

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita
Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 9 mg nerandomilast.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 81.1 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 18 mg nerandomilast.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 162.2 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn isfar ċar, imnaqqxa b'"F9" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 9.5 mm, wisa' tal-pillola: 4.6 mm).

Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn aħmar ċar, imnaqqxa b'"F18" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra (tul tal-pillola: 12 mm, wisa' tal-pillola: 5.9 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Jascayd huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'Fibrozi Pulmonari Idjopatika (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*).

Jascayd huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'Fibrozi Pulmonari Progressiva (PPF, *Progressive Pulmonary Fibrosis*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada minn tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' mard li għalihom Jascayd huwa approvat.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 18 mg darbtejn kuljum, mogħtija madwar 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin.

Ibbażat fuq it-tolleranza tal-pazjent individwali tal-effetti sekondarji ta' dijarea jew tnaqqis fil-piż (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.8) u bbażat fuq il-benefiċċju antiċipat tat-trattament b'nerandomilast (ara sezzjoni 5.1), id-doża tista' titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (hlief f'pazjenti li jużaw pirfenidone jew indutturi qawwija jew moderati taċ-ċitokromu P450 3A (CYP3A) fl-istess waqt, ara sezzjoni 4.5). Ladarba r-reazzjoni avversa tkun għaddiet jew tkun ikkontrollata b'mod adegwat, it-trattament jista' jerga' jinbada bid-doża rakkomandata ta' 18 mg darbtejn kuljum.

Użu flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A

Jekk jintuża flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża trid titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Użu flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A

Jekk jintuża flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A, id-doża rakkomandata hija ta' 18 mg darbtejn kuljum u m'għandhiex titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Użu flimkien ma' pirfenidone

L-użu flimkien ma' pirfenidone naqqas l-esponiment għal nerandomilast b'madwar 50% (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti li jużaw pirfenidone, id-doża rakkomandata hija ta' 18 mg darbtejn kuljum u m'għandhiex titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jmiss għandha tittiehed fil-ħin skedat li jmiss. Il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali. Id-doża massima rakkomandata ta' 18 mg darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat, jew sever ($\text{eGFR} \geq 15$ u < 90 mL/min, ibbażat fuq il-formula CKD-EPI) (ara sezzjoni 5.2).

It-trattament ta' pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju ($\text{eGFR} < 15$ mL/min) mhuwiex rakkomandat. Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' nerandomilast f'dawn il-pazjenti ma ġewx investigati.

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat (Child-Pugh klassi B) (ara sezzjoni 5.2).

It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) mhuwiex rakkomandat. Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' nerandomilast f'dawn il-pazjenti ma ġewx investigati.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriki għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jascayd huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma.

Jascayd jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Metodu alternattiv ta' kif għandu jingħata

Għal pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilghu l-pillola sħiħa, il-pillola tista' titferrex f'tazza ma' madwar 100 mL ta' ilma tax-xorb mhux karbonizzat, f'temperatura tal-kamra. M'għandhomx jintużaw likwidi oħra. Il-pillola għandha titpoġġa fl-ilma mingħajr ma titfarrak u titħawwad b'mod regolari għal madwar 15-20 minuta sakemm il-pillola titferrex f'biċċiet żgħar ħafna (il-pilloli mhux se jinħallu kompletament). Wara li ssir it-taħlita, id-dispersjoni li tirriżulta għandha tinxtorob fi żmien sagħtejn. Jekk id-dispersjoni ma tinxtorobx immedjatament, il-pazjenti għandhom jergġu jhawduha qabel ma jixorbuha. It-tazza għandha titlaħlah b'madwar 100 mL ta' ilma li għandu jinxtorob ukoll biex jiġi żgurat li tingħata d-doża sħiħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijarrea, dardir u tnaqqis fl-aptit

Fi provi kliniċi, diarea, dardir u tnaqqis fl-aptit kienu reazzjonijiet avversa rappurtati b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8) partikolarment f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast flimkien ma' nintedanib jew pirfenidone. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' intensità ħafifa sa moderata. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u r-reazzjonijiet avversi għandhom jiġu mmaniġġjati bi trattamenti sintomatiċi adegwati bħal idratazzjoni u prodotti mediċinali kontra d-dijarea jew kontra d-dardir, kif applikabbli. It-tnaqqis fit-terapija fl-isfond b'nintedanib jew pirfenidone għandu jiġi mmaniġġjat skont il-parir fl-SmPCs rispettivi. Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti li huma debilitati, għandhom sintomi gastrointestinali eżistenti, jew kellhom reazzjonijiet avversi gastrointestinali sinifikanti b'nintedanib jew pirfenidone qabel. Jekk pazjenti b'dijarea severa jew persistenti, dardir jew tnaqqis fl-aptit ma jirrispondux għal trattament sintomatiku, tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2) jew interruzzjoni tat-trattament, it-trattament b'nerandomilast għandu jitwaqqaf.

Tnaqqis fil-piż

It-trattament b'nerandomilast kien assoċjat ma' telf ta' piż dipendenti mid-doża, partikolarment bl-użu flimkien ma' nintedanib. Il-piż tal-ġisem għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari waqt it-terapija. Jekk

it-telf ta' piż mhux spjegat isir progressiv jew klinikament ta' thassib, it-trattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament. Nerandomilast għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma taħt il-piż jew li għandhom kundizzjonijiet li fihom telf ta' piż addizzjonali jista' jkun medikament mhux mixtieq (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi psikjatriċi

Disturbi psikjatriċi jistgħu jkunu komorbidità komuni f'pazjenti b'IPF u PPF. Avvenimenti psikjatriċi, inklużi każijiet rari ħafna ta' ideazzjoni u mġiba li wiehed jista' jwettaq suwiċidju, ġew irrappurtati fi studji kliniċi b'nerandomilast fil-gruppi tat-trattament kollha. Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' rutina għal disturbi psikjatriċi.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi ta' valutazzjoni *in vitro*, fil-biċċa l-kbira nerandomilast huwa metabolizzat permezz ta' CYP3A u huwa sottostrat tal-glikoproteina-P (P-gp, P-glycoprotein).

Effetti ta' prodotti ohra fuq nerandomilast

Inibituri qawwija ta' CYP3A

Impatt Kliniku:	Meta doża waħda ta' 6 mg nerandomilast ingħatat flimkien ma' doži multipli ta' itraconazole (inibitur doppju qawwi ta' CYP3A u P-gp) f'voluntiera f'saħħithom, l-esponiment għal nerandomilast żdied bi 2.2 darbiet għall-AUC u b'1.3 darbiet għas- C_{max} .
Intervent:	Jekk jintuża flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża trid titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).
Eżempji:	Clarithromycin, itraconazole, ritonavir

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A

Impatt Kliniku:	Meta doża waħda ta' 18 mg nerandomilast ingħatat flimkien ma' doži multipli ta' carbamazepine (induttur qawwi ta' CYP3A) f'voluntiera f'saħħithom, l-esponiment għal nerandomilast naqas b'51% għall-AUC u b'31% għas- C_{max} . Meta doża waħda ta' 18 mg nerandomilast ingħatat flimkien ma' doži multipli ta' bosentan (induttur moderat ta' CYP3A) f'voluntiera f'saħħithom, l-esponiment għal nerandomilast naqas b'41% għall-AUC u bi 15% għas- C_{max} .
Intervent:	Jekk jintuża flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A, id-doża rakkomandata hija ta' 18 mg darbtejn kuljum u m'għandhiex titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).
Eżempji:	Carbamazepine, St. John's wort, rifampicin, phenytoin, bosentan, metamizole

Pirfenidone

Impatt Kliniku:	L-użu flimkien ma' pirfenidone naqqas l-esponiment ta' nerandomilast b'madwar 50%, abbażi ta' $C_{trough,ss}$ osservat fl-istudju ta' fażi 3 f'pazjenti b'IPF. Abbażi ta' data <i>in vitro</i> , pirfenidone jista' jinduċi l-attività ta' CYP3A, li twassal għal tnaqqis fl-esponiment għal nerandomilast. Meta nerandomilast ingħata flimkien ma' pirfenidone f'pazjenti b'IPF f'din il-prova ta' fażi 3, l-effikaċja ma' gietx osservata bid-doża ta' 9 mg iżda kienet osservata riduzzjoni fit-tnaqqis tal-Kapaċità Vitali Sfurzata (FCV, <i>Forced Vital Capacity</i>) bid-doża ta' 18 mg (ara sezzjoni 5.1).
Intervent:	F'pazjenti li jużaw pirfenidone, id-doża rakkomandata hija ta' 18 mg darbtejn kuljum u m'għandhiex titnaqqas għal 9 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Nintedanib

L-użu flimkien ma' nintedanib ma biddilx l-esponiment ta' nerandomilast abbażi tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi fi stat fiss.

Effetti ta' nerandomilast fuq prodotti oħra

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika tas-sustanzi attivi li għejjin meta ntuzaw flimkien ma' nerandomilast: pirfenidone, nintedanib, u midazolam mill-halq (sottostrat ta' CYP3A4). Ibbażat fuq ir-rizultati għall-użu flimkien ma' midazolam, nerandomilast mhux mistenni li jnaqqas jew iżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali oħra li fil-biċċa l-kbira huma metabolizzati permezz ta' CYP3A, eż., kontraċettivi orali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni

Abbażi ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, nerandomilast jista' jikkawża telf tat-tqala (ara s-sezzjoni Tqala hawn taht u s-sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal u biex jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt it-trattament.

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' nerandomilast f'nisa tqal. Abbażi ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, nerandomilast jista' jikkawża telf tat-tqala (ara s-sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jiehdu Jascayd. Jascayd mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex jgħarrfu lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk joħorġu tqal jew jissuspettaw li jistgħu jkun tqal waqt it-terapija b'Jascayd. Nisa tqal u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali ta' telf tal-fetu.

Treddigh

M'hemmx data dwar il-preżenza ta' nerandomilast fil-halib tas-sider tal-bniedem jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija li qed tiġi mreda' jew fuq il-produzzjoni tal-halib. Studji fil-firien urew evidenza li nerandomilast huwa eliminat fil-halib (ara sezzjoni 5.3).

Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed tiġi mreda'. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Jascayd.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-impatt ta' nerandomilast fuq il-fertilità fil-bniedem. Ma gie osservat l-ebda effett avvers fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa b'esponiment 4 darbjet aktar mill-esponiment fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Jascayd m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti huma dijarea u tnaqqis fil-piż.

Lista tar-reazzjonijiet avversi f' tabella

It-Tabella 1 turi l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi abbażi ta' *data* ta' 52 ġimgħa minn żewġ provi kliniċi ta' Fażi III, randomised, ikkontrollati bi placebo u double-blind (FIBRONEER-IPF f' IPF u FIBRONEER-ILD f' PPF) b'dożi ta' nerandomilast ta' 9 mg jew 18 mg darbtejn kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organu (SOC, *System Organ Class*) tal-MedDRA.

Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organu	Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal-frekwenza	
		IPF^b	PPF
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dijarea ^a	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni	Komuni
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Ugħigh fid-dahar	Komuni	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>	Tnaqqis fil-piż ^a	Komuni	Komuni

^a ara s-sezzjoni *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

^b Il-frekwenzi kienu kkalkulati bl-esklużjoni tal-pazjenti fil-grupp tad-doża ta' 9 mg li kienu qed jirċievu pirfenidone fl-istess waqt, peress li din il-kombinazzjoni mhix rakkomandata minħabba interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.5).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ttrattati b'nerandomilast, id-dijarea kienet ta' intensità ħafifa sa moderata u ġeneralment seħhet fl-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew immaniġġjati b'terapija sintomatika b'medikazzjoni kontra d-dijarea u, jekk applikabbli, bi tnaqqis fit-terapija fl-isfond b'nintedanib jew pirfenidone.

Dijarea severa ġiet irrappurtata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast flimkien ma' nintedanib.

Il-frekwenza tad-dijarea kienet tiddependi fuq il-preżenza u t-tip tat-trattament fl-isfond (ara Tabella 2).

Tabella 2. Il-frekwenzi tad-dijarea skont is-sottogruppi ta' trattament fl-isfond matul 52 ġimgha fil-prova FIBRONEER-IPF (pazjenti b'IPF) u l-prova FIBRONEER-ILD (pazjenti b'PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Plaċebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Plaċebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
L-ebda trattament fl-isfond	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Terapija fl-isfond b'Nintedanib	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Terapija fl-isfond b'pirfenidone	8%	n.a. ^a	23%	n.a. ^b	n.a. ^b	n.a. ^b

^a Mhux applikabbli, peress li nerandomilast 9 mg bid mhix doża rakkomandata għal pazjenti li jirċievu pirfenidone.

^b Mhux applikabbli, peress li pirfenidone ma kienx permess bħala trattament fl-isfond f'FIBRONEER-ILD.

bid = darbtejn kuljum

IPF

F'pazjenti ttrattati fil-prova FIBRONEER-IPF, mingħajr trattament għal IPF fl-isfond, ma ġietx irrappurtata dijarea severa; b'nintedanib fl-isfond, din ġiet irrappurtata f'5% bi 18 mg, fi 2% b'9 mg u f'< 1% bil-plaċebo; ma ġietx irrappurtata b'pirfenidone fl-isfond.

Id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni assoċjata mat-twaqqif tat-trattament u seħħet b'mod l-aktar frekwenti b'nintedanib fl-isfond. Mingħajr trattament għal IPF fl-isfond, it-twaqqif seħħ f'1% bi 18 mg u ma ġiex irrappurtat b'9 mg jew bil-plaċebo; b'nintedanib fl-isfond, dan seħħ fi 13% bi 18 mg, fi 2% b'9 mg u f'1% bil-plaċebo; b'pirfenidone fl-isfond, ma ġie rrappurtat l-ebda twaqqif tat-trattament bi 18 mg jew plaċebo.

PPF

F'pazjenti ttrattati fil-prova FIBRONEER-ILD, mingħajr trattament b'nintedanib fl-isfond, ma ġietx irrappurtata dijarea severa; b'nintedanib fl-isfond, din ġiet rrappurtat fi 2% bi 18 mg, f'1% b'9 mg u f'< 1% bil-plaċebo.

Id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni assoċjata mat-twaqqif tat-trattament u seħħet b'mod l-aktar frekwenti b'nintedanib fl-isfond. Mingħajr trattament b'nintedanib fl-isfond, it-twaqqif seħħ f'1% bi 18 mg u ma ġiex irrappurtat b'9 mg jew bil-plaċebo; b'nintedanib fl-isfond, seħħ f'4% bi 18 mg, fi 3% b'9 mg u f'1% bil-plaċebo.

Tnaqqis fil-piż

Fil-provi kliniċi, it-tnaqqis fil-piż beda wara t-tieni ġimgha ta' trattament u stabbilizza wara 12-il ġimgha ta' trattament.

IPF

Fil-prova FIBRONEER-IPF, il-bidla assoluta medja fil-piż tal-ġisem mil-linja bażi sa ġimgha 52 kienet ta' -2.6 kg għal pazjenti ttrattati b'nerandomilast 18 mg, -2.4 kg għal pazjenti ttrattati b'nerandomilast 9 mg, u -1.8 kg għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

Il-frekwenza tat-tnaqqis fil-piż kienet tiddependi fuq il-preżenza u t-tip tat-trattament għall-IPF fl-isfond: mingħajr trattament għall-IPF fl-isfond, seħħ f'7% bi 18 mg, f'1% b'9 mg u f'6% bil-plaċebo; b'nintedanib fl-isfond, seħħ f'16% bi 18 mg, fi 13% b'9 mg u fi 11% bil-plaċebo; b'pirfenidone fl-isfond, seħħ f'5% bi 18 mg u bil-plaċebo.

PPF

Fil-prova FIBRONEER-ILD, il-bidla assoluta medja fil-piż tal-ġisem mil-linja bażi sa ġingħa 52 kienet ta' -3.2 kg għal pazjenti ttrattati b'nerandomilast 18 mg, -2.0 kg għal pazjenti ttrattati b'nerandomilast 9 mg, u -2.0 kg għal pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Il-frekwenza tat-tnaqqis fil-piż kienet tiddependi fuq il-preżenza jew in-nuqqas ta' trattament b'nintedanib fl-isfond: mingħajr nintedanib fl-isfond, seħħ f'10% bi 18 mg, f'5% b'9 mg u f'4% bil-placebo; b'nintedanib fl-isfond, seħħ fi 11% bi 18 mg, fi 9% b'9 mg u fi 8% bil-placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi provi kliniċi, ġew studjati dożi singoli sa 48 mg ta' nerandomilast f'voluntiera f'saħħithom mingħajr evidenza ta' tossiċitajiet li jillimitaw id-doża. Ġew irrapportati każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali f'pazjenti li rċevew dożi sa 72 mg/jum għal żmien massimu ta' 17-il jum.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nerandomilast.

Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u li jiġi pprovdut trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA61

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nerandomilast huwa inibitur selettiv ta' phosphodiesterase 4 (PDE4) b'inibizzjoni preferenzjali tal-isoenzima PDE4B aktar milli ta' PDE4A, C u D. Hemm selettività ta' 9 darbiet aktar minn PDE4D, selettività ta' 24 darba aktar minn PDE4A u selettività ta' 870 darba aktar minn PDE4C abbażi ta' *data in vitro*. Bid-dożi rakkomandati, tista' tkun mistennija inibizzjoni ta' PDE4B u inibizzjoni aktar dgħajfa ta' PDE4D. PDE4 jidrolizza u jinattiva lil adenosine monophosphate ċikliku (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Nerandomilast jeżerċita kemm effetti antifibrotiċi kif ukoll immunomodulatorji peress li l-inibizzjoni preferenzjali ta' PDE4B telewa l-livelli ta' cAMP intraċellulari u tnaqqas l-espressjoni ta' fatturi tat-tkabbir profibrotiċi u ċitokini infjammatorji, li jiġu espressi żżejjed fil-marda fibrotika tal-pulmun.

Effetti farmakodinamici

Elettrofiziologia kardijaka

B'doži singoli ta' nerandomilast sa 48 mg (2.2 darbjet l-esponiment stmat ta' $C_{max,ss}$ bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem), ma għex osservat titwil klinikament sinifikanti tal-intervall QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fibrozi Pulmonari Idjopatika (IPF, Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

Prova randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo (FIBRONEER-IPF) evalwat l-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' nerandomilast f' pazjenti adulti b'IPF li kienu qed jirċievu trattament fl-isfond b'nintedanib jew pirfenidone jew li ma kinux qed jirċievu dan it-trattament. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom Kapacià Vitali Sfurzata (FVC, *Forced Vital Capacity*) akbar minn jew ugħali għal 45% ta' dak imbassar u kapacià ta' diffużjoni tal-pulmun għall-carbon monoxide (DLCO, *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*) akbar minn jew ugħali għal 25% tan-normal imbassar ikkoreġut għall-emoglobina (Hb, *haemoglobin*). 1 177 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu nerandomilast 9 mg darbtejn kuljum, nerandomilast 18 mg darbtejn kuljum jew placebo darbtejn kuljum għal mill-inqas 52 ġimgħa. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-preżenza ta' nintedanib jew pirfenidone kontra n-nuqqas ta' dawn it-trattamenti fl-isfond fil-linja bażi. Il-punt finali primarju tal-prova kien il-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'ġimgħa 52 meta mqabbel mal-placebo. Il-punt finali sekondarju ewlieni kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wieħed mill-komponenti tal-punt finali kompost: l-ewwel aggravar akut tal-IPF, l-ewwel dħul fl-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul il-prova. Il-pazjenti ġew segwiti għal żmien medjan ta' 14.6 xhur fiż-żmien tal-analiżi ewlenija u għal 17.0 xhur fl-analiżi tat-tmiem tal-prova.

Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn 83% irġiel u 17% nisa b'età medja ta' 70 sena (firxa: 42 sa 90 sena). 31% tal-pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. 68% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Bojod, 32% Asjatiċi u 0.5% Suwed/Afro-Amerikani. Pressjoni għolja pulmonari ġiet irrappurtata fi 3% tal-pazjenti fil-linja bażi. 78% tal-pazjenti kienu fuq trattament stabbli b'nintedanib (46%) jew b'pirfenidone (32%) u 22% ma kienu fuq l-ebda wieħed minn dawn it-trattamenti (15% tal-pazjenti qatt ma kienu hadu trattament qabel u 8% kienu waqqfu t-trattament b'nintedanib jew pirfenidone qabel). Fil-linja bażi, l-FVC medja kienet ta' 2 843 mL u 78% tan-normal imbassar. Pazjenti li kienu qed jirċievu trattament fl-isfond b'nintedanib jew pirfenidone kellhom marda aktar avvanzata fil-linja bażi meta mqabbla ma' pazjenti li ma kinux qed jirċievu trattament fl-isfond, kif rifless minn FVC % medju aktar baxx previst (77% kontra 82%), DLCO % medju aktar baxx previst (50% kontra 55%), żmien medju itwal mill-ewwel dijanjosi (3.7 snin kontra 2.8 snin) u użu aktar frekwenti ta' ossiġnu supplimentari (23% kontra 16%).

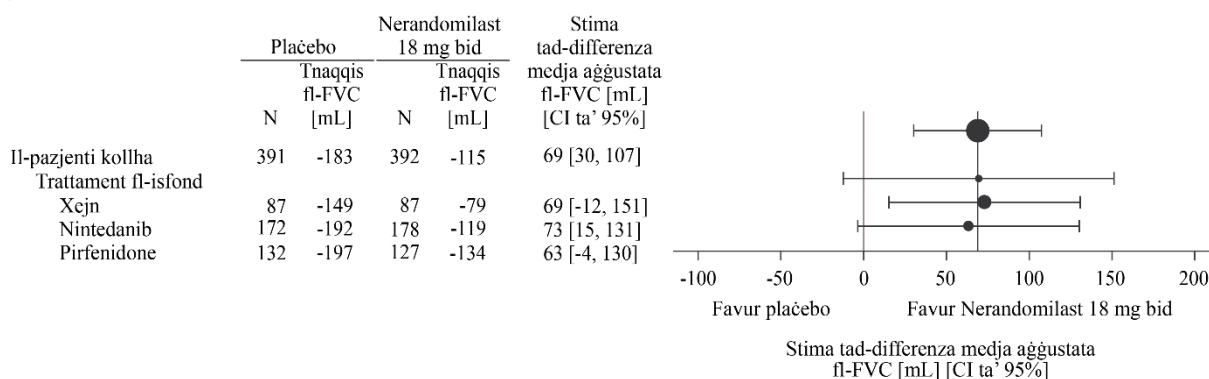
Bidla mil-linja bażi fl-FVC

B'mod globali, il-punt finali primarju tal-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (f'mL) f'ġimgħa 52 f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast tjeib b'mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. It-tnaqqis medju agġustat f'pazjenti li kienu qed jirċievu 18 mg jew 9 mg ta' nerandomilast darbtejn kuljum kien ta' -115 mL u -139 mL, rispettivament, filwaqt li fil-grupp tal-placebo ġie osservat tnaqqis medju agġustat ta' -183 mL. Id-differenza fit-trattament rispettiv meta mqabbla mal-grupp tal-placebo kienet ta' 69 mL (CI ta' 95%: 30, 107; valur-p: 0.0005) u 45 mL (CI ta' 95%: 6, 83; valur-p: 0.0222).

Ġiet osservata interazzjoni bejn medicina u oħra f'pazjenti li kienu qed jirċievu pirfenidone bħala trattament għall-IPF fl-isfond (ara sezzjoni 4.5). F'dawn il-pazjenti, ma ġie osservat l-ebda effett tat-trattament meta rievew 9 mg nerandomilast darbtejn kuljum.

Ir-riżultati għall-punt finali primarju fil-popolazzjoni globali u skont it-trattament tal-IPF fl-isfond għad-dożi ta' nerandomilast 18 mg u 9 mg kontra placebo li jaqbel huma ppreżentati fil-Figura 1 u l-Figura 2, rispettivament.

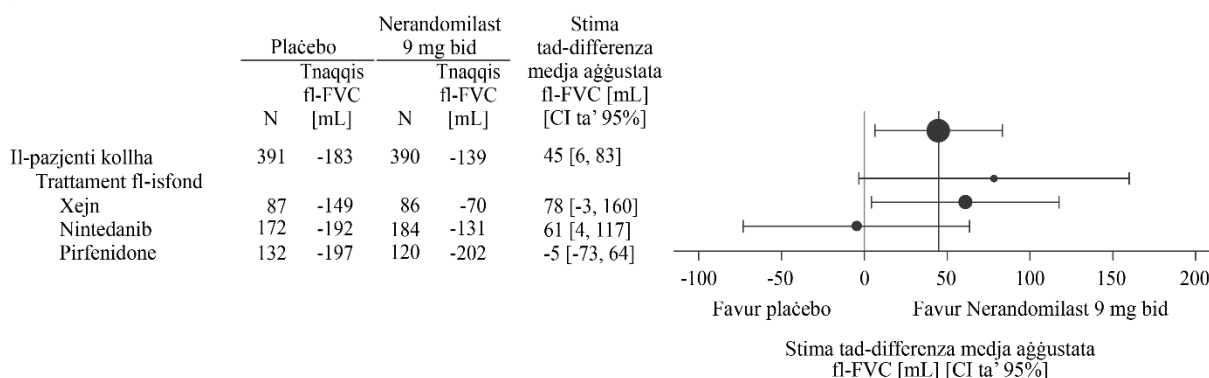
Figura 1. Bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (mL) f'gimgha 52 fl-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu 18 mg nerandomilast meta mqabbla ma' placebo.



Għal pazjenti li mietu qabel il-gimgha 52, giet assenjata l-bidla tal-10 perċentil mill-valur tal-linja bażi.

Bid = darbtejn kuljum

Figura 2. Bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (mL) f'gimgha 52 fl-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu 9 mg nerandomilast meta mqabbla ma' placebo.

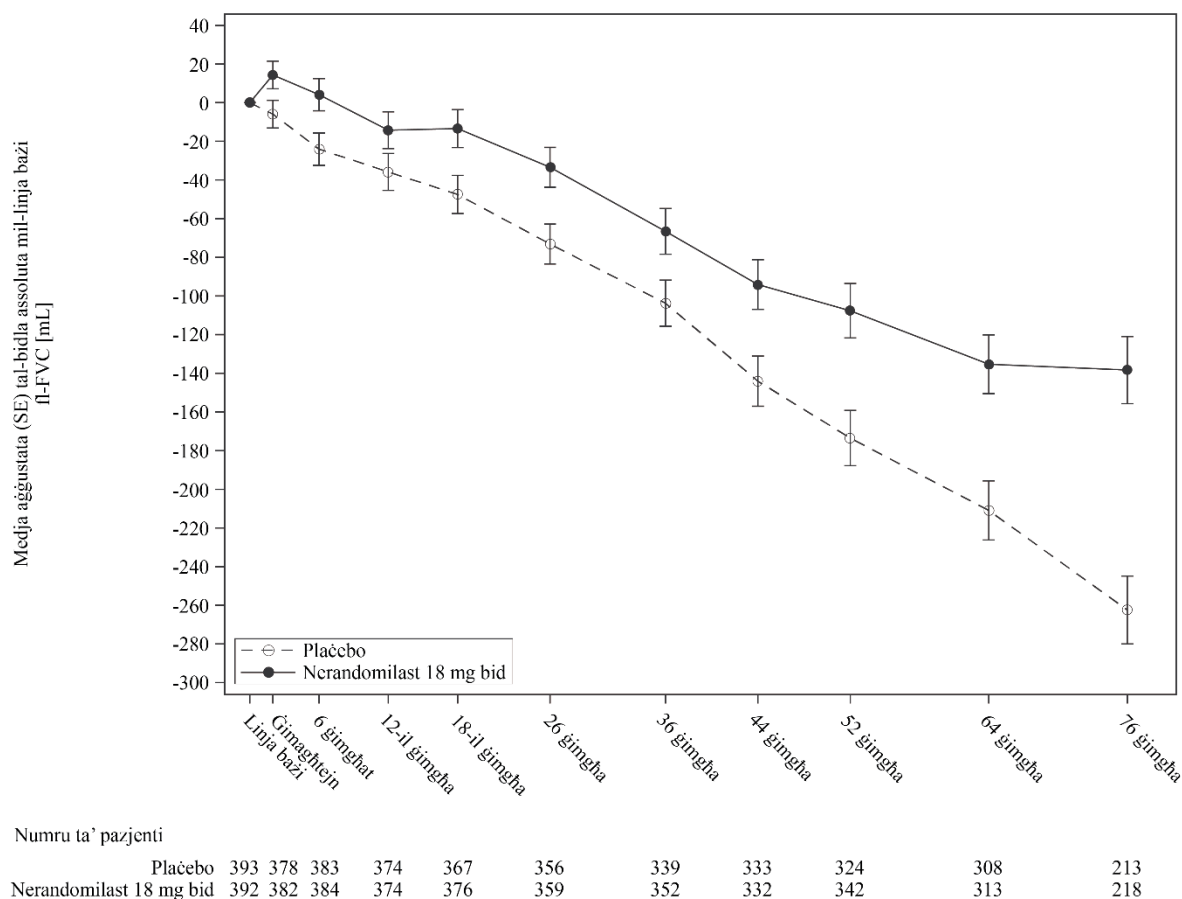


Għal pazjenti li mietu qabel il-gimgha 52, giet assenjata l-bidla tal-10 perċentil mill-valur tal-linja bażi.

Bid = darbtejn kuljum

Figura 3 turi l-bidla fl-FVC mil-linja bażi maż-żmien f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' placebo li jaqbel. Meta l-bidla medja aġġustata fl-FVC mil-linja bażi giet ipplottjata maż-żmien, il-kurvi bdew jisseparaw f'gimgha 2 u komplew jitbegħdu sa gimgha 52 u wara. Dan l-effett maż-żmien gie osservat b'mod konsistenti fis-sottogruppi kollha skont it-trattament tal-IPF fl-isfond.

Figura 3. Bidla mil-linja bażi fl-FVC (mL) matul iż-żmien fl-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu 18 mg nerandomilast meta mqabbla ma' placebo.



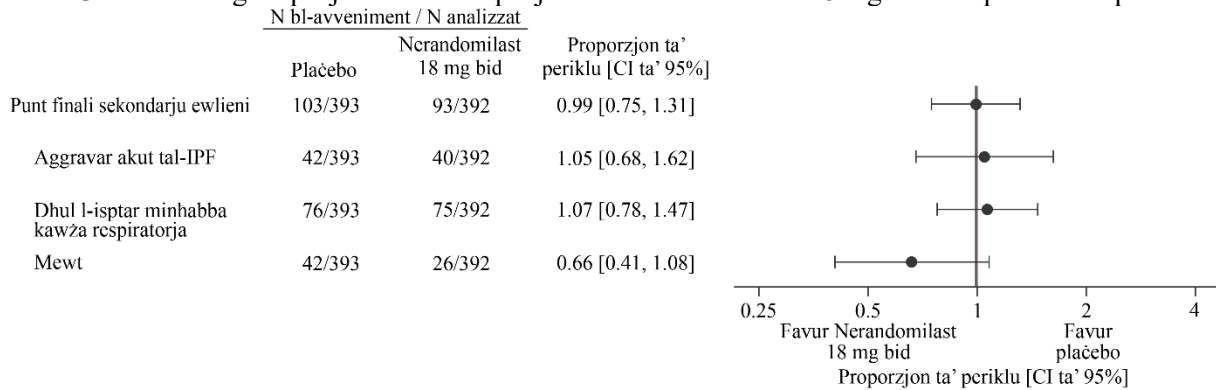
Bid = darbtejn kuljum

Żmien sal-ewwel aggravar akut tal-IPF, l-ewwel dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt

Il-punt finali kompost sekondarju ewlieni kien iż-żmien sal-ewwel avveniment ta' aggravar akut tal-IPF, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul il-prova. L-aggravar akut tal-IPF ġie definit bħala aggravar akut jew żvilupp ta' qtugħ ta' nifs tipikament b'tul ta' inqas minn xahar, tomografija kompjuterizzata b'opacità ġdida bilaterali simili għall-ħġieġ mithun u/jew konsolidazzjoni sovrapposta fuq mudell fl-isfond konsistenti mal-IPF, u deterjorament mhux spjegat għalkollox minn insufficjenza kardijaka jew tagħbija żejda ta' fluwidi. La l-aggravar akut tal-IPF u lanqas id-dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja ma ġew aġġudikati. B'mod ġenerali, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fit-trattament għall-gruppi ta' nerandomilast 18 mg jew 9 mg meta mqabbel mal-placebo għall-punt finali kompost sekondarju ewlieni. Fiż-żmien tal-analiżi ewlenija, avvenimenti tal-punt finali sekondarju ewlieni seħħew f'85 pazjent (22%) fil-grupp ta' 18 mg, f'79 pazjent (20%) fil-grupp ta' 9 mg, u fi 80 pazjent (20%) fil-grupp tal-placebo. Meta mqabbel mal-placebo, il-proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) għaż-żmien sal-ewwel avveniment kien ta' 1.17 (CI ta' 95%: 0.86, 1.59; $p = 0.3102$) għad-doża ta' 18 mg u 1.03 (CI ta' 95%: 0.75, 1.41; $p = 0.8568$) għad-doża ta' 9 mg.

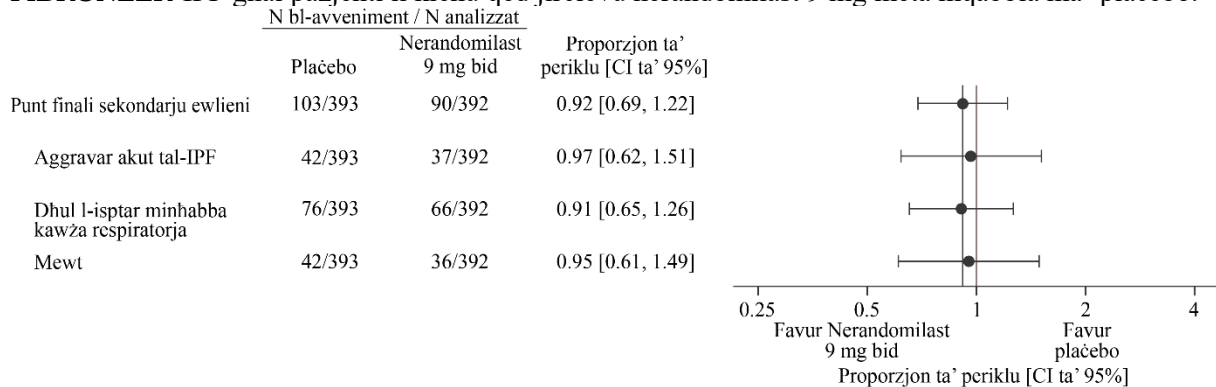
Ara l-Figura 4 u l-Figura 5 għar-rizultati ta' nerandomilast 18 mg u 9 mg kontra placebo għall-punt finali sekondarju ewlieni u l-komponenti tiegħu matul l-istudju FIBRONEER-IPF fiż-żmien tal-analiżi tat-tmiem tal-prova.

Figura 4. Aggravar akut tal-IPF, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul l-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg meta mqabbla ma' placebo.



bid = darbtejn kuljum

Figura 5. Aggravar akut tal-IPF, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul l-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 9 mg meta mqabbla ma' placebo.



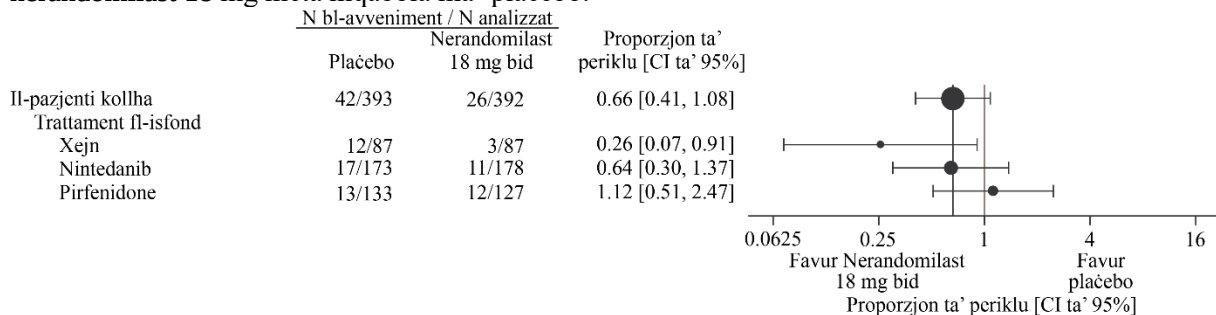
Ir-riżultati huma murija għall-popolazzjoni globali li kienet qed tirċievi nerandomilast 9 mg darbtejn kuljum kontra placebo li jaqbel miegħu.

bid = darbtejn kuljum

Fl-analiżi tat-tmiem tal-prova, imwiet sehhew f'26 pazjent (7%) fil-grupp ta' 18 mg, f'36 pazjent (9%) fil-grupp ta' 9 mg, u f'42 pazjenti (11%) fil-grupp tal-placebo. Meta mqabbel mal-placebo, il-proporzjon ta' periklu għaż-żmien sal-mewt kien ta' 0.66 (CI ta' 95%: 0.41, 1.08) għad-doża ta' 18 mg u 0.95 (CI ta' 95%: 0.61, 1.49) għad-doża ta' 9 mg.

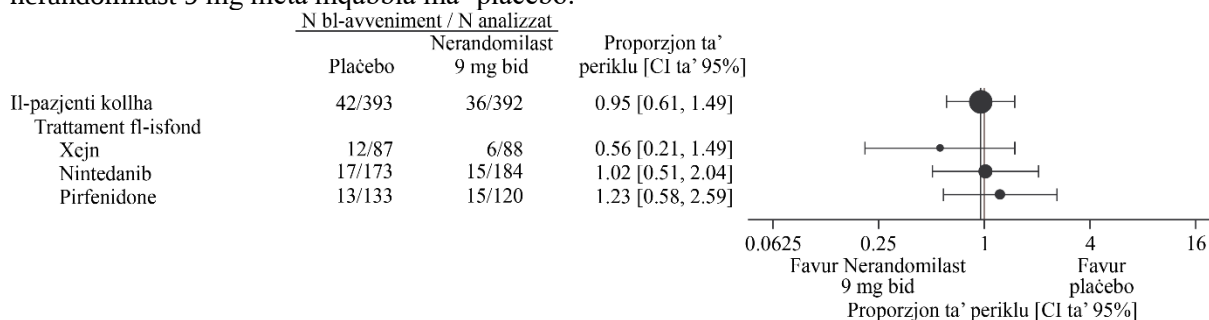
Figura 6 u Figura 7 juru l-analiżi taż-żmien sal-mewt matul il-prova kollha (analiżi tat-tmiem tal-prova) fil-gruppi tad-doża ta' nerandomilast 18 mg u 9 mg, rispettivament kontra placebo li jaqbel miegħu għas-sottogruppi skont it-trattament fl-isfond.

Figura 6. Żmien sal-mewt matul l-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg meta mqabbla ma' placebo.



bid = darbtejn kuljum

Figura 7. Żmien sal-mewt matul l-istudju FIBRONEER-IPF għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 9 mg meta mqabbla ma' placebo.



Ir-riżultati huma muriġa għall-popolazzjoni globali li kienet qed tirċievi nerandomilast 9 mg darbtejn kuljum kontra placebo li jaqbel.
bid = darbtejn kuljum

Fibrozi Pulmonari Progressiva (IPF)

Prova randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo (FIBRONEER-ILD) evalwat l-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' nerandomilast f'pazjenti adulti b'PPF. Pazjenti b'PPF intgħażlu jekk kellhom fibrozi rilevanti (aktar minn 10% karatteristiċi fibrotiċi) fuq tomografija kompjuterizzata ta' riżoluzzjoni għolja (HRCT, *high resolution computed tomography*) u ppreżentaw b'sinjali kliniċi ta' progressjoni (definita bħala tnaqqis fil-Kapaċità Vitali Sforzata (FVC, *Forced Vital Capacity*) akbar minn jew ugwali għal 10%, tnaqqis fl-FVC akbar minn jew ugwali għal 5% u inqas minn 10% b'aggravar tas-sintomi respiratorji jew fuq l-immaġini, jew aggravar tas-sintomi respiratorji u aggravar fuq l-immaġini kollha fl-24 xahar qabel l-iskrinjar). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom FVC akbar minn jew ugwali għal 45% ta' dak imbassar u kapaċità ta' diffużjoni tal-pulmun għall-carbon monoxide (DLCO,) akbar minn jew ugwali għal 25% tan-normal imbassar ikkoreġut għall-emoglobina (Hb). Pazjenti eliġibbli kienu fuq trattament stabbli fl-isfond b'nintedanib jew ma kinux qed jiehdu dan it-trattament. 1 178 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu nerandomilast 9 mg darbtejn kuljum, nerandomilast 18 mg darbtejn kuljum jew placebo darbtejn kuljum għal mill-inqas 52 ġimġha. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-preżenza jew in-nuqqas ta' trattament fl-isfond b'nintedanib u skont id-disinn tat-tomografija kompjuterizzata ta' riżoluzzjoni għolja (HRCT) (pnewmonja tal-interstizju tas-soltu (UIP - *usual interstitial pneumonia*) jew disinn fibrotiku simili għal UIP kontra Disinji fibrotiċi oħra) bl-użu ta' analiżi ċentrali.

Il-punt finali primarju tal-prova kien il-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'ġimġha 52 meta mqabbel mal-placebo. Il-punt finali sekondarju ewlieni kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wieħed mill-komponenti tal-punt finali kompost: l-ewwel aggravar akut tal-Marda tal-Interstizju tal-Pulmun (ILD, *Interstitial Lung Disease*), l-ewwel dħul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul il-prova. Il-pazjenti ġew segwiti għal żmien medjan ta' 15.4 xhur fiż-żmien tal-analiżi ewlenija u għal 17.2 xhur fl-analiżi tat-tmiem tal-prova.

Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn 56% irġiel u 44% nisa b'età medja ta' 66 sena (firxa: 26 sa 88 sena). 20% tal-pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. 58% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Bojod, 39% Asjatiċi u 1% Suwed jew Afro-Amerikani. Pressjoni għolja pulmonari ġiet irrappurtata f'5% tal-pazjenti fil-linja bażi.

44% tal-pazjenti kienu fuq trattament stabbli b'nintedanib u 56% ma kinux ittrattati b'nintedanib (44% tal-pazjenti qatt ma kienu hađu trattament qabel u 12% kienu waqqfu t-trattament b'nintedanib qabel). Fuq HRCT fil-linja bażi, 71% tal-pazjenti kellhom UIP jew disinn fibrotiku simili għal UIP u 29% tal-pazjenti kellhom disinji fibrotiċi oħra. Id-dijanjozi kliniċi sottostanti ta' ILD kienu ILDs awtoimmuni (28%), pulmonite ta' sensittività eċċessiva (20%), pnewmonja idjopatika tal-interstizju li ma tistax tiġi kklassifikata (20%), pnewmonja idjopatika tal-interstizju mhux speċifika (19%) u ILDs oħra (14%). Fil-linja bażi, l-FVC medja kienet ta' 2 353 mL u 70% tan-normal imbassar. Pazjenti li kienu qed jirċievu trattament fl-isfond b'nintedanib kellhom marda aktar avvanzata fil-linja bażi meta mqabbla ma' pazjenti li ma kinux qed jirċievu trattament fl-isfond, kif rifless minn FVC % medju imbassar kemmxejn aktar baxx (69% kontra 71%), DLCO % medju imbassar aktar baxx (45% kontra 52%),

żmien medju kemxejn itwal mill-ewwel dijanjosi ta' ILD (4.4 snin kontra 4.0 snin) u użu aktar frekwenti ta' ossiġnu supplimentari (38% kontra 19%).

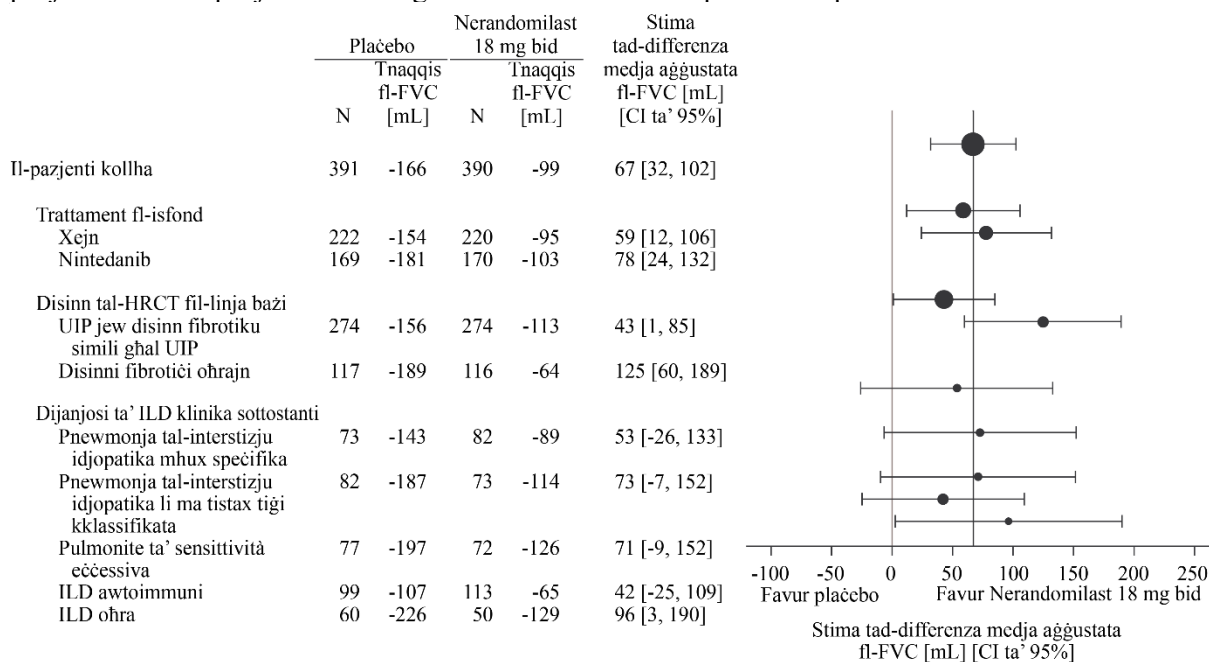
Bidla mil-linja bażi fl-FVC

B'mod globali, il-punt finali primarju tal-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (f'mL) f'gimgha 52 f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast tjeib b'mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

It-tnaqqis medju aġġustat f'pazjenti li kienu qed jirċievu 18 mg jew 9 mg ta' nerandomilast darbtejn kuljum kien ta' -99 mL u -85 mL, rispettivament, filwaqt li fil-grupp tal-placebo gie osservat tnaqqis medju aġġustat ta' -166 mL. Id-differenza tat-trattament rispettiv meta mqabbla mal-grupp tal-placebo kienet ta' 67 mL (CI ta' 95%: 32, 102; valur-p: 0.0002) u 81 mL (CI ta' 95%: 46, 116; valur-p: < 0.0001).

L-analiżi primarja kienet konsistenti matul is-sottogruppi speċifikati minn qabel skont il-preżenza jew in-nuqqas ta' trattament fl-isfond b'nintedanib, id-disinn tal-HRCT, u d-dijanjożi klinika sottostanti ta' ILD. Ara Figura 8 u Figura 9.

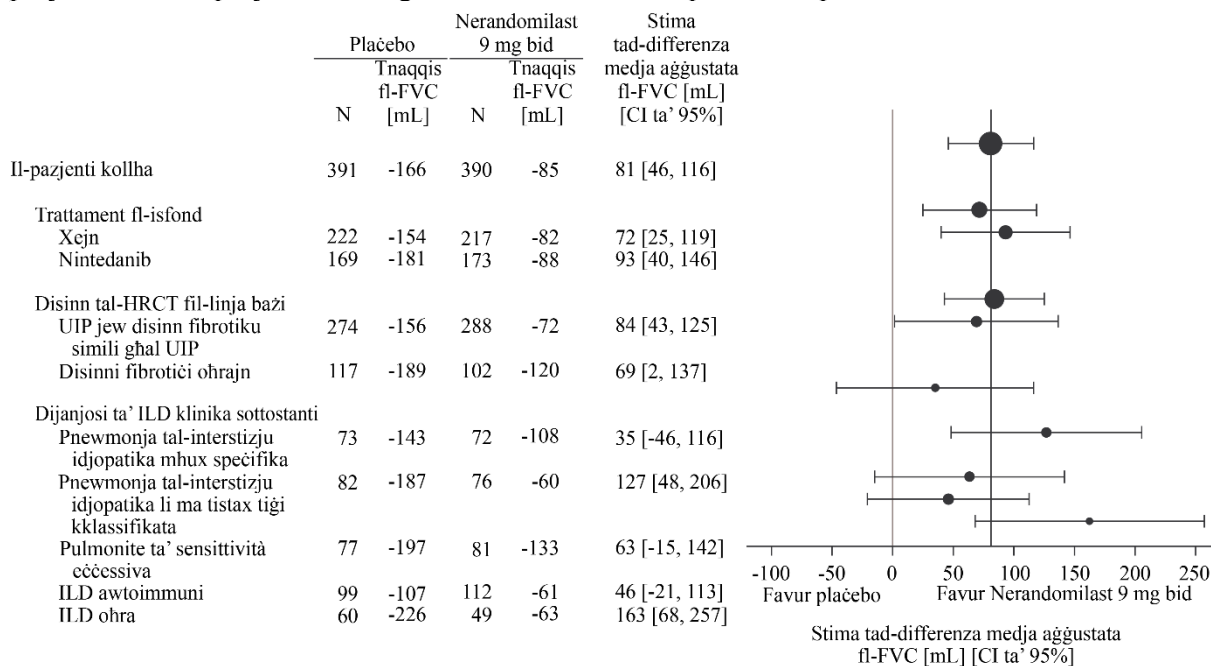
Figura 8. Bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (mL) f'gimgha 52 fl-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu 18 mg nerandomilast meta mqabbla ma' placebo.



Għal pazjenti li mietu qabel il-gimgha 52, giet assenjata l-bidla tal-10 perċentil mill-valur tal-linja bażi.

Bid = darbtejn kuljum

Figura 9. Bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC (mL) f'gimgha 52 fl-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu 9 mg nerandomilast meta mqabbla ma' placebo.

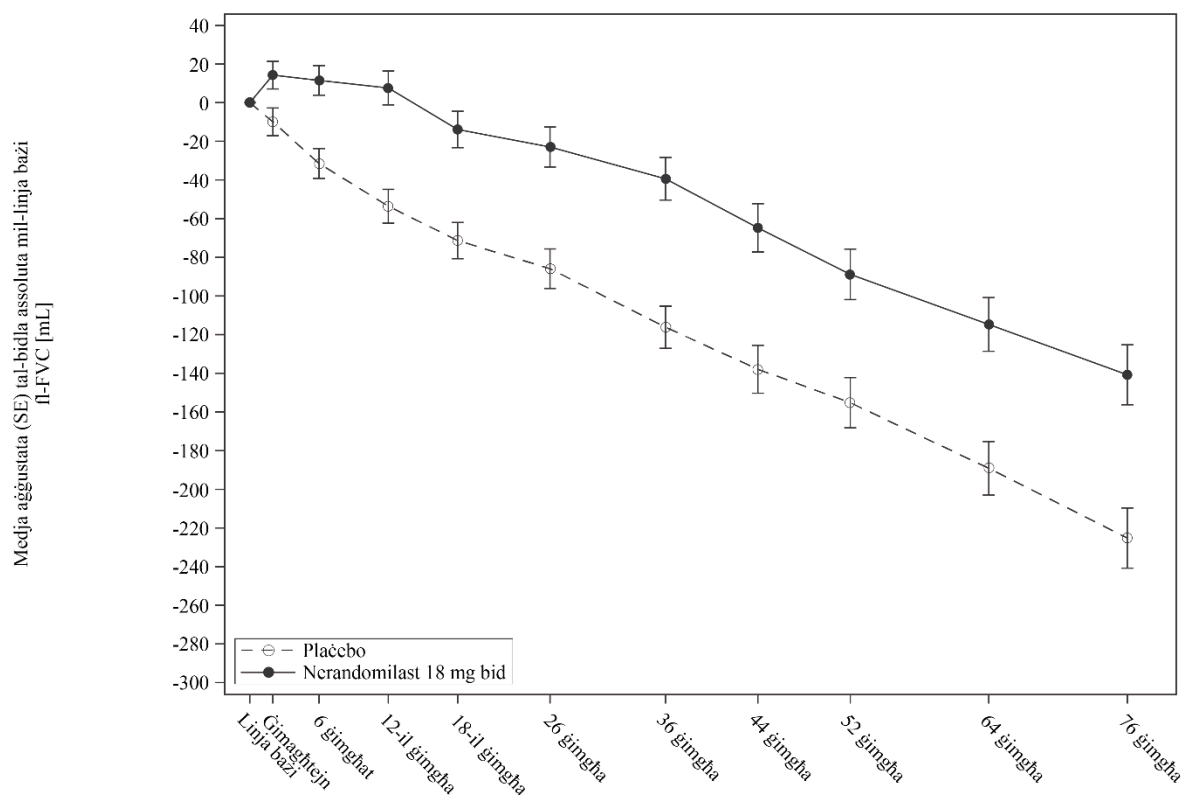


Għal pazjenti li mietu qabel il-gimgha 52, għet assenjata l-bidla tal-10 perċentil mill-valur tal-linja bażi.

Bid = darbtejn kuljum

Figura 10 turi l-bidla fl-FVC mil-linja bażi maż-żmien f'pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' placebo li jaqbel. Meta l-bidla medja aġġustata fl-FVC mil-linja bażi għet ipplottjata maż-żmien, il-kurvi bdew jisseparaw f'gimgha 2 u s-separazzjoni nżammet sa gimgha 52 u wara. Dan l-effett maż-żmien għet osservat b'mod konsistenti irrISPettivament mit-trattament b'nintedanib fl-isfond.

Figura 10. Bidla mil-linja bażi fl-FVC (mL) maż-żmien fl-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg meta mqabbla ma' placebo.



Numru ta' pazjenti

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

bid = darbtejn kuljum

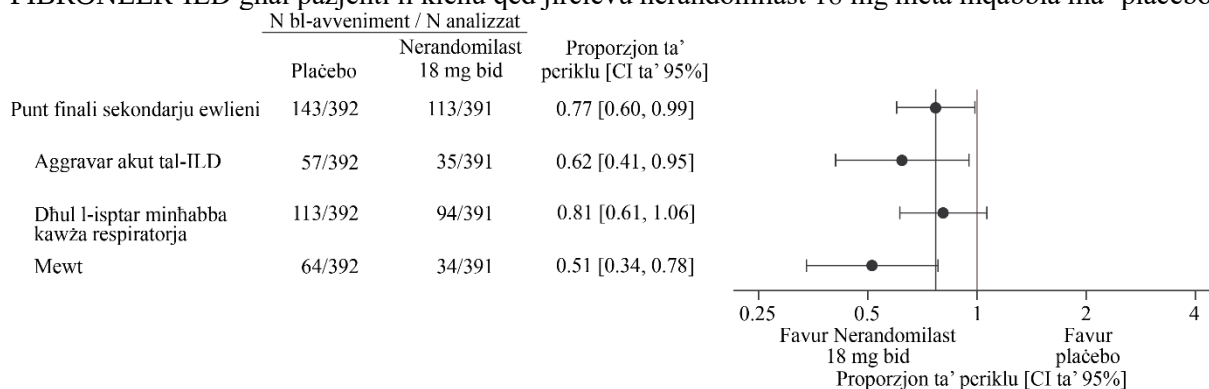
Żmien sal-ewwel aggravar akut tal-ILD, l-ewwel dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt

Il-punt finali kompost sekondarju ewlieni kien iż-żmien sal-ewwel avveniment ta' aggravar akut tal-ILD, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul il-prova. L-aggravar akut tal-ILD gie definit bħala aggravar akut jew żvilupp ta' qtugħ ta' nifs tipikament b'tul ta' inqas minn xahar, tomografija kompjuterizzata b'opacità għda bilaterali simili għall-ħġieġ mithun u/jew konsolidazzjoni sovrapposta fuq mudell fl-isfond konsistenti ma' ILD b'fibrozi, u deterjorament mhux spjegat għalkollox minn insufficjenza kardijaka jew tagħbija żejda ta' fluwidi. La l-aggravar akut tal-ILD u lanqas id-dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja ma ġew aġġudikati.

Ir-riskju għall-punt finali sekondarju ewlieni kien numerikament aktar baxx għaž-żewġ gruppi ta' doża ta' nerandomilast meta mqabbel mal-placebo. Fiż-żmien tal-analiżi ewlenija, avvenimenti tal-punt finali sekondarju ewlieni sehhew f'95 pazjent (24%) fil-grupp ta' 18 mg, f'110 pazjenti (28%) fil-grupp ta' 9 mg, u f'122 pazjent (31%) fil-grupp tal-placebo. Meta mqabbel mal-placebo, il-proporzjon ta' periklu għaž-żmien sal-ewwel avveniment kien ta' 0.77 (CI ta' 95%: 0.59, 1.01; valur-p: 0.0602) għad-doża ta' 18 mg u 0.88 (CI ta' 95%: 0.68, 1.14; valur-p: 0.3398) għad-doża ta' 9 mg.

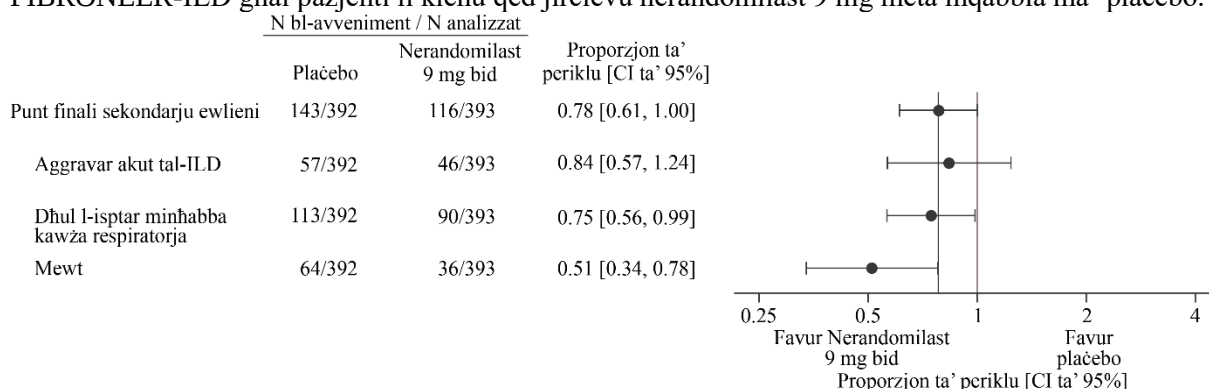
Ara l-Figura 11 u l-Figura 12 għar-riżultati ta' nerandomilast 18 mg u 9 mg kontra placebo għall-punt finali sekondarju ewlieni u l-komponenti tiegħu matul l-istudju FIBRONEER-ILD fiż-żmien tal-analiżi tat-tmiem tal-prova.

Figura 11. Aggravar akut tal-ILD, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul l-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg meta mqabbla ma' placebo.



bid = darbtejn kuljum

Figura 12. Aggravar akut tal-ILD, dhul l-isptar minhabba kawża respiratorja jew mewt matul l-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 9 mg meta mqabbla ma' placebo.



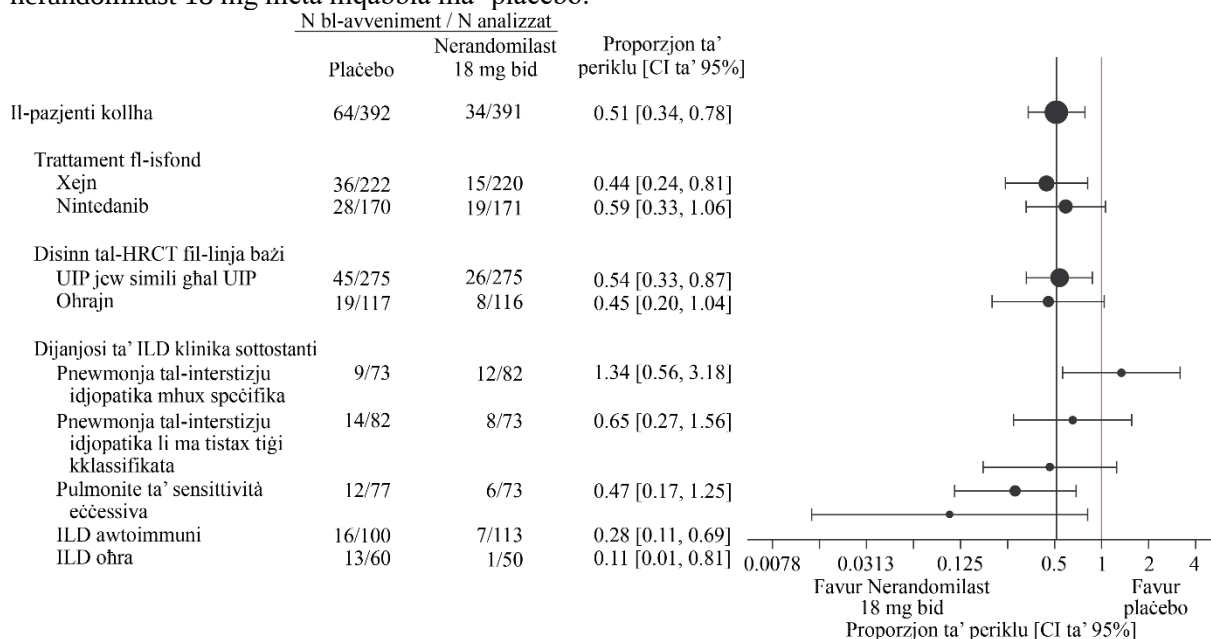
bid = darbtejn kuljum

Ir-riżultati tal-punti finali sekondarju ewlieni kienu ġeneralment konsistenti irrispettivament mit-trattament b'nintedanib fl-isfond jew mid-disinn tal-HRCT.

Fl-analiżi tat-tmiem tal-prova, imwiet sehhew f'34 pazjent (9%) fil-grupp ta' 18 mg, f'36 pazjent (9%) fil-grupp ta' 9 mg, u f'64 pazjenti (16%) fil-grupp tal-placebo. Meta mqabbel mal-placebo, il-proporzjon ta' periklu għaż-żmien sal-mewt kien ta' 0.51 (CI ta' 95%: 0.34, 0.78) għad-doża ta' 18 mg u 0.51 (CI ta' 95%: 0.34, 0.78) għad-doża ta' 9 mg.

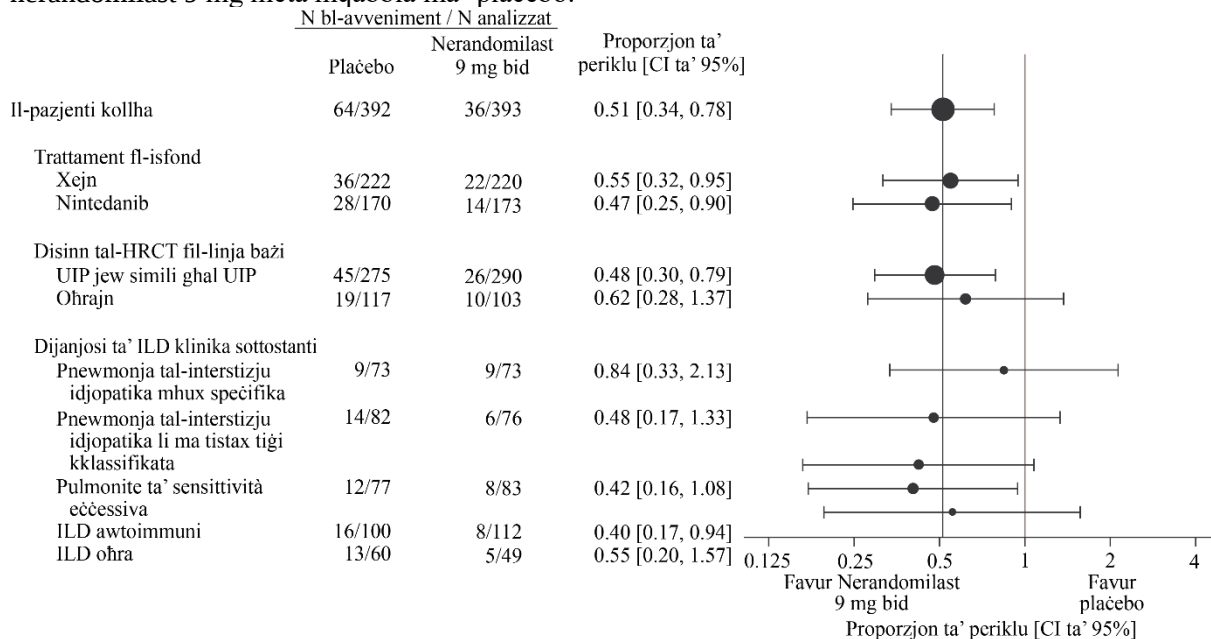
Il-Figura 13 u l-Figura 14 juru l-analiżi taż-żmien sal-mewt matul il-prova kollha (analizi tat-tmiem tal-prova) fil-gruppi ta' doża ta' nerandomilast 18 mg u 9 mg, rispettivament kontra placebo li jaqbel għas-sottogruppi skont it-trattament fl-isfond u d-disinn tal-HRCT, kif ukoll skont id-dijanjosji ta' ILD klinika sottostanti.

Figura 13. Żmien sal-mewt matul l-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 18 mg meta mqabbla ma' placebo.



bid = darbtejn kuljum

Figura 14. Żmien sal-mewt matul l-istudju FIBRONEER-ILD għal pazjenti li kienu qed jirċievu nerandomilast 9 mg meta mqabbla ma' placebo.



bid = darbtejn kuljum

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Jascayd f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-marda tal-interstizju tal-pulmun b'fibroži (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' nerandomilast giet ikkaratterizzata f'voluntiera f'saħħithom, pazjenti b'IPF u pazjenti b'PPF. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' nerandomilast bejn dawn il-popolazzjonijiet.

Assorbiment

Nerandomilast lahaq il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) f'hin medjan (T_{max}) ta' 1.00-1.25 sigħat (firxa bejn 0.5-4 sigħat) wara għoti orali ta' dożi ta' 9 mg u 18 mg. Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' nerandomilast kienet ta' 73% (CI ta' 90%: 67-79%).

L-għoti ta' 18 mg nerandomilast flimkien ma' ikla b'hafna xaham u kaloriji ma biddilx l-esponiment għal nerandomilast b'mod klinikament rilevanti (l-AUC żdiedet b'madwar 15% filwaqt li s- C_{max} naqset b'madwar 14%).

Distribuzzjoni

Wara għoti wieħed ġol-vini ta' nerandomilast, il-medja ġeometrika tal-volum tad-distribuzzjoni V_{ss} kienet ta' madwar 94 L (gCV 32.0%). *In vitro*, nerandomilast kien sottostrat tal-proteina tat-trasport P-gp, iżda mhux ta' BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2.

L-irbit *in vitro* ta' nerandomilast mal-proteini tal-plażma umana kien ta' 77% mingħajr dipendenza fuq il-konċentrazzjoni.

F'voluntiera f'saħħithom, nerandomilast kien imqassam b'mod preferenzjali fil-plażma bi proporzjon ta' demm għal plażma ta' 0.6-0.8.

Bijotrasformazzjoni

Fil-biċċa l-kbira nerandomilast jiġi metabolizzat permezz ta' ossidazzjoni minn CYP3A u glukuronidazzjoni minn diversi enzimi ta' uridine-5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

Wara li ngħatat doża orali waħda, nerandomilast kien il-komponent primarju fiċ-ċirkolazzjoni li jirrappreżenta madwar 50% tar-radjuattività fiċ-ċirkolazzjoni.

Wara għoti orali multipli ta' 12 mg nerandomilast darbtejn kuljum, l-uniku metabolit ewlieni identifikat fil-plażma fi stat fiss kien il-metabolit diossidattiv BI 764333/M480(4). Dan il-metabolit farmakoloġikament inattiv irrappreżenta 12% tal-materjal totali fil-plażma fi stat fiss u jikkonsisti kemm mill-kompost originali kif ukoll mill-metaboliti kollha tiegħu.

Nerandomilast għandu atomu ta' sulfur kirali u Jascayd fil-biċċa l-kbira fih nerandomilast kirali pur (enantjomeru-R). Wara l-għoti ta' nerandomilast mill-ħalq, l-inverżjoni kirali minn enantjomeru-R għal enantjomeru-S isseħħ permezz tal-metaboliżmu. L-enantjomeru-S ġie identifikat bħala metabolit minuri (3% tar-radjuattività totali li tiċċirkola) ta' nerandomilast u huwa farmakoloġikament inattiv. L-enantjomeru-R li huwa farmakoloġikament attiv baqa' bħala l-enantjomeru predominanti li jiċċirkola.

Eliminazzjoni

Wara dożi orali multipli ta' 18 mg nerandomilast darbtejn kuljum, il-half-life terminali kienet ta' madwar 10 sa 17-il siegħa u l-medja ġeometrika tat-tneħħija apparenti mill-plażma fi stat fiss kienet ta' 274 mL/min b'varjabilità bejn individwu u iehor (gCV%) ta' 23.6%. Wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' 18 mg ta' nerandomilast radjutikkettat, madwar 95% tad-doża giet irkuprata fi żmien 9 ijiem wara d-dożaġġ, bi 58% irkuprata fl-ippurgar (13% mhux mibdul) u 36% irkuprata fl-awrina (12% mhux mibdul).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Nerandomilast wera farmakokinetika proporzjonali mad-doża wara għoti orali kemm ta' dożi singoli (0.06 sa 48 mg) kif ukoll ta' dożi multipli (1 sa 18 mg darbtejn kuljum).

Wara għoti orali ta' 18 mg nerandomilast darbtejn kuljum, l-istat fiss intlaħaq fi żmien 4 ijiem bi proporzjon ta' akkumulazzjoni sa 1.38 abbażi tal-AUC u s- C_{max} .

PK f'popolazzjonijiet speċifiċi

Età, sess, etniċità, indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' nerandomilast abbażi tal-età (18-90 sena), is-sess, l-etniċità (Ispaniċi/Latino jew mhux Ispaniċi/Latino), indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat u sever (eGFR ≥ 15 u < 90 mL/min abbażi tal-formula CKD-EPI), jew indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh A) jew moderat (Child Pugh B). Individwi b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju u individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) ma ġewx studjati.

Razza

Pazjenti Asjatiċi għandhom konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' nerandomilast sa 47% oġhla meta mqabbla ma' pazjenti bojod. Dan l-effett mhux mistenni li jkun klinikament sinifikanti.

Piż tal-ġisem

Analizi PK tal-popolazzjoni indikat esponiment għal nerandomilast oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx u esponiment aktar baxx f'pazjenti b'piż tal-ġisem oġhla. L-impatt tal-piż tal-ġisem fuq il-konċentrazzjonijiet ta' nerandomilast fil-plażma mhux mistenni li jkun klinikament sinifikanti.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/ċi / farmakodinamika/ċi

Żidiet fil-konċentrazzjonijiet minimi ta' nerandomilast fi stat fiss kienu assoċjati ma' effikaċja aħjar f'pazjenti b'IPF u PPF, kif indikat minn tnaqqis iżgħar fil-Kapaċità Vitali Sfurzata (FVC, *forced vital capacity*) assoluta mil-linja bażi matul 52 ġimgħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kancer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. M'hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal fototossiku.

Studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti twettqu fil-firien, ħnieżer żgħar u xadini. Il-vaskulopatija (infjammazzjoni, emorraġija, u nekrozi tal-kanali tad-demmi) kienet is-sejba primarja osservata fil-firien u l-ħnieżer żgħar. Ma ġie osservat l-ebda effett vaskulari avvers fix-xadini li nġhataw sa 30 mg/kg/jum (10 darbiet l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) (ara sezzjoni 4.2)). Effetti vaskulari avversi osservati fil-firien u fil-ħnieżer żgħar affettwaw diversi tessuti (jiġifieri, il-mesenterju u l-apparat GI fil-firien, il-qalb u l-pulmun fil-ħnieżer żgħar). Fi studji fit-tul, ma ġiet osservata l-ebda bidla vaskulari avversa fil-firien b'2 mg/kg/jum, u ġew osservati bidliet vaskulari f'ħanżir żgħir wiehed b'3 mg/kg/jum (it-tnejn ekwivalenti għall-esponiment fil-bniedem, abbażi tal-AUC bl-MRHD). Il-marġni ta' esponiment fix-xadini, meqjusa bħala l-ispeċi l-aktar rilevanti għall-bnedmin, jissuġġerixxi li l-primati huma inqas sensitivi għall-effetti vaskulari minn speċi oħra.

Fi studji dwar l-effett tossiku fix-xadini b'esponimenti oġhla minn 10 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD, kienu osservati rimettar u sejbiet tal-qalb (deġenerazzjoni fokali jew nekrozi mhux akkumpanjati minn bidliet vaskulari).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fertilità u żvilupp bikri tal-embrijun

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien irġiel, l-ghoti ta' nerandomilast b'doża ta' 6 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD) ma wera l-ebda effett fuq it-tgħammir, il-fertilità jew l-indiċi tal-isperma.

Fil-firien nisa, ġew osservati indiċi mnaqqsa għat-tgħammir u l-fertilità bl-ogħla doża ttestjata ta' 9 mg/kg/jum (madwar 9 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD) u dawn kienu relatati ma' effett tossiku ġenerali. L-ebda effetti bħal dawn ma ġew osservati bid-doża tal-Livell Bla Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, *No Observed Adverse Effects Level*) ta' 6 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem bl-MRHD). Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri u l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, ġiet osservata żieda fir-riassorbimenti bikrija fil-firien b'doži ta' ≥ 6 mg/kg/jum. L-ebda effetti bħal dawn ma ġew osservati bid-doża ta' NOAEL ta' 3 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment fil-bniedem bl-MRHD).

Xadini nisa sesswalment maturi li ngħataw nerandomilast għal 39 ġimgħa wrew titwil sporadiku taċ-ċiklu mestrwali fil-livelli tad-doża ta' 10 mg/kg/jum u 30 mg/kg/jum (madwar 3 jew 10 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD). Iċ-ċikli mestrwali ma ġewx affettwati fix-xadini bi 3 mg/kg/jum (ekwivalenti għall-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD). Ma ġiet osservata l-ebda bidla fiċ-ċikli estrużi fil-firien.

Żvilupp tal-embrijun u l-fetu

Wara l-ghoti ta' nerandomilast radjutikkettat lil firien tqal, kienet osservata radjuattività fil-plaċenta, fid-demmu u fit-tessuti tal-embrijun u l-fetu, li tissuggerixxi trasferiment minn naħa għall-oħra tal-barriera tal-plaċenta.

Studji dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda teratoġenicità, varjazzjoni skeletali jew effett tossiku fuq il-fetu sal-ogħla livelli tad-doża ttestjati ta' 9 mg/kg/jum u 15 mg/kg/jum, ekwivalenti għal 7 u 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD, rispettivament. Letalità għall-embrijun u l-fetu minhabba telf wara l-impjantazzjoni relatat ma' żieda fl-assorbiment bikri mill-ġdid ġiet osservata fil-firien bid-doża ta' 6 mg/kg/jum (5 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD) mogħtija minn jum 6 sa jum 17 tat-tqala. Ma ġiet osservata l-ebda letalità għall-embrijun u l-fetu fil-firien u fniek bid-doża tal-NOAEL ta' 3 mg/kg/jum u 15 mg/kg/jum (madwar 3 u 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD, rispettivament).

Żvilupp qabel u wara t-twelid

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid biex tinstab il-firxa tad-doża fil-firien, doża fl-omm ta' 6 mg/kg/jum (madwar 5 sa 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem bl-MRHD) minn jum 6 tat-tqala sa jum 6 tat-treddiġh wasslet għall-piżijiet aktar baxxi fil-frieħ. Fl-istudju piviali dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, nerandomilast mogħti lil firien nisa tqal minn jum 6 tat-tqala sa jum 20 tat-treddiġh, ma kellu l-ebda effett avvers fuq il-prestazzjoni tal-omm jew it-tossiċità fl-omm jew fuq l-iżvilupp, l-imġiba u l-prestazzjoni riproduttiva tal-ġenerazzjoni F1 (frieħ) sal-ogħla doża ttestjata ta' 3 mg/kg/jum (madwar darbtejn l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bl-MRHD). F'dan l-istudju, nerandomilast kien preżenti fil-plażma tal-frieħ tal-firien matul il-perjodu tat-treddiġh.

Fi studju b'doża waħda dwar is-sekrezzjoni fil-halib f'firien li kienu qed ireddegħu li ngħataw nerandomilast radjutikkettat permezz tar-rotta orali, ġew osservati konċentrazzjonijiet simili ta' radjuattività totali fil-halib u l-plażma ta' nisa li kienu qed ireddegħu, bl-ogħla konċentrazzjoni radjuattiva osservata siegħa wara d-doża li tnaqqset b'mod sinifikanti 24 siegħa wara d-doża. Il-konċentrazzjoni ta' radjuattività totali fil-halib tal-annimali mhux neċessarjament tbassar il-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fil-halib tal-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pilloli miksija b'rita ta' 9 mg

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Hypromellose 2910
Talc
Mannitol
Macrogol 8000
Iron oxide isfar (E172)

Pilloli miksija b'rita ta' 18 mg

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Hypromellose 2910
Talc
Mannitol
Macrogol 8000
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji perforati tal-PVC/aluminju b'doża waħda.
Daqsijiet tal-pakketti ta' 10×1 , 30×1 jew 60×1 pillola miksija b'rita.

Flixxun tal-HDPE b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal.
Daqsijiet tal-pakketti ta' 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi [u għal immaniġġar iehor]

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

EU/1/26/2040/006
EU/1/26/2040/007
EU/1/26/2040/008
EU/1/26/2040/009
EU/1/26/2040/010

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita
nerandomilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 9 mg ta' nerandomilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
10 × 1 pilloli miksija b'rita
30 × 1 pillola miksija b'rita
60 × 1 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2040/001 10 × 1 pilloli miksija b'rita
EU/1/26/2040/002 30 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/003 60 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/004 60 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/005 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jascayd 9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA PERFORATA
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Jascayd 9 mg pilloli
nerandomilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita
nerandomilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 9 mg ta' nerandomilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/26/2040/004 60 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/005 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita
nerandomilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 18 mg ta' nerandomilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
10 × 1 pilloli miksija b'rita
30 × 1 pillola miksija b'rita
60 × 1 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2040/006 10 × 1 pilloli miksija b'rita
EU/1/26/2040/007 30 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/008 60 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/009 60 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/010 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jascayd 18 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA PERFORATA
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Jascayd 18 mg pilloli
nerandomilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita
nerandomilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 18 mg ta' nerandomilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/26/2040/009 60 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2040/010 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jascayd 9 mg pilloli miksija b'rita
Jascayd 18 mg pilloli miksija b'rita
nerandomilast

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Jascayd u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jascayd
3. Kif għandek tiehu Jascayd
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Jascayd
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Jascayd u għalxiex jintuża

Jascayd fih is-sustanza attiva nerandomilast.

Huwa mediċina msejha inibitur ta' phosphodiesterase 4B, li tgħin biex tirregola l-attività tas-sistema immunitarja tiegħek u biex tnaqqas iċ-ċikatriċi fit-tessuti.

Jascayd jintuża:

- biex jittratta fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) fl-adulti;
- biex jittratta fibrozi pulmonari progressiva (PPF, *progressive pulmonary fibrosis*) fl-adulti.

L-IPF u l-PPF huma mard tal-pulmun fejn it-tessut fil-pulmuni jehxien, isir iebes u jkollu ċikatriċi maż-żmien. Minhabba ċ-ċikatriċi jkun diffiċli għall-oġġett biex jgħaddi mill-pulmuni għad-dem, u jsir diffiċli biex tiehu nifs fil-fond. Jascayd jgħin biex inaqas aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni, b'hekk ikun aktar faċli biex inti tiehu n-nifs.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jascayd

Tihux Jascayd

- jekk inti allergiku għal nerandomilast jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Jascayd:

- jekk tiehu nintedanib jew pirfenidone għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ċerti effetti sekondarji;
- jekk għandek problemi fl-istonku jew fl-imsaren;
- jekk għandek, jew kellek fil-passat, problemi fl-istonku jew fl-imsaren meta kont qed tiehu nintedanib jew pirfenidone;
- jekk għandek problemi ta' saħħa mentali.

Kellem lit-tabib tieghek waqt li tkun qed tiehu Jascayd:

- jekk ikollok dijarea, thossok imdardar (dardir) jew tifle l-aptit tieghek;
- jekk tifle l-piż mingħajr intenzjoni.

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-medicina lit-tfal jew lill-adolexxenti għax mhux maghruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva f' din il-popolazzjoni.

Medicini ohra u Jascayd

Jascayd jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu medicini ohra, u medicini ohra jistghu jaffettwaw kif jahdem Jascayd.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dan jinkludi medicini li tista' tikseb mingħajr ricetta tat-tabib u medicini mill-hxejjex.

Dan huwa importanti speċjalment jekk qed tiehu pirfenidone (medicina ohra għat-trattament tal-IPF), għax jista' jnaqqas kemm jahdem tajjeb Jascayd.

Barra dan, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin għax jistghu jnaqqsu kemm jahdem tajjeb Jascayd:

- carbamazepine: medicina għat-trattament tal-epilessija u ċertu uġiġh fin-nervituri
- St. John's wort: medicina mill-hxejjex użata biex tgħin f'każ ta' depressjoni hafifa, sintomi tal-menopawża u ċerti kundizzjonijiet relatati mal-burdata bħall-ansjetà
- rifampicin: antibijotiku għat-trattament tat-tuberkulozi u infezzjonijiet ohra kkawżati minn batterja
- phenytoin: medicina għat-trattament tal-epilessija
- bosentan: medicina għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun
- metamazole: medicina biex ittaffi l-uġiġh u tnaqqas id-deni

Barra dan, għid lit-tabib tieghek jekk tiehu xi waħda mill-medicini elenkati hawn taht. It-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek ta' Jascayd jekk tiehu xi waħda minn dawn, peress li dawn jistghu jżidu l-livelli ta' Jascayd fid-demem tieghek:

- clarithromycin: antibijotiku għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterja
- itraconazole: medicina għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn fungi
- ritonavir: medicina għat-trattament tal-COVID-19 u infezzjonijiet tal-HIV.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina tista' tikkawża telf tat-tqala (korriment). Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Jascayd. Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-medicina, għid lit-tabib

tiegħek immedjatament. Int u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċju li tiegħu din il-mediċina huwiex akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider. Treddax waqt it-trattament b'Jascayd.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina mhix mistennija li taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Jascayd fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Jascayd fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Jascayd

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiegħu Jascayd u meta għandek tiegħu.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Jascayd 18 mg darbtejn kuljum. Hu l-pilloli madwar 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek ta' Jascayd għal 9 mg darbtejn kuljum skont:

- kemm tittollera tajjeb Jascayd;
- kwalunkwe mediċina oħra li tkun qed tiegħu.

Kif tiegħu din il-mediċina

- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.
- Tista' tiegħu l-pillola mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk ma tistax tibra' l-pilloli Jascayd sħaħ:

- Imla tazza b'madwar 100 mL ta' ilma mhux bil-gass (lixx) li jkun f'temperatura tal-kamra. Tużax likwidi oħra.
- Itfa' l-pillola fl-ilma mingħajr ma tfarrakha.
- Hawwad b'mod regolari għal madwar 15 sa 20 minuta sakemm il-pillola titfarrak fi frak żgħar ħafna (din mhix se tinħall kompletament).
- Ixrob it-taħlita ta' Jascayd u ilma fi żmien sagħtejn minn meta thallatha.
- Jekk ma tixrobx it-taħlita mill-ewwel, hawwad it-taħlita mill-ġdid qabel ma tixrobha.
- Imla t-tazza b'100 mL ilma oħra u ixorbu. Dan jiżgura li tkun ħadt id-doża sħiħa.

Jekk tiegħu Jascayd aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Jascayd

Jekk tinsa doża, hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin tas-soltu tiegħek. **Tihux** id-doża li tkun insejt tiehu. **Tihux** aktar minn 2 pilloli ta' Jascayd 18 mg f'gurnata waħda.

Jekk tieqaf tiehu Jascayd

Għandek tkompli tiehu Jascayd sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Tieqafx tiehu Jascayd qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*)

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dijarea.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- telf t'aptit;
- thossok imdardar (dardir);
- ugiġh fid-dahar;
- telf ta' piż.

Fibrozi pulmonari progressiva (PPF, *progressive pulmonary fibrosis*)

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dijarea.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- telf t'aptit;
- thossok imdardar (dardir);
- ugiġh fid-dahar;
- telf ta' piż.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Jascayd

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew it-tikketta tal-flixxkun u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jascayd

Jascayd 9 mg pilloli

- Is-sustanza attiva hi nerandomilast. Kull pillola fiha 9 mg ta' nerandomilast.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - lactose monohydrate;
 - microcrystalline cellulose;
 - hydroxypropylcellulose;
 - croscarmellose sodium;
 - magnesium stearate;
 - hypromellose 2910;
 - talc;
 - mannitol;
 - macrogol 8000;
 - iron oxide isfar (E172).

Jascayd 18 mg pilloli

- Is-sustanza attiva hi nerandomilast. Kull pillola fiha 18 mg ta' nerandomilast.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - lactose monohydrate;
 - microcrystalline cellulose;
 - hydroxypropylcellulose;
 - croscarmellose sodium;
 - magnesium stearate;
 - hypromellose 2910;
 - talc;
 - mannitol;
 - macrogol 8000;
 - iron oxide aħmar (E172);
 - iron oxide iswed (E172).

Kif jidher Jascayd u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Jascayd 9 mg huma ta' lewn isfar ċar, ovali u bikonvessi. Għandhom "F9" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma 9.5 mm twal u 4.6 mm wesgħin.

Il-pilloli miksija b'rita Jascayd 18 mg huma ta' lewn aħmar ċar, ovali u bikonvessi. Għandhom "F18" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma 12 mm twal u 5.9 mm wesghin.

Il-pilloli Jascayd huma disponibbli f':

- Folji perforati tal-PVC/aluminju b'doża waħda.
Id-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 10×1 , 30×1 , jew 60×1 pillola miksija b'rita.
- Flixkun tal-HDPE b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal.
Id-daqsijiet tal-pakkett huma ta' 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.