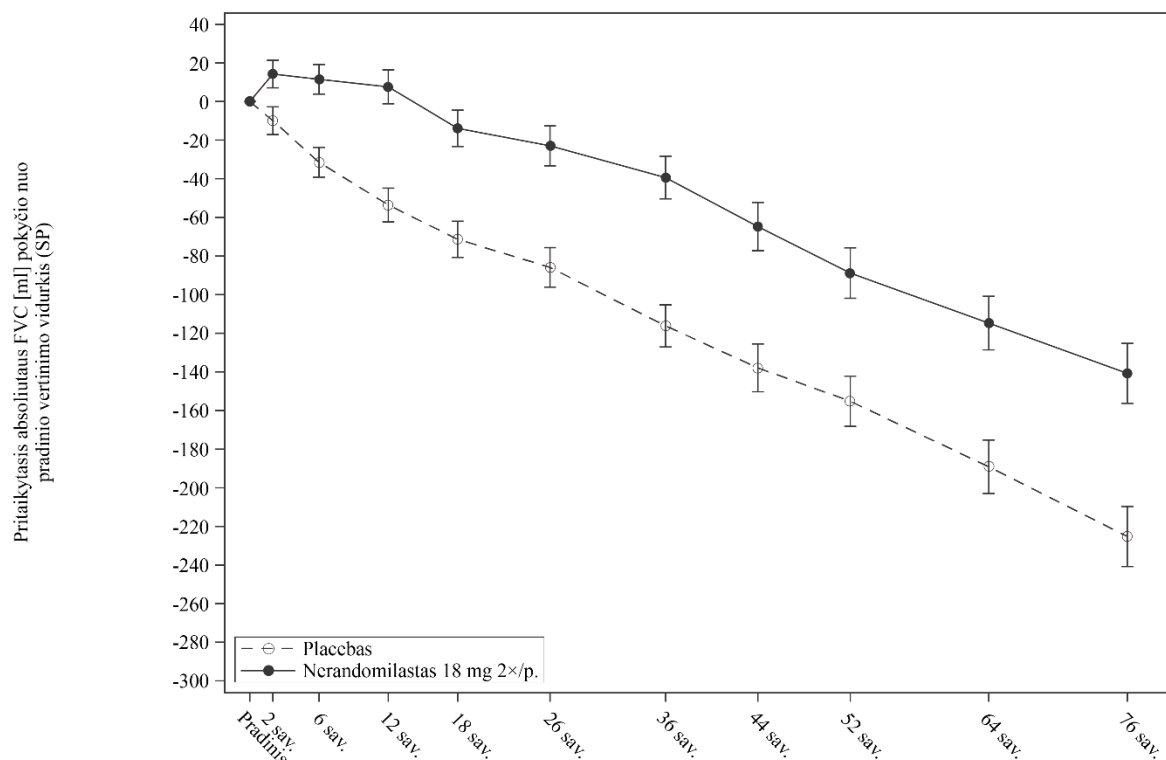


Prieš 52-ąją savaitę mirusiems pacientams priskirta 10-ojo procentilio pokyčio nuo pradinio vertinimo vertė.

2×/p. - du kartus per parą

10 pav. pavaizduotas *FVC* pokytis nuo pradinio vertinimo laikui bėgant pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto du kartus per parą, palyginti su placebo. Vidutinį pakoreguotąjį *FVC* pokytį nuo pradinio vertinimo pavaizdavo grafiškai, matome, kad laikui bėgant, kreivės išsiskiria 2-ąją savaitę ir išlieka 52-ąją savaitę bei vėliau. Šis poveikis laikui bėgant nuosekliai stebėtas nepriklausomai nuo kartu taikyto gydymo nintedanibu.

10 pav. *FVC* (ml) pokytis laikui bėgant FIBRONEER-ILD tyrimo metu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



Pacientų skaičius

Placebas	392	378	374	369	358	355	337	326	327	293	202
Nerandomilastas 18 mg 2x/p.	391	379	380	364	349	338	330	321	324	292	205

2x/p. - du kartus per parą

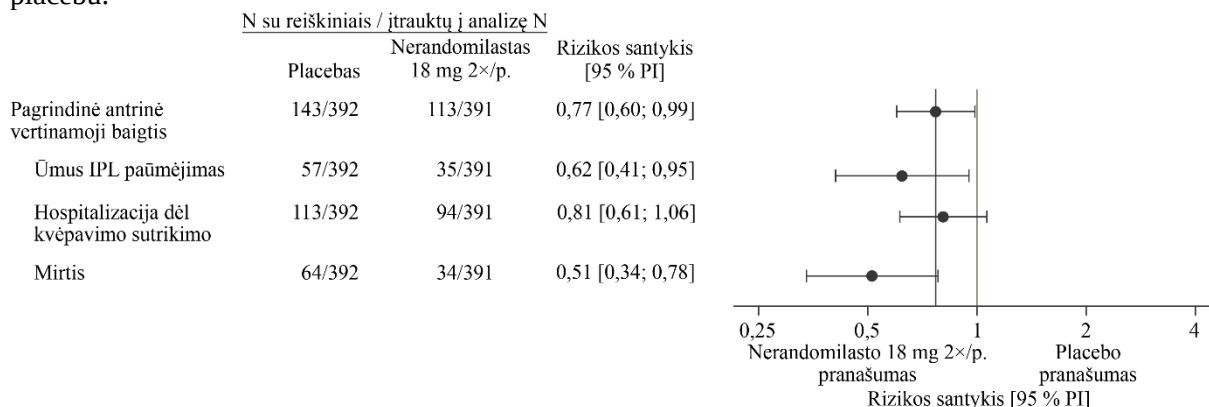
Laikas iki pirmojo ūminio IPL paūmėjimo, pirmosios hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų arba mirties

Pagrindinė antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo ūminio IPL paūmėjimo, hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirties tyrimo laikotarpiu. Ūminis IPL paūmėjimas apibūdintas kaip ūminis dusulio pasunkėjimas arba atsiradimas, paprastai trunkantis trumpiau kaip 1 mėn., kompiuterinė tomograma su nauja abipuse matinio stiklo pobūdžio drumstimi ir (arba) konsolidacija ant foninio IPL būdingo vaizdo bei pablogėjimas, kurio negalima galutinai paaiškinti širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi. Ūminiai IPL paūmėjimai ir hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų nagrinėjami nebuvo.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties rizika skaitmeniškai buvo mažesnė abiejose nerandomilasto grupėse, palyginti su placebo. Pagrindinės analizės atlikimo metu, pagrindinės antrinės vertinamosios baigties įvykių patyrė 95 pacientai (24 %) 18 mg grupėje, 110 pacientų (28 %) 9 mg grupėje ir 122 pacientai (31 %) placebo grupėje. Palyginti su placebo, rizikos santykis vertinant laiką iki pirmojo įvykio buvo 0,77 (95 % PI: 0,59; 1,01; p vertė: 0,0602), vartojant 18 mg dozę, ir 0,88 (95 % PI: 0,68; 1,14; p vertė: 0,3398), vartojant 9 mg dozę.

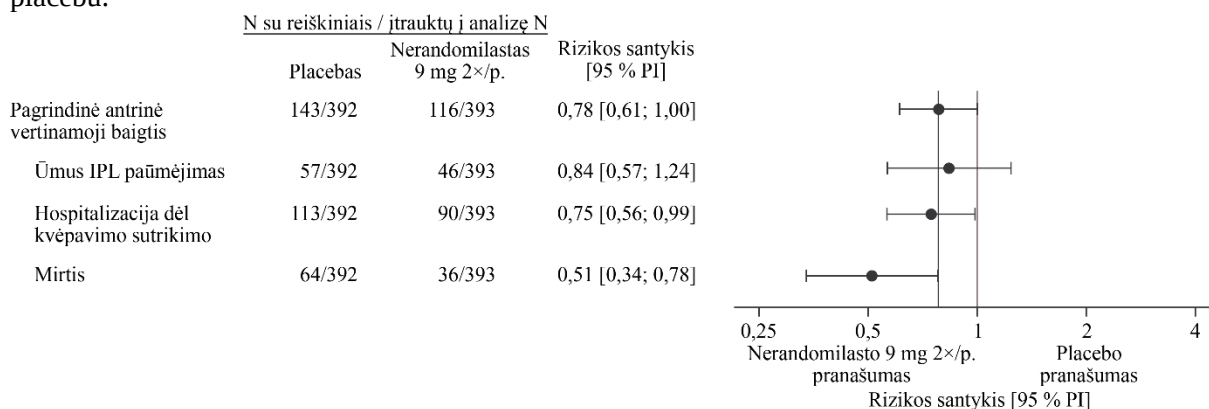
11 pav. ir 12 pav. pateiktas 18 mg ir 9 mg nerandomilasto bei placebo grupių rezultatų palyginimas, vertinant pagrindinę antrinę vertinamąją baigtį ir jos komponentus FIBRONEER-IPL tyrimo laikotarpiu, kai atlikta tyrimo pabaigos analizė.

11 pav. Ūminis IPL paūmėjimas, hospitalizacija dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirtis FIBRONEER-ILD tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



2×/p. - du kartus per parą

12 pav. Ūminis IPL paūmėjimas, hospitalizacija dėl kvėpavimo sistemos sutrikimo arba mirtis FIBRONEER-ILD tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 9 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



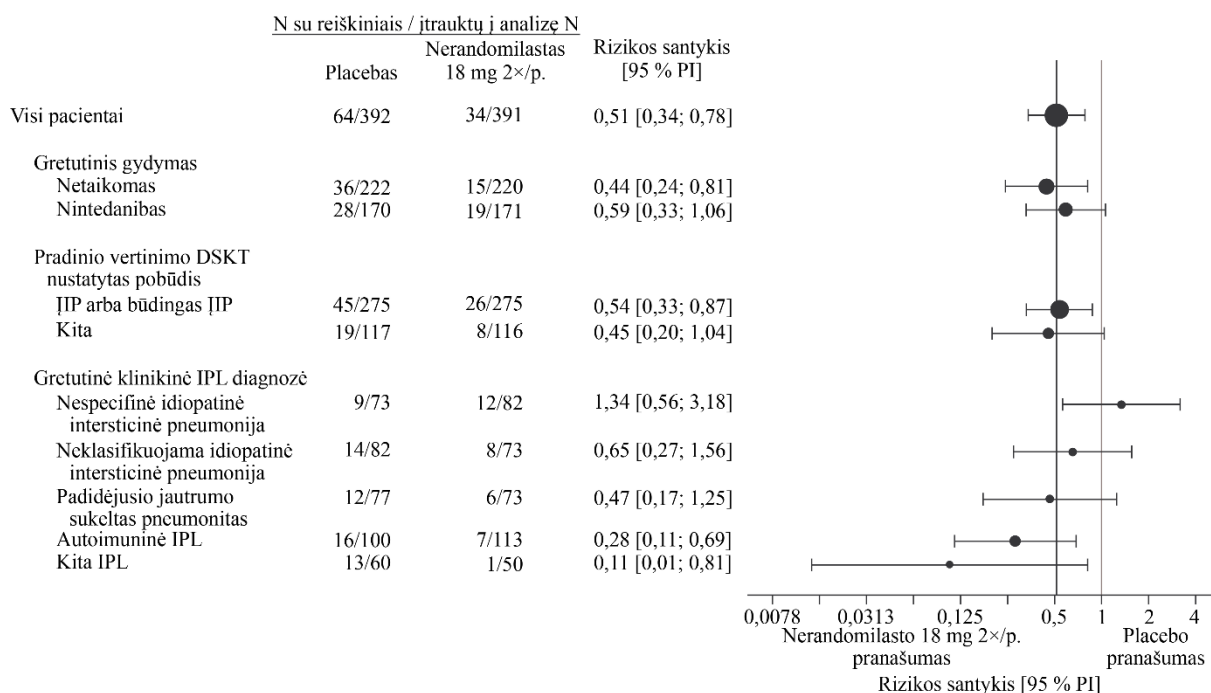
2×/p. - du kartus per parą

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties rezultatai iš esmės buvo nuoseklūs, nepriklausomai nuo kartu taikyto gydymo nintedanibu ar DSGKT vaizdo.

Tyrimo pabaigos analizės atlikimo metu mirties atvejai buvo registruoti 34 pacientams (9 %) 18 mg grupėje, 36 pacientams (9 %) – 9 mg grupėje ir 64 pacientams (16 %) – placebo grupėje. Palyginti su placebo, rizikos santykis vertinant laiką iki mirties buvo 0,51 (95 % PI: 0,34; 0,78), vartojant 18 mg dozę, ir 0,51 (95 % PI: 0,34; 0,78), vartojant 9 mg dozę.

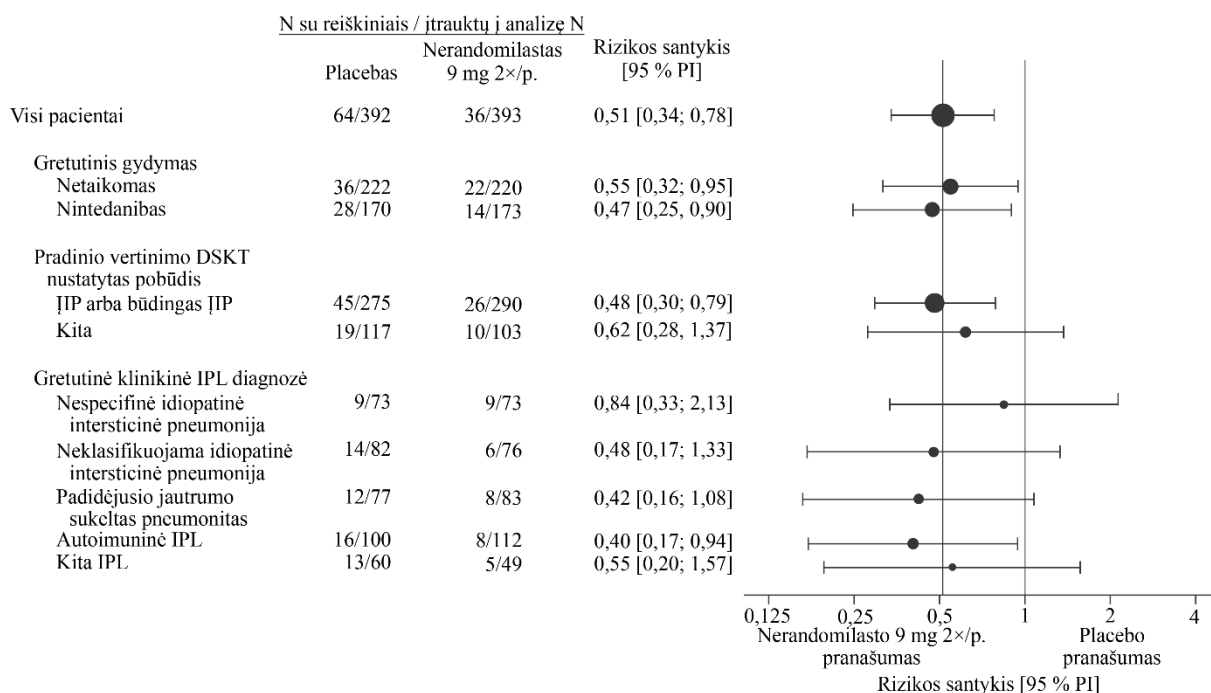
13 pav. ir 14 pav. pavaizduota viso tyrimo laikotarpio laiko iki mirties analizė (tyrimo pabaigos analizė) 18 mg ir 9 mg nerandomilasto dozių grupėse, palyginti su atitinkamu placebo, pagal gretutinio gydymo ir DSGKT vaizdo bei pagrindinės klinikinės IPL diagnozės pogrupius.

13 pav. Laikas iki mirties FIBRONEER-ILD tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



2×/p. - du kartus per parą

14 pav. Laikas iki mirties FIBRONEER-ILD tyrimo laikotarpiu pacientams, vartojusiems 9 mg nerandomilasto, palyginti su placebo.



2×/p. - du kartus per parą

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Jascayd tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nerandomilasto farmakokinetinės savybės nustatytos su sveikais savanoriais, IPF sergančiais pacientais ir PPF sergančiais pacientais. Kliniškai reikšmingų nerandomilasto farmakokinetikos skirtumų šiose populiacijose nepastebėta.

Absorbcija

Per burną suvartojus 9 mg ir 18 mg dozes, didžiausia nerandomilasto koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekama po laiko (T_{max}), kurio mediana buvo 1-1,25 val. (svyravimo ribos: 0,5-4 val.). Absoliutusias per burną vartojamo nerandomilasto biologinis prieinamumas yra 73 % (90 % PI: 67-79 %).

Pavartojus 18 mg nerandomilasto su labai riebiu ir labai kaloringu maistu, nerandomilasto ekspozicija kliniškai svarbia apimtimi nepakito (AUC padidėjo maždaug 15 %, o C_{max} sumažėjo maždaug 14 %).

Pasiskirstymas

Suleidus vienkartinę nerandomilasto dozę į veną, geometrinis pasiskirstymo tūrio vidurkis V_{ss} buvo maždaug 94 l (geometrinis variacijos koeficientas [gVK]: 32 %). *In vitro* nerandomilastas buvo pernašos baltymo P-gp (bet ne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ir OCT2) substratas.

In vitro su žmogaus plazmos baltymais jungėsi 77 % nerandomilasto, nepriklausomai nuo koncentracijos.

Sveikiems savanoriams didžiausias nerandomilasto pasiskirstymas nustatytas plazmoje, kai pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis buvo 0,6-0,8.

Biotransformacija

Nerandomilastas daugiausia metabolizuojamas oksidacijos, vykdomos CYP3A, būdu ir gliukuroninimo, vykdomo įvairių uridin - 5'- difosfato gliukuronoziltransferazės fermentų, būdu.

Per burną pavartojus vienkartinę dozę, nerandomilastas buvo pagrindinis kraujotakoje esantis komponentas, sudarantis maždaug 50 % kraujotakoje nustatyto radioaktyvumo.

Per burną vartojant kartotines 12 mg nerandomilasto du kartus per parą dozes, vienintelis pagrindinis metabolitas, identifikuotas plazmoje susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, buvo dioksidinis metabolitas BI 764333/M480(4). Šis farmakologiškai neaktyvus metabolitas sudarė 12 % visos plazmos medžiagos, kai koncentracija buvo pusiausvyrinė, susidedančios iš pirminio junginio ir visų jo metabolitų.

Nerandomilasto struktūroje yra chiralinis sieros atomas ir Jascayd sudėtyje daugiausia yra chiraline prasme gryno nerandomilasto (R enantiomero). Per burną pavartojus nerandomilasto, chiralinė R enantiomero inversija į S enantiomerą vyksta metabolizuojant. Nustatyta, kad S enantiomeras yra šalutinis nerandomilasto metabolitas (3 % viso kraujotakoje nustatyto radioaktyvumo) ir farmakologinio poveikio neturi. Farmakologiškai aktyvus R enantiomeras išliko svarbiausiu kraujotakoje esančiu enantiomeru.

Eliminacija

Per burną vartojus kartotines 18 mg nerandomilasto du kartus per parą dozes, galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug nuo 10 iki 17 val., o geometrinis tariamojo klirenso iš plazmos vidurkis esant pusiausvyrinei koncentracijai – 274 ml/min., kai individualus kintamumas (gVK%) siekė 23,6 %. Per burną suvartojus vienkartinę 18 mg radioaktyviai žymėto nerandomilasto dozę, maždaug 95 % dozės išsiskyrė per 9 paras po pavartojimo: 58 % dozės rasta išmatose (13 % – nepakitusios formos) ir 36 % dozės rasta šlapime (12 % – nepakitusios formos).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Per burną vartojant vienkartinės dozės (0,06-48 mg) ir kartotinės dozės (1-18 mg du kartus per parą), nerandomilastui būdinga dozei proporcinga farmakokinetika.

Per burną vartojant 18 mg nerandomilasto du kartus per parą, pusiausvyrinė didžiausia koncentracija pasiekta per 4 paras, kai kaupimosi rodiklis, remiantis AUC ir C_{max} , siekė iki 1,38.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Amžius, lytis, etninė kilmė ir sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija

Kliniškai reikšmingų nerandomilasto farmakokinetikos skirtumų pagal amžių (18-90 metų), lytį, etninę kilmę (ispanoamerikiečiai / lotynoamerikiečiai ir ne ispanoamerikiečiai / lotynoamerikiečiai), lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų inkstų funkcijos sutrikimą ($aGFR \geq 15$ ir < 90 ml/min, apskaičiuotas pagal CKD-EPI lygtį) arba lengvą (A pagal *Child Pugh*), vidutinio sunkumo (B pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimą, nenustatyta. Tiriamieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, ir tiriamieji, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C pagal *Child Pugh*), tyrimuose nedalyvavo.

Rasė

Palyginti su baltaodžiais pacientais, pacientams azijiečiams mažiausioji nerandomilasto koncentracija prieš kitos dozės vartojimą buvo iki 47 % didesnė. Nesitikima, kad šis poveikis turėtų klinikinės reikšmės.

Kūno masė

Populiacijos FK analizė parodė, kad didesnė nerandomilasto ekspozicija būna mažiau sveriantiems pacientams, o mažesnė pacientams, kurių kūno masė didesnė. Nesitikima, kad kūno masės poveikis nerandomilasto koncentracijai plazmoje turėtų klinikinės reikšmės.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nerandomilasto mažiausios pusiausvyrinės koncentracijos vertės buvo susijusios su didesniu veiksmingumu IPF ir PPF sergantiems pacientams – tai rodė mažesnis absoliutusias forsautos gyvybinės plaučių talpos (FVC) pokytis nuo pradinio vertinimo per 52 savaites.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendroji toksikologija

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Galimo fototoksinio poveikio įrodymų nėra.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai atlikti su žiurkėmis, dekoratyvinėmis (miniatiūrinėmis) kiaulytėmis ir beždžionėmis. Žiurkėms ir dekoratyvinėms kiaulytėms dažniausiai stebėta vaskuliopatija (uždegimas, hemoragija ir kraujagyslių nekrozė). Beždžionėms, kurioms skirtos iki 30 mg/kg per parą dozės (10 kartų didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti didžiausią žmogui rekomenduojamą (DŽR) dozę vartojantiems žmonėms (žr. 4.2 skyrių)), nepageidaujamo poveikio kraujagyslėms nenustatyta. Nepageidaujamas poveikis kraujagyslėms, stebėtas žiurkėms ir dekoratyvinėms kiaulytėms, paveikė įvairius audinius (t. y. pasaitą ir virškinimo traktą žiurkėms bei širdį ir plaučius dekoratyvinėms kiaulytėms). Ilgalaičiuose tyrimuose nepageidaujamų pokyčių kraujagyslėse nenustatyta žiurkėms, kurioms skirtos 2 mg/kg per parą dozės, ir kraujagyslių pokyčių nustatyta vienai dekoratyvinei kiaulytei, kuriai skirtos 3 mg/kg per parą dozės (abi dozės atitiko ekspoziciją pagal AUC, susidarantią DŽR dozę vartojantiems žmonėms). Ekspozicijos ribos beždžionėms, laikomoms artimiausia žmonėms rūšimi, rodo, kad primatai mažiau jautrūs poveikiui kraujagyslėms nei kitos rūšys.

Toksikologijos tyrimuose su beždžionėmis, kai ekspozicija pagal AUC buvo 10 kartų didesnė, nei susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms, pasireiškė vėmimas ir stebėta radinių širdyje (židininė degeneracija arba nekrozė, nelydima kraujagyslių pokyčių).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Vaisingumas ir ankstyvosios embriono stadijos vystymasis

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais skiriamos 6 mg/kg per parą nerandomilasto dozės (maždaug 4 kartus didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms), poveikio poravimuisi, vaisingumui arba spermos rodikliams nesukėlė.

Žiurkių patelėms, kurioms skirta didžiausia bandyta 9 mg/kg per parą dozė (maždaug 9 kartus didesnė nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms), nustatytas poravimosi ir vaisingumo rodiklių sumažėjimas, kuris buvo susijęs su bendroju toksiniu poveikiu. Tokio poveikio nestebėta, skiriant pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliančios (angl. *No Observed Adverse Effects Level, NOAEL*) koncentracijos dozę – 6 mg/kg per parą (maždaug 4 kartus didesnė nei ekspozicija, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms). Vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi bei embrionų ir vaisiaus vystymosi tyrimais ankstyvosios rezorbcijos padažnėjimas stebėtas žiurkėms, kurioms skirtos ≥ 6 mg/kg per parą dozės. Tokio poveikio nestebėta skiriant 3 mg/kg per parą *NOAEL* dozę (maždaug 3 kartus didesnė nei ekspozicija, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms).

Lytiškai subrendusioms beždžionių patelėms skiriant nerandomilastą 39 savaites, retkarčiais stebėtas menstruacijų ciklo pailgėjimas, kai dozės buvo 10 mg/kg per parą ir 30 mg/kg per parą (maždaug 3 arba 10 kartų didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms). Poveikio menstruacijų ciklui beždžionėms nestebėta, skiriant 3 mg/kg per parą dozes (atitinkančias ekspoziciją pagal AUC, susidarantią DŽR dozę vartojantiems žmonėms). Žiurkėms rujos ciklo pokyčių nestebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Radioaktyviai žymėtą nerandomilastą davus vaikingoms žiurkėms, radioaktyvumas nustatytas placentoje, embrionų ir vaisių kraujyje bei audiniuose; tai rodo galimybę pereiti per placentos barjerą.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatyta nei teratogeninio, nei skeleto apsigimimų, nei fetotoksinio poveikio, skiriant dozes iki didžiausių bandytų 9 mg/kg per parą ir 15 mg/kg per parą koncentracijų, kurios buvo atitinkamai 7 ir 4 kartus didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms. Embriono arba vaisiaus žūtis dėl praradimo po implantacijos, susijusio su ankstyvosiomis rezorbcijomis, stebėta žiurkėms, kurioms nuo 6 iki 17 gestacijos dienos skirtos 6 mg/kg per parą dozės (5 kartus didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms). Embrionų arba vaisių žūtis nestebėta žiurkėms ir triušiams, kuriems skirtos 3 mg/kg per parą ir 15 mg/kg per parą *NOAEL* dozės (atitinkamai maždaug 3 ir 4 kartus didesnės nei ekspozicija pagal AUC, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms).

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi dozės nustatymo tyrime su žiurkėmis, vaikingoms patelėms nuo 6 gestacijos dienos iki 6 laktacijos dienos, skiriant 6 mg/kg per parą dozes (maždaug 5-6 kartus didesnės nei ekspozicija, susidaranti DŽR dozę vartojantiems žmonėms), jauniklių kūno masė buvo mažesnė. Pagrindiniame prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime vaikingoms žiurkių patelėms nerandomilastą skiriant nuo 6 gestacijos dienos iki 20 laktacijos dienos, nepageidaujamo poveikio patelės su vaikingumu susijusiai elgsenai arba toksinio poveikio jai ar F1 kartos (palikuonių) vystymuisi, elgsenai ir reprodukcinei gebai nestebėta, skiriant dozes iki didžiausios bandytos 3 mg/kg per parą koncentracijos (maždaug 2 kartus viršijančios ekspoziciją pagal AUC, susidarantią DŽR dozę

vartojantiems žmonėms). Šiame tyrime nerandomilasto rasta žiurkių jauniklių plazmoje laktacijos laikotarpiu.

Vienartinės dozės poveikio pieno išskyrimui tyrime su žiurkėmis žindenėmis, kurioms per virškinimo traktą sugirdytos radioaktyviai žymėtos nerandomilasto dozės, žindenių piene ir plazmoje stebėtos panašios bendrojo radioaktyvumo koncentracijos, kai didžiausia radioaktyvumo koncentracija stebėta po dozės suvartojimo praėjus 1 valandai, praėjus 24 valandoms ji reikšmingai sumažėjo. Bendrojo radioaktyvumo koncentracija gyvūnų piene nebūtinai prognozuoja veikliosios medžiagos koncentraciją gydomų moterų piene.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

9 mg plėvele dengtos tabletės

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Hipromeliozė 2910
Talkas
Manitolis
Makrogolis 8000
Geltonasis geležies oksidas (E172)

18 mg plėvele dengtos tabletės

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Hipromeliozė 2910
Talkas
Manitolis
Makrogolis 8000
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuotos dalomosios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai: 10 × 1, 30 × 1 arba 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.
Pakuočių dydžiai: 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti [ir vaistiniam preparatui ruošti]

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės
nerandomilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg nerandomilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
30 × 1 plėvele dengtų tablečių
60 × 1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/26/2040/001 10 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/002 30 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/003 60 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/004 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/005 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jascayd 9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jascayd 9 mg tabletės
nerandomilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės
nerandomilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg nerandomilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/26/2040/004 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/005 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės
nerandomilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 18 mg nerandomilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
30 × 1 plėvele dengtų tablečių
60 × 1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/26/2040/006 10 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/007 30 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/008 60 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/009 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/010 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jascayd 18 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jascayd 18 mg tabletės
nerandomilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės
nerandomilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 18 mg nerandomilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/26/2040/009 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2040/010 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės nerandomilastas (*nerandomilastum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jascayd ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jascayd
3. Kaip vartoti Jascayd
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jascayd
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jascayd ir kam jis vartojamas

Jascayd sudėtyje yra veikliosios medžiagos nerandomilasto.

Tai vaistas, vadinamas fosfodiesterazės 4B inhibitoriumi (slopikliu), jis padeda reguliuoti organizmo imuninę sistemą ir mažinti audinių randėjimą.

Jascayd skirtas:

- suaugusiųjų idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui;
- suaugusiųjų progresuojančios plaučių fibrozės (PPF) gydymui.

IPF ir PPF – tai plaučių ligos, kuriomis sergant plaučių audinys laikui bėgant storėja, standėja ir randėja. Dėl surandėjimo deguonis sunkiau patenka iš plaučių į kraujotaką, todėl pasidaro sunku giliai kvėpuoti. Jascayd padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą, todėl palengvėja kvėpavimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jascayd

Jascayd vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nerandomilastui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jascayd:

- jeigu vartojate nintedanibą arba pirfenidoną, nes tai gali padidinti tam tikro šalutinio poveikio riziką;
- jeigu sutrikusi Jūsų skrandžio arba žarnyno funkcija;
- jeigu vartodami nintedanibą arba pirfenidoną dabar ar anksčiau sutriko Jūsų skrandžio ar žarnyno funkcija;
- jeigu turite psichikos sutrikimų.

Pasitarkite su gydytoju Jascayd vartojimo metu:

- jeigu pradėdate viduriuoti, Jus pykina arba dinga apetitas;
- jeigu be priežasties mažėja kūno svoris.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams arba paaugliams, nes nežinoma, ar šis vaistas šiai amžiaus grupei yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Jascayd

Jascayd gali turėti poveikį kitų vaistų veikimui, o kiti vaistai gali turėti poveikį Jascayd veikimui.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir be recepto įsigytiems vaistams bei augaliniams preparatams.

Tai ypač svarbu, jeigu vartojate pirfenidoną (kitą vaistą IPF gydyti), nes jis gali susilpninti Jascayd poveikį.

Be to, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, nes jie gali susilpninti teigiamą Jascayd poveikį:

- karbamazepiną: vaistą epilepsijai ir tam tikram nerviniam skausmui gydyti;
- jonažolių žolės augalinį vaistą, padedantį lengvos depresijos atveju, lengvinantį menopauzės simptomus ir tam tikrus su nuotaika susijusius sutrikimus, pvz., nerimą;
- rifampiciną: antibiotiką tuberkuliozei ir kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- fenitoiną: vaistą epilepsijai gydyti;
- bozentaną: vaistą plaučių arterijos hipertenzijai gydyti;
- metamazolą: vaistą skausmui malšinti ir karščiavimui mažinti.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali sumažinti Jascayd dozę, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes jie gali padidinti Jascayd kiekį kraujyje:

- klaritromiciną: antibiotiką bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itraconazolą: vaistą grybelinėms infekcijoms gydyti;
- ritonavirą: vaistą COVID-19 ir ŽIV infekcijoms gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vartojant šį vaistą gali nutrūkti nėštumas (įvykti persileidimas). Vartodama Jascayd turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu pastotumėte gydymo šiuo vaistu metu, nedelsdama pasakykite gydytojui. Kartu su gydytoju turite nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė už pavojų vaikui.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Vartodama Jascayd, nežindykite.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas veiktų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Jascayd sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jascayd sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Jascayd

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas pasakys, kiek Jascayd vartoti ir kada vartoti.

Rekomenduojama dozė yra viena (1) Jascayd 18 mg tabletė, vartojama du kartus per parą. Vartokite tabletes maždaug 12 valandų intervalais.

Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jascayd dozę iki 9 mg du kartus per parą, atsižvelgdamas į:

- tai, kaip toleruojate Jascayd;
- kitus vaistus, kuriuos vartojate.

Šio vaisto vartojimas

- Nurykite nepažeistas tabletes, užsigėrdami vandeniu.
- Galite vartoti tabletę su maistu arba be jo.

Jeigu negalite nuryti nepažeistų Jascayd tablečių:

- Į stiklinę įpilkite maždaug 100 ml negazuoto, kambario temperatūros vandens. Nevartokite kitų skysčių.
- Įmeskite tabletę į vandenį nesutrintą.
- Reguliariai maišykite maždaug 15-20 min., kol tabletė suirs į labai smulkias daleles (ji neištirps visiškai).
- Išgerkite Jascayd ir vandens mišinį per 2 valandas po sumaišymo.
- Jeigu negeriate mišinio iškart, prieš gėrdami jį dar kartą sumaišykite.
- Įpilkite į stiklinę dar 100 ml vandens ir išgerkite jį. Taip užtikrinsite, kad išgėrėte visą dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Jascayd dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Jascayd

Jeigu pamiršote pavartoti dozę, kitą vartokite įprastu laiku. **Nevartokite** praleistos dozės. **Nevartokite** daugiau kaip dviejų (2) Jascayd 18 mg tablečių per 1 parą.

Nustojus vartoti Jascayd

Vartokite Jascayd, kol gydytojas nelieps nustoti.

Nenutraukite Jascayd vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kokį šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- pykinimas;
- nugaros skausmas;
- mažėjantis kūno svoris.

Progresuojanti plaučių fibrozė (PPF)

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- pykinimas;
- nugaros skausmas;
- mažėjantis kūno svoris.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai apima bet kokį galimą šalutinį poveikį, kuris nenurodytas šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jascayd

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės arba buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jascayd sudėtis

Jascayd 9 mg tabletės

- Veiklioji medžiaga yra nerandomilastas. Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg nerandomilasto.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - laktozė monohidratas;
 - mikrokristalinė celiuliozė;
 - hidroksipropilceliuliozė;
 - kroskarmeliozės natrio druska;
 - magnio stearatas;
 - hipromeliozė 2910;
 - talkas;
 - manitolis;
 - makrogolis 8000;
 - geltonasis geležies oksidas (E172).

Jascayd 18 mg tabletės

- Veiklioji medžiaga yra nerandomilastas. Kiekvienoje tabletėje yra 18 mg nerandomilasto.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - laktozė monohidratas;
 - mikrokristalinė celiuliozė;
 - hidroksipropilceliuliozė;
 - kroskarmeliozės natrio druska;
 - magnio stearatas;
 - hipromeliozė 2910;
 - talkas;
 - manitolis;
 - makrogolis 8000;
 - raudonasis geležies oksidas (E172);
 - juodasis geležies oksidas (E172).

Jascayd išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jascayd 9 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos, ovalios ir abipusiai išgaubtos. Ant vienos jų pusės įspausta „F9“, o ant kitos – *Boehringer Ingelheim* logotipas. Tabletės yra 9,5 mm ilgio ir 4,6 mm pločio.

Jascayd 18 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos, ovalios ir abipusiai išgaubtos. Ant vienos jų pusės įspausta „F18“, o ant kitos – *Boehringer Ingelheim* logotipas. Tabletės yra 12 mm ilgio ir 5,9 mm pločio.

Jascayd tablečių pakuotės:

- Perforuotos dalomosios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuočių dydžiai: 10 × 1, 30 × 1 arba 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.
- DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.
Pakuočių dydžiai: 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.