

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes
Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 9 mg nerandomilasta (*nerandomilastum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 81,1 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 18 mg nerandomilasta (*nerandomilastum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 162,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "F9" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes garums: 9,5 mm, tabletes platums: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes

Sārta, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "F18" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes garums: 12 mm, tabletes platums: 5,9 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jascayd ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem idiopātiskas plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai.

Jascayd ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem progresējošas plaušu fibrozes (PPF) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstiem ar pieredzi to slimību ārstēšanā, kurām Jascayd ir apstiprināts.

Devas

Ieteicamā deva ir 18 mg divas reizes dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu.

Atkarībā no pacienta individuālās blakusparādību (caurejas vai ķermeņa masas samazināšanās) panesamības (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.8. apakšpunktu), kā arī paredzētā ieguvuma no ārstēšanas ar nerandomilastu (skatīt 5.1. apakšpunktu), devu var samazināt līdz 9 mg divas reizes dienā (izņēmums ir pacienti, kuri vienlaicīgi lieto pifēnidonu vai spēcīgus vai vidēji spēcīgus citohroma P450 3A (CYP3A) induktorus, skatīt 4.5. apakšpunktu). Tiklīdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tiek atbilstoši kontrolēta, ārstēšanu var atsākt, lietojot ieteicamo devu 18 mg divas reizes dienā.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

Ja lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, deva jāsamazina līdz 9 mg divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem

Ja lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, ieteicamā deva ir 18 mg divas reizes dienā, un to nedrīkst samazināt līdz 9 mg divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar pifēnidonu

Vienlaicīga lietošana ar pifēnidonu samazina nerandomilasta iedarbību par aptuveni 50% (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuri lieto pifēnidonu, ieteicamā deva ir 18 mg divas reizes dienā, un to nedrīkst samazināt līdz 9 mg divas reizes dienā.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, nākamā deva jālieto nākamajā iepļānotajā laikā. Pacients nedrīkst lietot papildu devu. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo maksimālo devu 18 mg divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($aG\bar{F}A \geq 15$ līdz < 90 ml/min pēc CKD-EPI formulas) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem ar terminālu nieru slimību ($aG\bar{F}A < 15$ ml/min). Nerandomilasta farmakokinētika, drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Nerandomilasta farmakokinētika, drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav pētīta.

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Jascayd ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Jascayd var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Alternatīvs lietošanas veids

Pacienti, kuriem ir grūti norīt veselu tableti, tableti var izšķīdināt glāzē ar aptuveni 100 ml negāzēta, istabas temperatūras dzeramā ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst lietot. Vesela tablete jāiemet ūdenī un aptuveni 15–20 minūtes ar regulāriem intervāliem jāapmaisa, kamēr tablete izšķīst ļoti mazos gabaliņos (tabletes pilnībā neizšķīst). Iegūtā dispersija jāizdzer 2 stundu laikā pēc samaisīšanas. Ja dispersiju neizdzer nekavējoties, tā pirms izdzeršanas vēlreiz jāsamaisa. Glāze jāizskalo ar aptuveni 100 ml ūdens, kas arī jāizdzer, lai garantētu, ka tiek lietota pilna deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Caureja, slikta dūša un samazināta ēstgriba

Klīniskajos pētījumos bieži ziņoja par nevēlamajām blakusparādībām – caureju, sliktu dūšu un samazinātu ēstgribu (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem, kuri lietoja nerandomilastu kombinācijā ar nintedanibu vai pirfenidonu. Vairumam pacientu šīs nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Pacienti jāuzrauga un nevēlamās blakusparādības, ja nepieciešams, jākontrolē ar atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, hidratāciju un pretcaurejas vai pretvemšanas līdzekļiem. Nintedaniba vai pirfenidona pamatterapijas devas jāsamazina atbilstoši ieteikumiem attiecīgajos zāļu aprakstos (ZA). Piesardzību ieteicams ievērot novājinātiem pacientiem, pacientiem ar kuņģa un zarnu trakta simptomiem vai iepriekšējām nopietnām kuņģa un zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām nintedaniba vai pirfenidona lietošanas laikā. Ja pacienti ar smagu vai ilgstošu caureju, sliktu dūšu vai samazinātu ēstgribu nereaģē uz simptomātisku ārstēšanu, devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai ārstēšanas pārtraukšanu, nerandomilasta terapija pilnībā jāpārtrauc.

Ķermeņa masas samazināšanās

Ārstēšana ar nerandomilastu ir saistīta ar no devas atkarīgu ķermeņa masas zudumu, it īpaši vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar nintedanibu. Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē ķermeņa masa. Ja neskaidrs ķermeņa masas zudums turpinās vai ir klīniski nozīmīgs, ārstēšana atkārtoti jāizvērtē un jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas pilnīga pārtraukšana. Nerandomilasts jālieto piesardzīgi

pacienti ar samazinātu ķermeņa masu vai stāvokļiem, kuru gadījumā papildu ķermeņa masas zudums varētu nevēlami ietekmēt veselības stāvokli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Psihiskie traucējumi

Psihiskie traucējumi var būt bieži sastopama blakusslimība pacientiem ar IPF un PPF. Nerandomilasta klīniskajos pētījumos visās terapijas grupās ir ziņots par psihiskiem traucējumiem, tajā skaitā ļoti reti pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem. Ieteicams veikt standarta uzraudzību, lai atklātu psihiskos traucējumus.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* novērtējumu, nerandomilastu pārsvarā metabolizē CYP3A, un tas ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Citu zāļu ietekme uz nerandomilastu

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Klīniskā ietekme	Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi lietojot vienreizēju 6 mg nerandomilasta devu ar vairākām itrakonazola (spēcīgs duāls CYP3A un P-gp inhibitors) devām, nerandomilasta iedarbība palielinājās 2,2 reizes AUC un 1,3 reizes C_{max} .
Rīcība	Ja lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, deva jāsamazina līdz 9 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Piemēri	Klaritromicīns, itrakonazols, ritonavīrs

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Klīniskā ietekme	Lietoja vienlaicīgi vienreizēju 18 mg nerandomilasta devu ar vairākām karbamazepīna (spēcīgs CYP3A induktors) devām veseliem brīvprātīgajiem, nerandomilasta iedarbība samazinājās par 51% AUC un 31% C_{max} . Lietoja vienlaicīgi vienreizēju 18 mg nerandomilasta devu ar vairākām bosentāna (vidēji spēcīgs CYP3A induktors) devām veseliem brīvprātīgajiem, nerandomilasta iedarbība samazinājās par 41% AUC un 15% C_{max} .
Rīcība	Lietoja vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, ieteicamā deva ir 18 mg divas reizes dienā, un to nedrīkst samazināt līdz 9 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Piemēri	Karbamazepīns, divšķautņu asinszāle, rifampicīns, fenitoīns, bosentāns, metamizols

Pirfenidons

Klīniskā ietekme	3. fāzes pētījumā pacientiem ar IPF novēroja, ka vienlaicīga lietošana ar pirfenidonu samazināja nerandomilasta iedarbību par aptuveni 50% atbilstoši $C_{trough,ss}$. Pamatojoties uz <i>in vitro</i> datiem, pirfenidons var inducēt CYP3A aktivitāti, tādējādi samazinot nerandomilasta iedarbību. Šajā 3. fāzes pētījumā, lietojot nerandomilastu vienlaicīgi ar pirfenidonu pacientiem ar IPF, 9 mg devas grupā efektivitāte netika novērota, bet 18 mg devas grupā – tika novērots forsētās vitālās kapacitātes (<i>Forced Vital Capacity</i> , FVC) krituma tempa samazinājums (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Rīcība	Pacientiem, kuri lieto pirfenidonu, ieteicamā deva ir 18 mg divas reizes dienā, un to nedrīkst samazināt līdz 9 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nintedanibs

Vienlaicīga lietošana ar nintedanibu neietekmēja nerandomilasta iedarbību, pamatojoties uz minimālajām koncentrācijām līdzsvara koncentrācijas apstākļos.

Nerandomilasta ietekme uz citām zālēm

Lietojo vienlaicīgi ar nerandomilastu, klīniski būtiskas farmakokinētikas atšķirības netika novērotas šādām aktīvajām vielām: pirfenidonam, nintedanībam un iekšķīgi lietojamam midazolāmam (CYP3A4 substrāts). Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti par vienlaicīgu lietošanu ar midazolāmu, nav paredzams, ka nerandomilasts samazinās vai palielinās citu, pārsvarā CYP3A metabolizētu, zāļu, piemēram, orālo kontracepcijas līdzekļu, sistēmisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija

Pamatojoties uz pētījumos ar dzīvniekiem atklāto, nerandomilasts var izraisīt grūtniecības pārtraukšanu (skatīt turpmāko sadaļu “Grūtniecība” un 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās un ārstēšanas laikā lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par nerandomilasta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumos ar dzīvniekiem atklāto, nerandomilasts var izraisīt grūtniecības pārtraukšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās Jascayd lietošanas laikā. Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot kontracepcijas līdzekļus, Jascayd lietot nav ieteicams.

Pacientēm jānorāda, ka jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja viņām Jascayd lietošanas laikā iestājas grūtniecība vai pastāv aizdomas par to. Grūtnieces un sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par iespējamo augļa zaudēšanas risku.

Barošana ar krūti

Dati par nerandomilasta izdalīšanos cilvēka pienā vai ietekmi uz bērnu, kas barots ar krūti, vai piena veidošanos nav pieejami. Pētījumos ar žurkām iegūti pierādījumi par nerandomilasta izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim. Ārstēšanas ar Jascayd laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par nerandomilasta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Žurku tēviņiem un mātītēm nenovēroja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti, lietojot devas, kas 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jascayd neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir caureja un ķermeņa masas samazināšanās.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

1. tabulā norādīts nevēlamo blakusparādību biežums atbilstoši 52 nedēļu datiem no diviem randomizētiem, placebo kontrolētiem, dubultakliem III fāzes klīniskajiem pētījumiem (FIBRONEER-IPF IPF pacientiem un FIBRONEER-ILD PPF pacientiem), kuros lietotas 9 mg vai 18 mg nerandomilasta devas divas reizes dienā. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK).

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<i>Orgānu sistēmu klasifikācija</i>	<i>Nevēlamās blakusparādības</i>	<i>Biežuma kategorija</i>	
		<i>IPF^b</i>	<i>PPF</i>
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Samazināta ēstgriba	Bieži	Bieži
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja ^a	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Bieži	Bieži
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Muguras sāpes	Bieži	Bieži
<i>Izmeklējumi</i>	Samazināta ķermeņa masa ^a	Bieži	Bieži

^a skatīt sadaļu *Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

^b Biežums tika aprēķināts, izslēdzot pacientus 9 mg devas grupā, kuri vienlaicīgi lietoja pirfenidonu, jo šī kombinācija nav ieteicama klīniski būtiskas zāļu mijiedarbības dēļ (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Vairumam pacientu, kuri lietoja nerandomilastu, caureja bija viegla līdz vidēji smaga un pārsvarā pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos.

Vairumā gadījumu stāvokli kontrolēja ar simptomātisku terapiju, lietojot pretcaurejas līdzekļus un, ja attiecināms, samazinot nintedanību vai pirfenidona pamatterapijas devas.

Par smagāku caureju biežāk ziņoja pacientiem, kuri lietoja nerandomilastu kombinācijā ar nintedanību.

Caurejas sastopamības biežums bija atkarīgs no tā, vai tika lietota pamatterapija, kā arī tās veida (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Caurejas biežums atbilstoši pamatterapijas apakšgrupām 52 nedēļu laikā
FIBRONEER-IPF pētījumā (pacienti ar IPF) un FIBRONEER-ILD pētījumā (pacienti ar PPF)

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilasts 9 mg 2 × d.	Nerandomilasts 18 mg 2 × d.	Placebo	Nerandomilasts 9 mg 2 × d.	Nerandomilasts 18 mg 2 × d.
Nesaņem pamatterapiju	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Nintedaniba pamatterapija	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Pirfenidona pamatterapija	8%	NA ^a	23%	NA ^b	NA ^b	NA ^b

^a Nav attiecināms, jo nerandomilasta deva 9 mg 2 × d. nav ieteicama pacientiem, kuri lieto
pirfenidonu.

^b Nav attiecināms, jo pirfenidona pamatterapijas lietošana FIBRONEER-ILD pētījumā nebija atļauta.
2 × d. = divas reizes dienā

IPF

Pacientiem, kuri ārstēšanu saņēma FIBRONEER-IPF pētījumā un nelietoja IPF pamatterapiju, par smagu caureju netika ziņots; nintedaniba pamatterapijas 18 mg grupā par to ziņoja 5% pacientu, 9 mg grupā 2% pacientu un placebo grupā < 1% pacientu; pirfenidona pamatterapijas grupā šādi ziņojumi netika saņemti.

Caureja bija visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, un tā visbiežāk radās, lietojot nintedaniba pamatterapiju. Ja IPF pamatterapija netika lietota, ārstēšanu pārtrauca 1% pacientu 18 mg grupā, bet 9 mg grupā vai placebo grupā par šādiem gadījumiem netika ziņots; nintedaniba pamatterapijas grupā ārstēšanu pārtrauca 13% pacientu 18 mg grupā, 2% pacientu 9 mg grupā un 1% pacientu placebo grupā; pirfenidona pamatterapijas 18 mg grupā vai placebo grupā par ārstēšanas pārtraukšanu netika ziņots.

PPF

Pacientiem, kuri ārstēšanu saņēma FIBRONEER-ILD pētījumā un nelietoja nintedaniba pamatterapiju, par smagu caureju netika ziņots; nintedaniba pamatterapijas 18 mg grupā par to ziņoja 2% pacientu, 9 mg grupā 1% pacientu un placebo grupā < 1% pacientu.

Caureja bija visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, un tā visbiežāk radās, lietojot nintedaniba pamatterapiju. Ja nintedaniba pamatterapija netika lietota, ārstēšanu pārtrauca 1% pacientu 18 mg grupā, bet 9 mg grupā vai placebo grupā par šādiem gadījumiem netika ziņots; nintedaniba pamatterapijas grupā ārstēšanu pārtrauca 4% pacientu 18 mg grupā, 3% pacientu 9 mg grupā un 1% pacientu placebo grupā.

Ķermeņa masas samazināšanās

Klīniskajos pētījumos ķermeņa masas samazināšanās sākās pēc otrās ārstēšanas nedēļas un stabilizējās pēc 12 ārstēšanas nedēļām.

IPF

FIBRONEER-IPF pētījumā ķermeņa masas vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija -2,6 kg pacientiem nerandomilasta 18 mg grupā, -2,4 kg pacientiem nerandomilasta 9 mg grupā un -1,8 kg pacientiem placebo grupā.

Ķermeņa masas samazināšanās sastopamības biežums bija atkarīgs no tā, vai tika lietota IPF pamatterapija, kā arī tās veida: ja IPF pamatterapija netika lietota, to novēroja 7% pacientu 18 mg grupā, 1% 9 mg grupā un 6% placebo grupā; nintedaniba pamatterapijas grupā – 16% pacientu 18 mg

grupā, 13% pacientu 9 mg grupā un 11% pacientu placebo grupā; pirfenidona pamatterapijas grupā – 5% pacientu 18 mg grupā un placebo grupā.

PPF

FIBRONEER-ILD pētījumā ķermeņa masas vidējās absolūtās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija -3,2 kg pacientiem nerandomilasta 18 mg grupā, -2,0 kg pacientiem nerandomilasta 9 mg grupā un -2,0 kg pacientiem placebo grupā.

Ķermeņa masas samazināšanās sastopamības biežums bija atkarīgs no tā, vai tika lietota nintedanība pamatterapija: ja nintedanība pamatterapija netika lietota, to novēroja 10% pacientu 18 mg grupā, 5% pacientu 9 mg grupā un 4% pacientu placebo grupā; nintedanība pamatterapijas grupā – 11% pacientu 18 mg grupā, 9% pacientu 9 mg grupā un 8% pacientu placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskajos pētījumos, veselīgiem brīvprātīgajiem lietojot vienreizējas nerandomilasta devas līdz 48 mg, netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Ziņots par nejaušas pārdozēšanas gadījumiem pacientiem, kuri līdz 17 dienām lietoja devas līdz 72 mg/dienā.

Novērotās blakusparādības atbilda zināmajam nerandomilasta drošuma profilam.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt, vai pacientam neparādās nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi, un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA61

Darbības mehānisms

Nerandomilasts ir selektīvs fosfodiesterāzes 4 (PDE4) inhibitors, kas spēcīgāk inhibē PDE4B izoenzīmu salīdzinājumā ar PDE4A, C un D izoenzīmiem. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, selektivitāte salīdzinājumā ar PDE4D ir 9 reizes lielāka, salīdzinājumā ar PDE4A – 24 reizes lielāka, bet salīdzinājumā ar PDE4C – 870 reizes lielāka. Lietojot ieteicamās devas, paredzama PDE4B inhibīcija un vājāka PDE4D inhibīcija. PDE4 hidrolizē un inaktivē ciklisko adenozīna monofosfātu (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP). Nerandomilastam piemīt gan antifibrotiska, gan imūnmodulējoša iedarbība, jo izteiktā PDE4B inhibīcija palielina cAMP intracelulāro koncentrāciju un samazina profibrotisko augšanas faktoru un iekaisuma citokīnu ekspresiju, kuru ekspresija fibrotiskas plaušu slimības gadījumā ir pārmērīga.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot vienreizējas nerandomilasta devas līdz 48 mg (2,2 reizes pārsniedz paredzamo $C_{max,ss}$ iedarbību, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam), klīniski būtisks QTc intervāla pagarinājums netika novērots.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Idiopātiska plaušu fibroze (IPF)

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (FIBRONEER-IPF) tika izvērtēta nerandomilasta klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušiem IPF pacientiem ar nintedanibu vai pirfenidona pamatterapiju vai bez tās. Pacientu forsētajai vitālajai kapacitātei (*Forced Vital Capacity*, FVC) bija jābūt 45% no paredzamās vai lielākai par to, un plaušu oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātei (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) – 25% no paredzamās normas, kas koriģēta atbilstoši hemoglobīna (Hb) rādītājam, vai lielākai par to. 1 177 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu nerandomilastu 9 mg divas reizes dienā, nerandomilastu 18 mg divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā. Randomizācija tika stratificēta pēc nintedanibu vai pirfenidona lietošanas sākuma stāvoklī salīdzinājumā ar šo pamatterapiju nelietošanu. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija FVC absolūtās izmaiņas mililitros 52. nedēļā salīdzinājumā ar placebo. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam kāda no saliktā mērķa kritērija sastāvdaļu parādīšanās brīdim – pirmajam akūtajam IPF paasinājumam, pirmajai hospitalizācijai respiratora iemesla dēļ vai nāvei pētījuma laikā. Pacientu novērošanas perioda mediāna bija 14,6 mēneši pamatanalīzes laikā un 17,0 mēneši pētījuma beigu analīzē.

Pētījuma populācijā bija 83% vīriešu un 17% sieviešu, kuru vidējais vecums bija 70 gadi (diapazons: no 42 līdz 90 gadiem). 31% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. 68% pētījuma populācijas piederēja baltajai rasei, 32% – aziātu rasei un 0,5% – negroīdai/afroamerikāņu rasei. Sākuma stāvoklī par pulmonālo hipertensiju ziņoja 3% pacientu. 78% pacientu bija stabila ārstēšana ar nintedanibu (46%) vai pirfenidonu (32%), un 22% nebija neviens no šiem ārstēšanas veidiem (15% pacientu iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, un 8% bija iepriekš pārtraukuši ārstēšanu ar nintedanibu vai pirfenidonu). FVC vidējā vērtība sākuma stāvoklī bija 2 843 ml un 78% no paredzamās normas vērtības. Pacientiem, kuri lietoja nintedanibu vai pirfenidona pamatterapiju, slimība sākuma stāvoklī bija vairāk progresējusi, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja pamatterapiju, par ko liecināja zemāks vidējais paredzamais FVC % (77% salīdzinājumā ar 82%), zemāks vidējais paredzamais DLCO % (50% salīdzinājumā ar 55%), ilgāks vidējais laiks kopš pirmreizējas diagnozes noteikšanas (3,7 gadi salīdzinājumā ar 2,8 gadiem) un biežāka skābekļa atbalsta terapijas izmantošana (23% salīdzinājumā ar 16%).

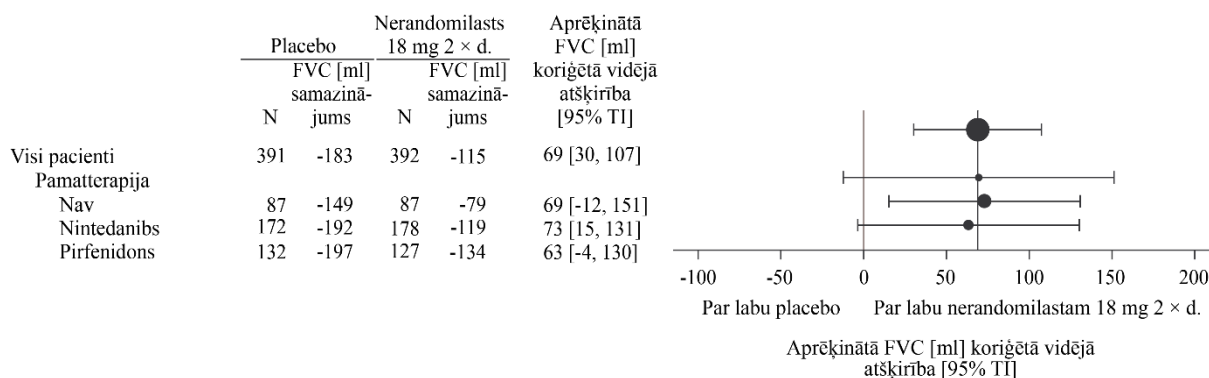
FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli

Kopumā pacientiem nerandomilasta grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā bija statistiski nozīmīgi labāks primārā mērķa kritērija rādītājs – FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Koriģētais vidējais samazinājums pacientiem, kuri lietoja 18 mg vai 9 mg nerandomilasta divas reizes dienā, bija attiecīgi -115 ml un -139 ml, bet placebo grupā koriģētais vidējais samazinājums bija -183 ml. Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar placebo grupu bija attiecīgi 69 ml (95% TI: 30; 107, p vērtība: 0,0005) un 45 ml (95% TI: 6; 83, p vērtība: 0,0222).

Zāļu mijiedarbību novēroja pacientiem, kuri lietoja pirfenidona IPF pamatterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šiem pacientiem, kuri lietoja 9 mg nerandomilasta divas reizes dienā, nenovēroja ārstēšanas efektu.

1. attēlā un 2. attēlā norādīti attiecīgi primārā mērķa kritērija rezultāti kopējā populācijā un atbilstoši IPF pamatterapijai, lietojot nerandomilasta 18 mg un 9 mg devas, salīdzinājumā ar atbilstošu placebo.

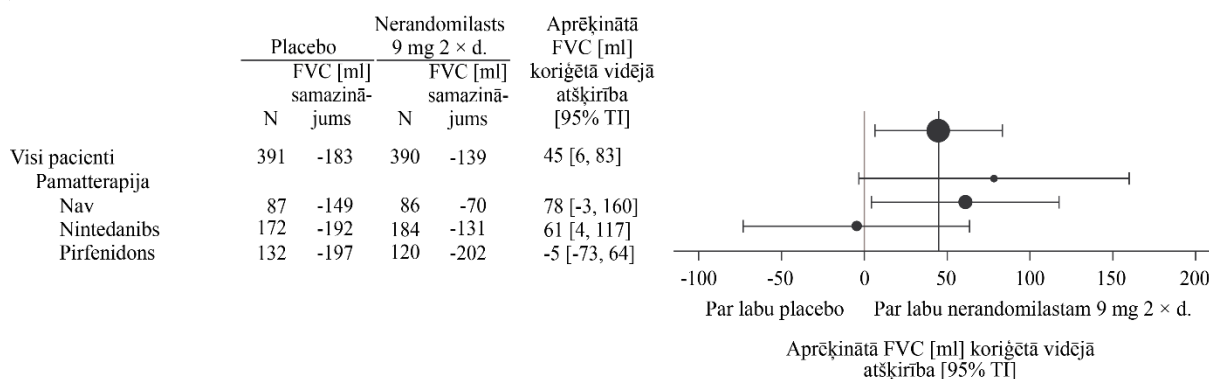
1. attēls. FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli FIBRONEER-IPF pētījumā pacientiem, kuri lietoja 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



Pacientiem, kuri nomira pirms 52. nedēļas, tika piemērotas 10. procentiles izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

2 × d. = divas reizes dienā

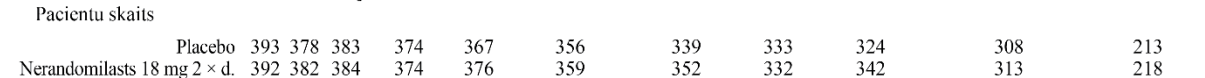
2. attēls. FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli FIBRONEER-IPF pētījumā pacientiem, kuri lietoja 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



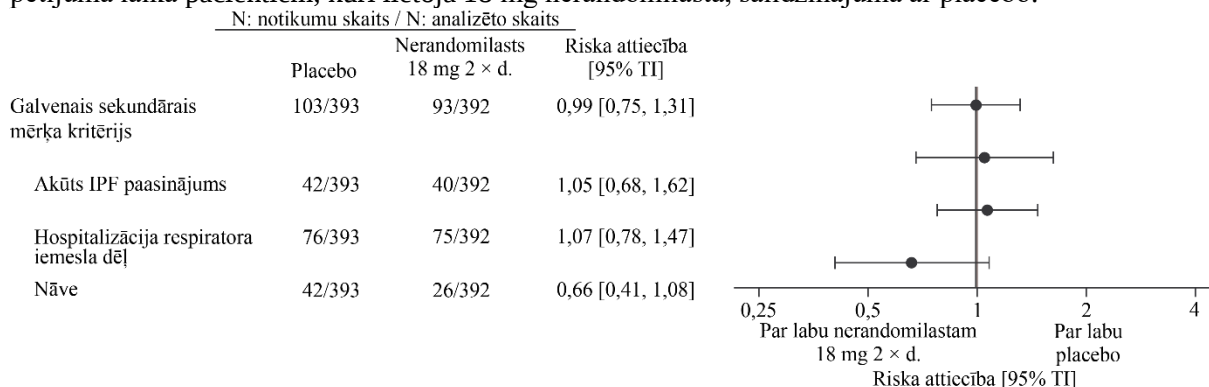
Pacientiem, kuri nomira pirms 52. nedēļas, tika piemērotas 10. procentiles izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

2 × d. = divas reizes dienā

3. attēlā attēlotas FVC izmaiņas laika gaitā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pacientiem, kuri lietoja nerandomilastu 18 mg divas reizes dienā, salīdzinājumā ar atbilstošu placebo. Attēlojot vidējās koriģētās FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, līknes sāk attālināties 2. nedēļā, un šī tendence turpinās līdz 52. nedēļai, kā arī vēlāk. Šī iedarbība laika gaitā tika konsekventi novērota visās IPF pamatterapijas apakšgrupās.

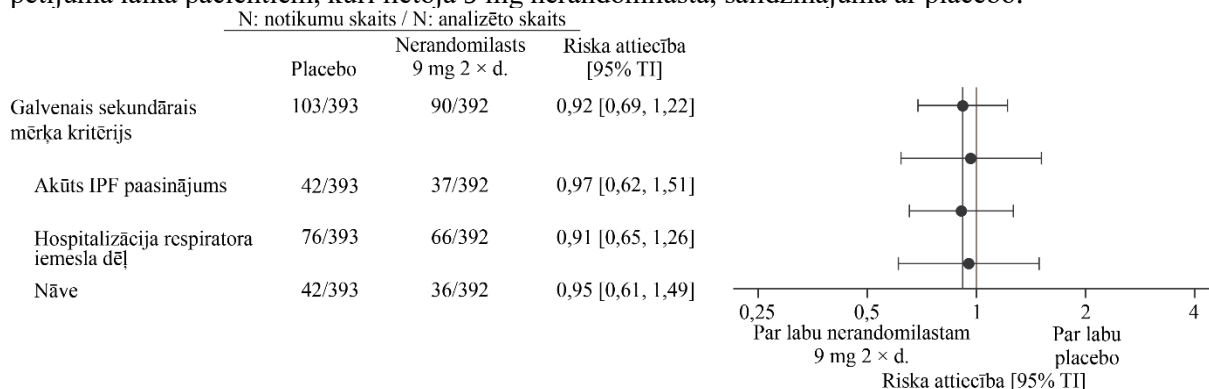


4. attēls. Akūts IPF paasinājums, hospitalizācija respiratora iemesla dēļ vai nāve FIBRONEER-IPF pētījuma laikā pacientiem, kuri lietoja 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



2 × d. = divas reizes dienā

5. attēls. Akūts IPF paasinājums, hospitalizācija respiratoru cēloņu dēļ vai nāve FIBRONEER-IPF pētījuma laikā pacientiem, kuri lietoja 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



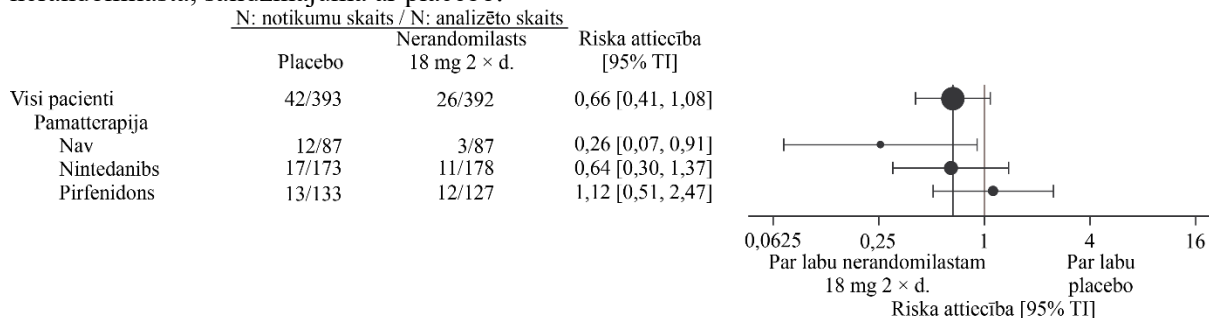
Rezultāti norādīti visai populācijai, kura lietoja 9 mg nerandomilasta divas reizes dienā, salīdzinājumā ar atbilstošu placebo.

2 × d. = divas reizes dienā

Pētījuma beigu analīzes laikā letāls iznākums bija 26 pacientiem (7%) 18 mg grupā, 36 pacientiem (9%) 9 mg grupā un 42 pacientiem (11%) placebo grupā. Riska attiecība laikam līdz nāvei bija 0,66 (95% TI: 0,41; 1,08) 18 mg devas grupā un 0,95 (95% TI: 0,61; 1,49) 9 mg devas grupā salīdzinājumā ar placebo.

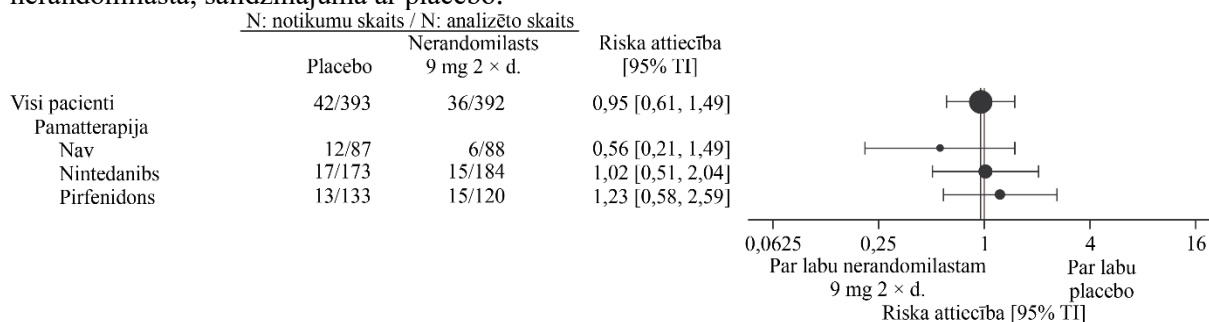
6. attēlā un 7. attēlā parādīta laika līdz nāvei analīze visa pētījuma laikā (pētījuma beigu analīze) atbilstoši pamatterapijas apakšgrupām attiecīgi nerandomilasta 18 mg un 9 mg devas grupā salīdzinājumā ar atbilstošu placebo.

6. attēls. Laiks līdz nāvei FIBRONEER-IPF pētījuma laikā pacientiem, kuri lietoja 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



2 × d. = divas reizes dienā

7. attēls. Laiks līdz nāvei FIBRONEER-IPF pētījuma laikā pacientiem, kuri saņēma 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



Rezultāti attēloti visai populācijai, kura lietoja 9 mg nerandomilasta divas reizes dienā, salīdzinājumā ar atbilstošu placebo.

2 × d. = divas reizes dienā

Progresējoša plaušu fibroze (PPF)

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (FIBRONEER-ILD) tika izvērtēta nerandomilasta klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem ar PPF. PPF pacienti tika atlasīti, ja viņiem augstas izšķirtspējas datortomogrāfijā (*high resolution computed tomography*, HRCT) bija izteikta fibroze (vairāk nekā 10% fibrotisku bojājumu) un progresēšanas klīniskas pazīmes (definētas kā 10% vai lielāks forsētās vitālās kapacitātes (FVC) samazinājums, FVC samazinājums diapazonā no 5% līdz mazāk nekā 10% un respiratoro simptomu vai radioloģiskās atrades pasliktināšanās vai respiratoro simptomu pasliktināšanās un radioloģiskās atrades pasliktināšanās, kas novērota 24 mēnešu laikā pirms atlases). Pacienta FVC bija jābūt 45% no paredzamās vērtības vai lielākai par to, un plaušu oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātei (DLCO) – 25% no paredzamās normas vērtības, kas koriģēta atbilstoši hemoglobīna (Hb) rādītājam, vai lielākai par to. Pētījumam piemēroti bija gan pacienti, kuri lietoja stabilu pamatterapiju ar nintedanibu, gan pacienti, kuri šādu terapiju nelietoja. 1 178 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu nerandomilastu 9 mg divas reizes dienā, nerandomilastu 18 mg divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā. Veicot centralizētu izvērtēšanu, randomizācija tika stratificēta pēc nintedaniba pamatterapijas lietošanas vai nelietošanas un pēc atrades augstas izšķirtspējas datortomogrāfijā (HRCT) (parasta intersticiāla pneimonija (*usual interstitial pneumonia*, UIP) vai UIP līdzīga atrade salīdzinājumā ar citu fibrotisku atradi).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija FVC absolūtās izmaiņas mililitros 52. nedēļā salīdzinājumā ar placebo. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam kāda no saliktā mērķa kritērija sastāvdaļu parādīšanās brīdim – pirmajam akūtajam intersticiālas plaušu slimības (IPS) paasinājumam, pirmajai hospitalizācijai respiratora iemesla dēļ vai nāvei pētījuma laikā. Pacientu novērošanas perioda mediāna bija 15,4 mēneši pamatanalīzes laikā un 17,2 mēneši pētījuma beigu analīzes laikā.

Pētījuma populācija bija 56% vīriešu un 44% sieviešu, kuru vidējais vecums bija 66 gadi (diapazons: no 26 līdz 88 gadiem). 20% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. 58% pētījuma populācijas piederēja baltajai rasei, 39% – aziātu rasei un 1% – negroīdu/afroamerikāņu rasei. Sākuma stāvoklī par pulmonālo hipertensiju ziņoja 5% pacientu.

44% pacientu bija stabila ārstēšana ar nintedanibu, 56% nebija ārstēšanas ar nintedanibu (44% pacientu iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu un 12% bija iepriekš pārtraukuši ārstēšanu ar nintedanibu). HRCT sākuma stāvoklī 71% pacientu bija UIP vai UIP līdzīga fibrotiska atrade, un 29% pacientu bija cita fibrotiska atrade. IPS klīniskās pamatdiagnozes bija šādas: autoimūna IPS (28%), hipersensitīvs pneimonīts (20%), neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija (20%), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija (19%) un citas IPS (14%). FVC vidējā vērtība sākuma stāvoklī bija 2 353 ml un 70% no paredzamās normas vērtības. Pacientiem, kuri saņēma nintedaniba pamatterapiju, slimība sākuma stāvoklī bija vairāk progresējusi, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja pamatterapiju, par ko liecināja nedaudz zemāks vidējais paredzamais FVC % (69% salīdzinājumā ar 71%), zemāks vidējais paredzamais DLCO % (45% salīdzinājumā ar 52%), nedaudz ilgāks vidējais

laiks kopš pirmreizējas IPS diagnozes noteikšanas (4,4 gadi salīdzinājumā ar 4,0 gadiem) un biežāka skābekļa atbalsta terapijas izmantošana (38% salīdzinājumā ar 19%).

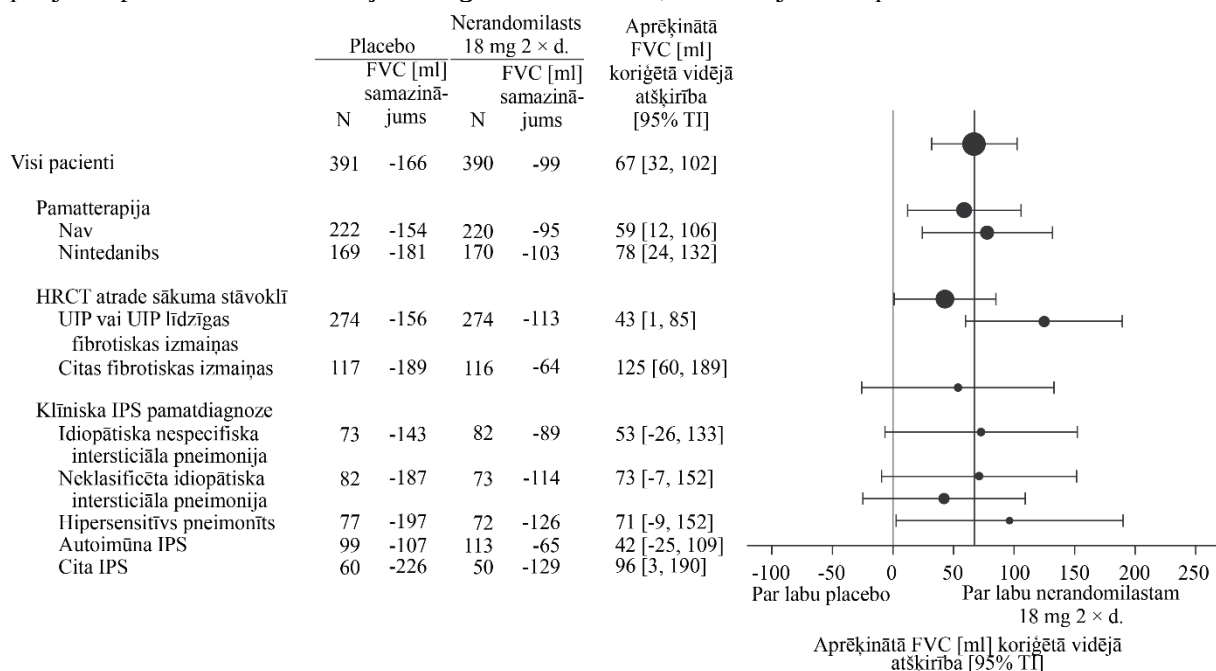
FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli

Kopumā pacientiem nerandomilasta grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā bija statistiski nozīmīgi labāks primārā mērķa kritērija rādītājs – FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Koriģētais vidējais samazinājums pacientiem, kuri lietoja 18 mg vai 9 mg nerandomilasta divas reizes dienā, bija attiecīgi -99 ml un -85 ml, bet placebo grupā koriģētais vidējais samazinājums bija -166 ml. Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar placebo grupu bija attiecīgi 67 ml (95% TI: 32; 102, p vērtība: 0,0002) un 81 ml (95% TI: 46; 116, p vērtība: < 0,0001).

Primārajā analizē tika iegūti konsekventi rezultāti visās iepriekš definētajās apakšgrupās neatkarīgi no nintedaniba pamatterapijas, HRCT atrades un klīniskās IPS pamatdiagnozes. Skatīt 8. attēlu un 9. attēlu.

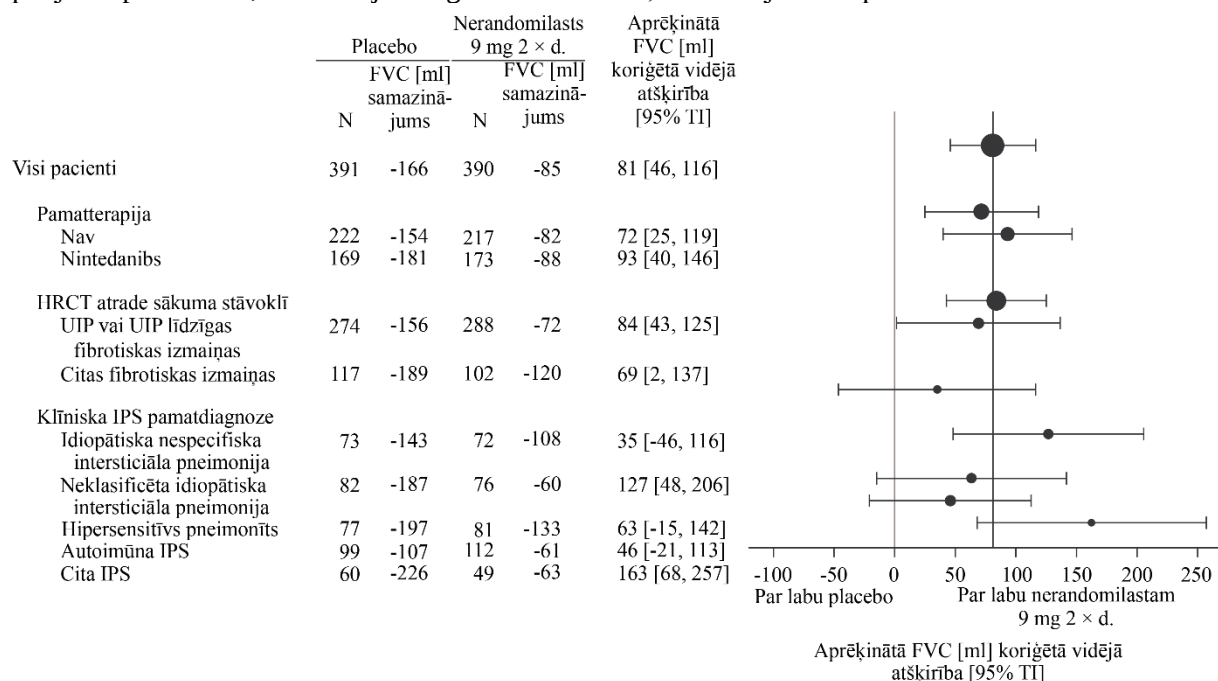
8. attēls. FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli FIBRONEER-ILD pētījumā pacientiem, kuri lietoja 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



Pacientiem, kuri nomira pirms 52. nedēļas, tika piemērotas 10. procentiles izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

2 × d. = divas reizes dienā

9. attēls. FVC (ml) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli FIBRONEER-ILD pētījumā pacientiem, kuri lietoja 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



Pacientiem, kuri nomira pirms 52. nedēļas, tika piemērotas 10. procentiles izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

2 × d. = divas reizes dienā

10. attēlā parādītas FVC izmaiņas laika gaitā no sākuma stāvokļa pacientiem, kuri lieto nerandomilastu 18 mg divas reizes dienā, salīdzinājumā ar atbilstošu placebo. Attēlojot vidējās koriģētās FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, līknes sāk attālināties 2. nedēļā, un šī atšķirība saglabājas līdz 52. nedēļai, kā arī vēlāk. Šī iedarbība laika gaitā tika konsekventi novērota neatkarīgi no nintedaniba pamatterapijas lietošanas.

FVC [ml] absolūto izmaiņu salīdzinājumā ar sākuma
stāvokli korigēta vidējā vērtība (SE)

Laiks (nedēļas)	Placebo (ml)	Nerandomilasts 18 mg 2 x d. (ml)
Sākuma stāvoklis	0	0
2 nedēļas	-10	15
6 nedēļas	-30	12
12 nedēļas	-55	8
18 nedēļas	-72	-12
26 nedēļas	-85	-22
36 nedēļas	-115	-38
44 nedēļas	-138	-65
52 nedēļas	-155	-90
64 nedēļas	-185	-115
76 nedēļas	-225	-140

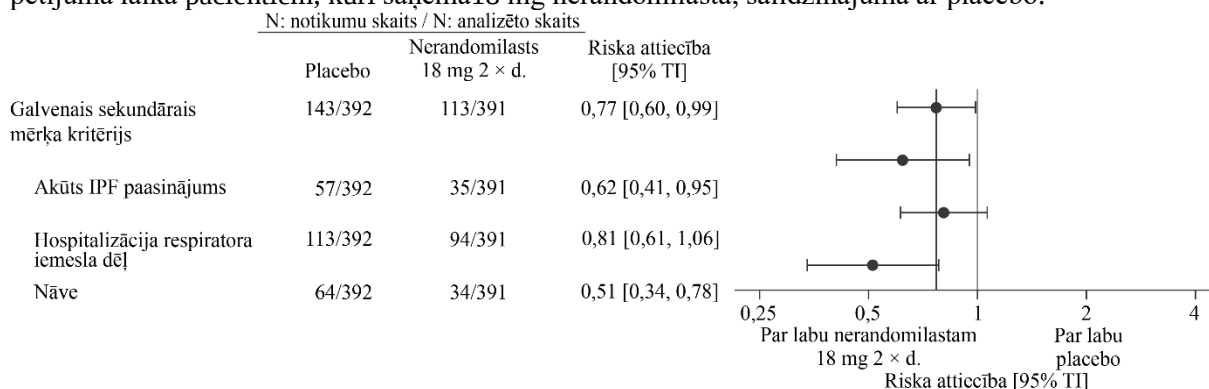
$2 \times d.$ = divas reizes dienā

Galvenais sekundārais saliktais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam akūta IPS paasinājuma notikumam, pirmajai hospitalizācijai respiratora iemesla dēļ vai nāvei pētījuma laikā. Akūts IPS paasinājums tika definēts kā stāvokļa akūta pasliktināšanās vai dispojas parādīšanās, parasti ne ilgākas par 1 mēnesi, jauns bilaterāls matstikla aizēnojums un/vai intensīvs aizēnojums uz IPS raksturīgu fibrotisku izmaiņu fona datortomogrāfijā vai stāvokļa pasliktināšanās, kuru pilnībā nevar izskaidrot ar sirds mazspēju vai šķidruma pārslodzi. Akūti IPS paasinājumi un hospitalizācijas respiratora iemesla dēļ netika izvērtētas.

Galvenā sekundārā mērķa kritērija risks bija skaitliski mazāks abās nerandomilasta devu grupās salīdzinājumā ar placebo grupu. Pamatanalīzes laikā galvenā sekundārā mērķa kritērija notikumi radās 95 pacientiem (24%) 18 mg grupā, 110 pacientiem (28%) 9 mg grupā un 122 pacientiem (31%) placebo grupā. Riska attiecība laikam līdz pirmajam notikumam bija 0,77 (95% TI: 0,59; 1,01, p vērtība: 0,0602) 18 mg devas grupā un 0,88 (95% TI: 0,68; 1,14, p vērtība: 0,3398) 9 mg devas grupā.

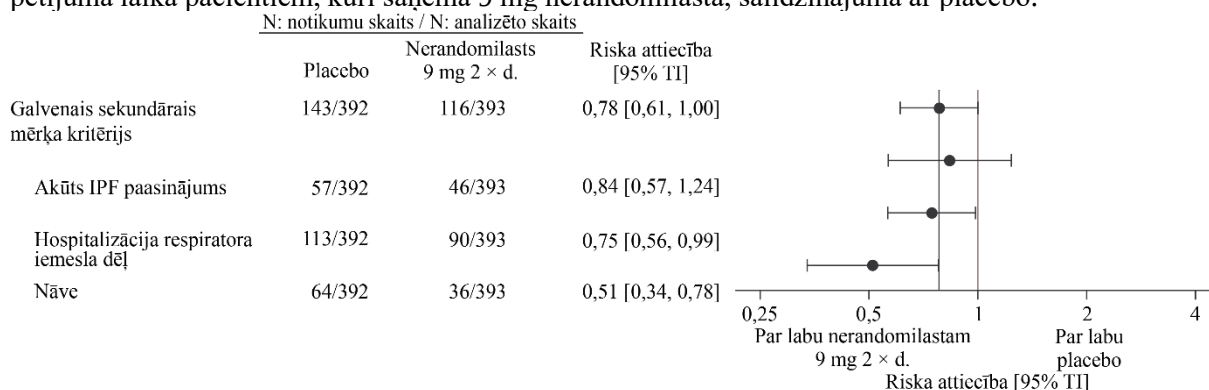
17

11. attēls. Akūts IPS paasinājums, hospitalizācija respiratoru cēloņu dēļ vai nāve FIBRONEER-ILD pētījuma laikā pacientiem, kuri saņēma 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



2 × d. = divas reizes dienā

12. attēls. Akūts IPS paasinājums, hospitalizācija respiratoru cēloņu dēļ vai nāve FIBRONEER-ILD pētījuma laikā pacientiem, kuri saņēma 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



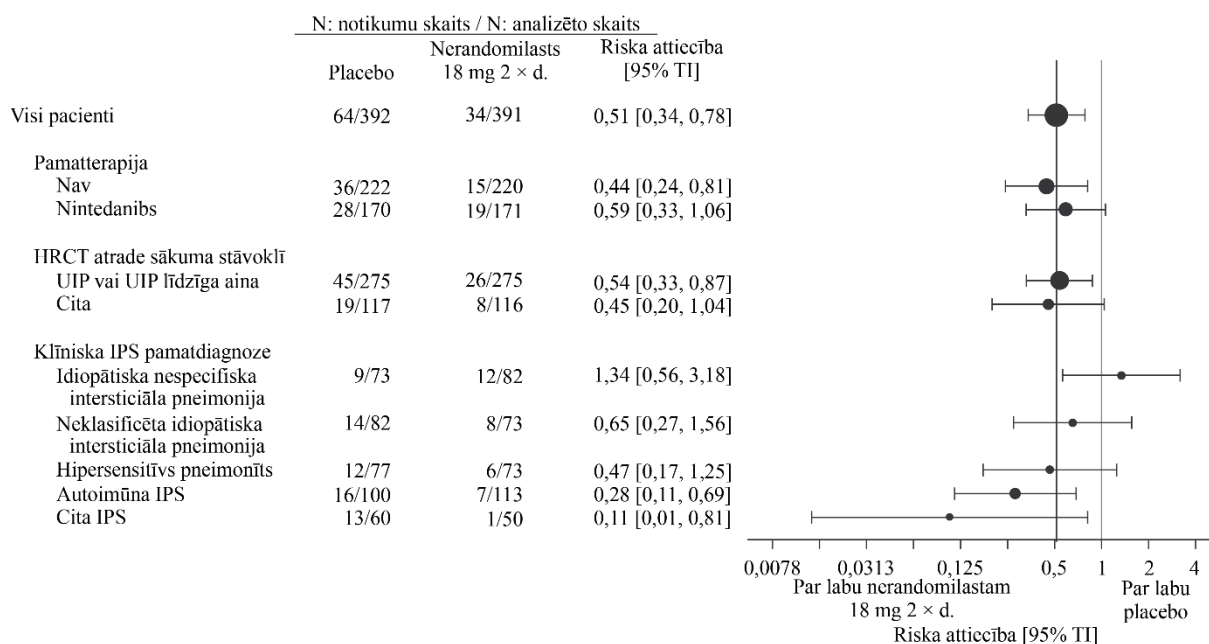
2 × d. = divas reizes dienā

Galvenā sekundārā mērķa kritērija rezultāti kopumā bija konsekventi neatkarīgi no nintedaniba pamatterapijas lietošanas vai atrades HRCT.

Pētījuma beigu analīzes laikā letāls iznākums bija 34 pacientiem (9%) 18 mg grupā, 36 pacientiem (9%) 9 mg grupā un 64 pacientiem (16%) placebo grupā. Riska attiecība laikam līdz nāvei bija 0,51 (95% TI: 0,34; 0,78) 18 mg devas grupā un 0,51 (95% TI: 0,34; 0,78) 9 mg devas grupā salīdzinājumā ar placebo.

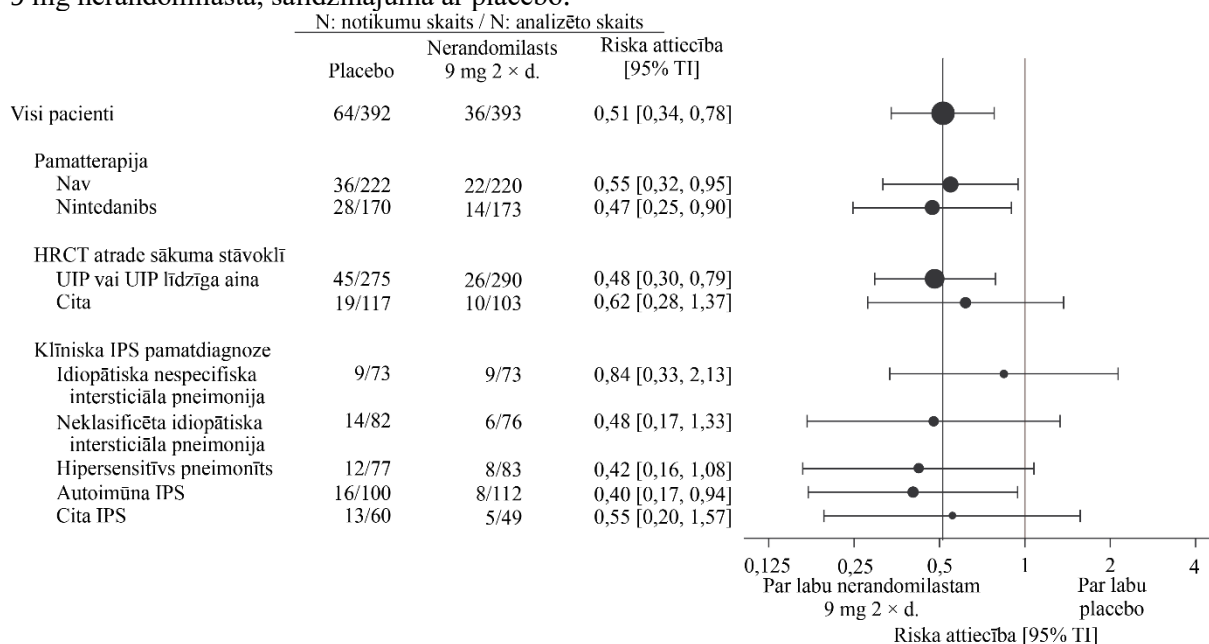
13. attēlā un 14. attēlā parādīta laika līdz letālam iznākumam analīze visa pētījuma laikā (pētījuma beigu analīze) atbilstoši pamatterapijas apakšgrupām un HRCT ainai, kā arī klīniskai IPS pamatdiagnozei attiecīgi nerandomilasta 18 mg un 9 mg devas grupā salīdzinājumā ar atbilstošu placebo

13. attēls. Laiks līdz letālam iznākumam FIBRONEER-ILD pētījuma laikā pacientiem, kuri saņēma 18 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



2 × d. = divas reizes dienā

14. attēls. Laiks līdz letālam iznākamam FIBRONEER-ILD pētījuma laikā pacientiem, kuri saņēma 9 mg nerandomilasta, salīdzinājumā ar placebo.



2 × d. = divas reizes dienā

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Jascayd vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nerandomilasta farmakokinētika ir raksturota veseliem brīvprātīgajiem, pacientiem ar IPF un pacientiem ar PPF. Šīm populācijām nekonstatēja klīniski būtiskas nerandomilasta farmakokinētikas atšķirības.

Uzsūkšanās

Pēc 9 mg un 18 mg nerandomilasta devu iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc mediānā laika (T_{max}) 1,00–1,25 h (diapazons: 0,5–4 stundas). Nerandomilasta absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi, ir 73% (90% TI: 67–79%).

Lietojot 18 mg nerandomilasta kopā ar augsta tauku satura un augstas kaloritātes maltīti, nerandomilasta iedarbība klīniski būtiski nemainījās (AUC palielinājās par aptuveni 15%, bet C_{max} samazinājās par aptuveni 14%).

Izkliede

Pēc vienreizējas intravenozas nerandomilasta ievadīšanas ģeometriskais vidējais izklijes tilpums V_{ss} bija aptuveni 94 l (gCV 32,0%). *In vitro* nerandomilasts darbojas kā P-gp transportproteīna substrāts, bet nedarbojas kā BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 un OCT2 substrāts.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās 77% nerandomilasta neatkarīgi no koncentrācijas.

Veseliem brīvprātīgajiem nerandomilasts galvenokārt izklijējās plazmā, tā asins-plazmas attiecība bija 0,6–0,8.

Biotransformācija

Nerandomilasts metabolizējas, galvenokārt, oksidācijas, ko veic CYP3A enzīmi, un glikuronizācijas, ko veic vairāki uridīna-5'-difosfo-glikuronoziltransferāzes enzīmi, ceļā.

Pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas galvenā asinīs cirkulējošā viela bija nerandomilasts, kas veidoja aptuveni 50% no cirkulējošās radioaktivitātes.

Pēc vairāku 12 mg nerandomilasta devu iekšķīgas lietošanas divas reizes dienā vienīgais plazmā noteiktais galvenais metabolīts līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija divkārti oksidētais metabolīts BI 764333/M480(4). Šis farmakoloģiski neaktīvais metabolīts veidoja 12% no visa līdzsvara koncentrācijas apstākļos plazmā noteiktā materiāla, kas sastāvēja no sākotnējā savienojuma un visiem tā metabolītiem.

Nerandomilastam ir hirāls sēra atoms, un Jascayd galvenokārt satur hirāli tīru nerandomilastu (R-enantiomēru). Pēc iekšķīgas nerandomilasta lietošanas metabolisma ceļā notiek R-enantiomēra hirāla inversija S-enantiomērā. S-enantiomērs ir identificēts kā mazsvarīgs (3% no kopējās cirkulējošās radioaktivitātes) nerandomilasta metabolīts, un tas ir farmakoloģiski neaktīvs. Farmakoloģiski aktīvais R-enantiomērs ir galvenais cirkulējošais enantiomērs.

Eliminācija

Pēc vairāku iekšķīgu 18 mg nerandomilasta devu lietošanas divas reizes dienā terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni no 10 līdz 17 h, un ģeometriskais vidējais šķietamais plazmas klīrenss līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija 274 ml/min ar 23,6% starppersonu mainību (gCV%). 9 dienu laikā pēc vienreizējas 18 mg radioaktīvi iezīmēta nerandomilasta devas iekšķīgas lietošanas izdalās aptuveni 95% no devas – 58% fēcēs (13% neizmanītā veidā), un 36% – urīnā (12% neizmanītā veidā).

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienreizēju devu (no 0,06 līdz 48 mg) un vairāku devu (no 1 līdz 18 mg divas reizes dienā) iekšķīgas lietošanas nerandomilastam novēroja devai proporcionālu farmakokinētiku.

Pēc 18 mg nerandomilasta iekšķīgas lietošanas divas reizes dienā līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 4 dienu laikā, un uzkrāšanās attiecība bija līdz 1,38 atbilstoši AUC un C_{max} .

FK īpašām pacientu grupām

Vecums, dzimums, etniskā piederība, nieru vai aknu darbības traucējumi

Netika atklātas klīniski būtiskas nerandomilasta farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (18–90 gadi), dzimuma, etniskās piederības (spāņu/latīņamerikāņu vai cita), viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no ≥ 15 līdz < 90 ml/min pēc CKD-EPI formulas) vai viegliem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Personas ar terminālu nieru slimību un personas ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav pētītas.

Rase

Aziātu izcelsmes pacientiem ir līdz 47% augstāka nerandomilasta minimālā koncentrācija salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem. Nav paredzams, ka šī iedarbība varētu būt klīniski būtiska.

Ķermeņa masa

Populācijas FK analīze liecināja par lielāku nerandomilasta iedarbību pacientiem ar mazāku ķermeņa masu un mazāku iedarbību pacientiem ar lielāku ķermeņa masu. Nav paredzams, ka ķermeņa masa varētu klīniski būtiski ietekmēt nerandomilasta koncentrāciju plazmā.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Nerandomilasta minimālās koncentrācijas palielināšanās līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija saistīta ar labāku efektivitāti pacientiem ar IPF un PPF, par ko liecināja mazāks absolūtās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) samazinājums 52 nedēļu laikā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Pierādījumi par iespējamu fototoksicitāti nav iegūti.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi tika veikti žurkām, pundurcūkām un pērtiķiem. Žurkām un pundurcūkām galvenā atrade bija vaskulopātija (iekaisums, asinsizplūdums un asinsvadu nekroze). Pērtiķiem lietojot devu līdz 30 mg/kg/dienā (10 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*, MRHD), nevēlama vaskulāra iedarbība netika novērota (skatīt 4.2. apakšpunktu). Žurkām un pundurcūkām novērotās nevēlamās asinsvadu blakusparādības ietekmēja dažādus audus (t.i., žurkām – apzarni un kuņģa un zarnu traktu, pundurcūkām – sirdi un plaušas). Ilgtermiņa pētījumos, žurkām lietojot devu līdz 2 mg/kg/dienā, nevēlamās asinsvadu izmaiņas nenovēroja; vienai pundurcūkai, lietojot devu 3 mg/kg/dienā (abas devas atbilst iedarbībai cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), tika novērotas asinsvadu izmaiņas. Iedarbības robežvērtība pērtiķiem, kas tiek uzskatīta par cilvēkiem vislīdzīgāko sugu, liecināja, ka primāti ir mazāk jutīgi pret ietekmi uz asinsvadiem nekā citas sugas.

Toksikoloģijas pētījumos pērtiķiem iedarbībā, kas vairāk nekā 10 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD, novēroja vemšanu un izmaiņas sirdī (fokāla deģenerācija vai nekroze, kas nav saistīta ar asinsvadu izmaiņām).

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Fertilitāte un agrīna embrionālā attīstība

Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem, lietojot nerandomilasta devu 6 mg/kg/dienā (aptuveni 4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), nevēlamu ietekmi uz pārošanos, fertilitāti vai spermu nenovēroja.

Žurku mātītēm samazinājās pārošanās un fertilitātes rādītāji, lietojot lielāko testēto devu 9 mg/kg/dienā (aptuveni 9 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), un šīs devas lietošana bija saistīta ar vispārēju toksicitāti. Šāda iedarbība netika novērota, lietojot nenovērojamas nevēlamas iedarbības līmeņa (*No Observed Adverse Effects Level*, NOAEL) devu 6 mg/kg/dienā (aptuveni 4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD). Fertilitātes, agrīnās embrionālās attīstības un embriofetālās attīstības pētījumos žurkām novēroja agrīnas resorbcijas pieaugumu, lietojot devas ≥ 6 mg/kg/dienā. Šāda iedarbība netika novērota, lietojot NOAEL devu 3 mg/kg/dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD).

Dzimumbriedumu sasniegušām pērtiķu mātītēm 39 nedēļas lietojot nerandomilasta devu no 10 mg/kg/dienā līdz 30 mg/kg/dienā (aptuveni 3 vai 10 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), novēroja sporādisku menstruālā cikla pagarināšanos. Pērtiķiem lietojot devu 3 mg/kg/dienā (atbilst iedarbībai cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), ietekmi uz menstruāliem cikliem nenovēroja.

Estrālā cikla izmaiņas žurkām netika novērotas.

Embriofetālā attīstība

Pēc radioaktīvi iezīmēta nerandomilasta ievadīšanas grūsnām žurkām, radioaktivitāte tikai konstatēta placentā, embriju-augļu asinīs un audos, kas liecina par placentārās barjeras šķērsošanu.

Embriofetālās attīstības pētījumos žurkām un trušiem, lietojot augstākās testētās devas 9 mg/kg/dienā un 15 mg/kg/dienā, kas attiecīgi 7 un 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD, teratogēna iedarbība, skeleta izmaiņas un fetotoksicitāte netika novērota. Žurkām no 6. līdz 17. gestācijas dienai lietojot devu 6 mg/kg/dienā (5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), tika novērota embriofetālā letalitāte ar agrīnas resorbcijas pieaugumu saistītas augļa nāves pēc implantācijas dēļ. Žurkām un trušiem lietojot NOAEL devu 3 mg/kg/dienā un 15 mg/kg/dienā (aptuveni attiecīgi 3 un 4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), embriofetālā letalitāte netika novērota.

Prenatālā un postnatālā attīstība

Devas diapazona noteikšanas prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām, mātītēm no 6. gestācijas dienas līdz 6. laktācijas dienai lietojot devu 6 mg/kg/dienā (aptuveni 5 līdz 6 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD), tika novērota mazāka mazuļu ķermeņa masa. Pivotalā prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā, grūsnām žurku mātītēm no 6. gestācijas dienas līdz 20. laktācijas dienai lietojot nerandomilastu līdz augstākajai testētajai devai 3 mg/kg/dienā (aptuveni 2 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot MRHD), netika konstatēta ietekme uz mātes veselību vai toksicitāte, vai ietekme uz F1 paaudzes (pēcnācēju) attīstību, uzvedību un reproduktīvajām spējām. Šajā pētījumā žurku mazuļu plazmā laktācijas perioda laikā tika atklāts nerandomilasts.

Vienreizējas devas piena sekrēcijas pētījumā laktējošām žurkām, kuras iekšķīgi lietoja radioaktīvi iezīmētu nerandomilastu, laktējošo mātīšu pienā un plazmā konstatēja līdzīgu kopējo radioaktivitātes koncentrāciju; maksimālā radioaktivitāte tika konstatēta 1 stundu pēc devas lietošanas, un koncentrācija bija būtiski mazāka 24 stundas pēc devas lietošanas. Kopējā radioaktivitāte dzīvnieku pienā ne vienmēr ļauj prognozēt aktīvās vielas koncentrāciju cilvēku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

9 mg apvalkotās tabletes

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Hipromeloze 2910
Talks
Mannīts
Makrogols 8000
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

18 mg apvalkotās tabletes

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Hipromeloze 2910
Talks
Mannīts
Makrogols 8000
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Melnais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri.
Iepakojuma lielumi: 10 × 1, 30 × 1 vai 60 × 1 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar bērniem neatveramu aizdari.
Iepakojuma lielumi: 60 vai 180 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai [un citi norādījumi par rīkošanos]

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotājs, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes
nerandomilastum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 9 mg nerandomilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 × 1 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotās tabletes

60 × 1 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2040/001 10 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/002 30 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/003 60 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/004 60 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/005 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jascayd 9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES PERFORĒTS BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 9 mg tabletes
nerandomilastum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes
nerandomilastum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 9 mg nerandomilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2040/004 60 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/005 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes
nerandomilastum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 18 mg nerandomilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 × 1 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotās tabletes

60 × 1 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2040/006 10 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/007 30 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/008 60 × 1 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/009 60 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/010 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jascayd 18 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES PERFORĒTS BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 18 mg tabletes
nerandomilastum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes
nerandomilastum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 18 mg nerandomilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2040/009 60 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2040/010 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes

nerandomilastum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Jascayd un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jascayd lietošanas
3. Kā lietot Jascayd
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jascayd
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jascayd un kādam nolūkam to lieto

Jascayd satur aktīvo vielu nerandomilastu.

Tās ir zāles, ko sauc par fosfodiesterāzes 4B inhibitoru, un tās palīdz regulēt Jūsu imūnās sistēmas aktivitāti un mazināt audu rētošanos.

Jascayd lieto:

- lai ārstētu idiopātisku plaušu fibrozi (IPF) pieaugušajiem;
- lai ārstētu progresējošu plaušu fibrozi (PPF) pieaugušajiem.

IPF un PPF ir plaušu slimības, kuru gadījumā plaušu audi laika gaitā sabiezē, kļūst neelastīgi un sarētojas. Rētaudu veidošanās apgrūtinā spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinsriti, apgrūtinot dziļu elpošanu. Jascayd palīdz samazināt turpmāku rētaudu veidošanos un plaušu elastības samazināšanos, tādējādi atvieglojot elpošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jascayd lietošanas

Nelietojiet Jascayd šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nerandomilastu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jascayd lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs lietojat nintedanibu vai pirfenidonu, jo šīs zāles var palielināt noteiktu blakusparādību risku;

- ja Jums ir kuņģa vai zarnu trakta darbības traucējumi;
- ja Jums nintedanība vai pirfenidona lietošanas laikā ir vai kādreiz ir bijuši kuņģa vai zarnu trakta darbības traucējumi;
- ja Jums ir psihiskās veselības problēmas.

Jascayd lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir caureja, slikta dūša (nelabums) vai ēstgribas trūkums;
- ja Jums ir neizskaidrojams ķermeņa masas zudums.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, vai šīs zāles šajā populācijā ir drošas un efektīvas.

Citas zāles un Jascayd

Jascayd var ietekmēt citu zāļu darbību, un citas zāles var ietekmēt Jascayd darbību.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Īpaši svarīgi tas ir tad, ja lietojat pirfenidonu (citas zāles IPF ārstēšanai), jo tas var pavājināt Jascayd iedarbību.

Turklāt pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo tās var pavājināt Jascayd iedarbību:

- karbamazepīns – zāles epilepsijas un noteikta veida nervu sāpju ārstēšanai;
- asinszāle – augu izcelsmes zālēm, kas palīdz vieglas depresijas, menopauzes simptomu un noteiktu garastāvokļa traucējumu, piemēram, trauksmes, gadījumā;
- rifampicīns – antibiotika tuberkulozes un citu bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- fenitoīns – zāles epilepsijas ārstēšanai;
- bosentāns – zāles pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai;
- metamizols – zāles sāpju un drudža mazināšanai.

Pastāstiet arī ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm. Ārsts var samazināt Jascayd devu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, jo tās var palielināt Jascayd līmeni asinīs:

- klaritromicīns – antibiotisks līdzeklis bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols – zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ritonavīrs – zāles COVID-19 un HIV infekcijas ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Šīs zāles var izraisīt grūtniecības pārtraukšanu (spontāno abortu). Jascayd lietošanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jūs kopā ar ārstu izlemsiet, vai zāļu lietošanas ieguvums pārsniedz risku Jūsu bērnam.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Jascayd lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka šīs zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Jascayd satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Jascayd satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Jascayd

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums pateiks, cik daudz un kad Jascayd lietot.

Ieteicamā deva ir viena 18 mg Jascayd tablete divas reizes dienā. Lietojiet tabletes ar aptuveni 12 stundu intervālu.

Ārsts var samazināt Jascayd devu līdz 9 mg divas reizes dienā, ņemot vērā:

- cik labi Jūs panesat Jascayd;
- citas lietotās zāles.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.
- Tableti var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

Ja nevarat norīt veselu Jascayd tableti:

- ielejiet glāzē aptuveni 100 ml negāzēta, istabas temperatūras ūdens. Nelietojiet citus šķidrumus;
- iemetiet tableti ūdenī, to nesasmalcinot;
- aptuveni 15 līdz 20 minūtes ar regulāriem intervāliem samaisiet ūdeni, līdz tablete ir sadalījusies ļoti mazos gabaliņos (tā pilnībā neizšķīst);
- izdzeriet Jascayd un ūdens maisījumu 2 stundu laikā pēc samaisīšanas;
- ja neizdzerat maisījumu uzreiz pēc sagatavošanas, pirms dzeršanas samaisiet to vēlreiz;
- ielejiet glāzē vēl 100 ml ūdens un izdzeriet to. Tas garantē, ka Jūs lietosiet pilnu devu.

Ja esat lietojis Jascayd vairāk nekā noteikts

Nekavējieties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Jascayd

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet nākamo devu parastajā laikā. **Nelietojiet** izlaisto devu. **Nelietojiet** vairāk nekā divas 18 mg Jascayd tabletes 1 dienā.

Ja pārtraucat lietot Jascayd

Jums jāturpina Jascayd lietošana līdz brīdim, kamēr ārsts liks Jums to pārtraukt. Nepārtrauciet Jascayd lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska plaušu fibroze (IPF)

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša (nelabums);
- muguras sāpes;
- svāra samazināšanās.

Progresējoša plaušu fibroze (PPF)

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša (nelabums);
- muguras sāpes;
- svāra samazināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jascayd

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai pudeles marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jascayd satur

Jascayd 9 mg tabletes

- Aktīvā viela ir nerandomilasts. Katra tablete satur 9 mg nerandomilasta.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts;
 - mikrokristāliskā celuloze;
 - hidroksipropilceluloze;
 - kroskarmelozes nātrija sāls;
 - magnija stearāts;
 - hipromeloze 2910;
 - talks;
 - mannīts;
 - makrogols 8000;
 - dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Jascayd 18 mg tabletes

- Aktīvā viela ir nerandomilasts. Katra tablete satur 18 mg nerandomilasta.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts;
 - mikrokristāliskā celuloze;
 - hidroksipropilceluloze;
 - kroskarmelozes nātrija sāls;
 - magnija stearāts;
 - hipromeloze 2910;
 - talks;
 - mannīts;
 - makrogols 8000;
 - sarkanais dzelzs oksīds (E 172);
 - melnais dzelzs oksīds (E 172).

Jascayd ārējais izskats un iepakojums

Jascayd 9 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, ovālas un abpusēji izliektas. Tām vienā pusē ir uzraksts “F9”, bet otrā pusē – Boehringer Ingelheim logotips. Tabletes ir 9,5 mm garas un 4,6 mm platas.

Jascayd 18 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, ovālas un abpusēji izliektas. Tām vienā pusē ir uzraksts “F18”, bet otrā pusē – Boehringer Ingelheim logotips. Tabletes ir 12 mm garas un 5,9 mm platas.

Jascayd tabletes ir pieejamas:

- PVH/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.
Iepakojuma lielumi: 10 × 1, 30 × 1 vai 60 × 1 apvalkotās tabletes.
- ABPE pudelē ar bērniem neatveramu aizdari.
Iepakojuma lielumi: 60 vai 180 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.