

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten
Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 9 mg nerandomilast.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 81,1 mg lactose (als monohydraat).

Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 18 mg nerandomilast.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 162,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant “F9” en aan de andere kant het logo van Boehringer Ingelheim in reliëf aangebracht (lengte van de tablet: 9,5 mm; breedte van de tablet: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten

Lichtrode, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant “F18” en aan de andere kant het logo van Boehringer Ingelheim in reliëf aangebracht (lengte van de tablet: 12 mm; breedte van de tablet: 5,9 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jascayd is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Jascayd is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve pulmonale fibrose (PPF).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door artsen met ervaring met de behandeling van ziekten waarvoor Jascayd is goedgekeurd.

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 18 mg, toegediend met tussenpozen van ongeveer 12 uur.

De dosering kan worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg. Dit is op basis van de individuele verdraagbaarheid van de patiënt voor de bijwerkingen diarree of gewichtsverlies (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8), en op basis van het verwachte therapeutisch voordeel van behandeling met nerandomilast (zie rubriek 5.1). Dit geldt niet voor patiënten die gelijktijdig pirfenidon of sterke, of matig sterke, cytochroom P450 3A (CYP3A)-inductoren gebruiken (zie rubriek 4.5). Nadat de bijwerking is verdwenen of voldoende onder controle is, kan de behandeling worden hervat met de aanbevolen dosering van tweemaal daags 18 mg.

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers

Bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers moet de dosering worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met sterke of matig sterke CYP3A-inductoren

Bij gelijktijdig gebruik met sterke of matig sterke CYP3A-inductoren is de aanbevolen dosering tweemaal daags 18 mg; deze mag niet worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met pirfenidon

Gelijktijdig gebruik met pirfenidon vermindert de blootstelling aan nerandomilast met ongeveer 50% (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die pirfenidon gebruiken, is de aanbevolen dosering tweemaal daags 18 mg; deze mag niet worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis op het volgende geplande moment worden genomen.

De patiënt mag geen extra dosis nemen. De aanbevolen maximumdosering van tweemaal daags 18 mg mag niet worden overschreden.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-90 ml/min, op basis van de CKD-EPI-formule) (zie rubriek 5.2).

Behandeling van patiënten met terminale nierinsufficiëntie (eGFR < 15 ml/min) wordt niet aanbevolen. De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van nerandomilast bij deze patiënten zijn niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) (zie rubriek 5.2).

Behandeling van patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) wordt niet aanbevolen. De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van nerandomilast bij deze patiënten zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Jascayd is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water.

Jascayd kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Alternatieve wijze van toediening

Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de hele tablet mag een tablet worden gedispergeerd in een glas met ongeveer 100 ml drinkwater zonder koolzuur op kamertemperatuur. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt. De tablet moet aan het water worden toegevoegd zonder deze te vermalen en gedurende ongeveer 15-20 min regelmatig worden omgeroerd totdat de tablet in hele kleine stukjes uit elkaar is gevallen (de tabletten zullen niet volledig oplossen). De resulterende dispersie moet binnen 2 uur na het mengen worden opgedronken. Als de dispersie niet meteen wordt opgedronken, moet de patiënt deze vóór het opdrinken opnieuw omroeren. Het glas moet met ongeveer 100 ml water worden omgespoeld, wat ook moet worden opgedronken om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diarree, misselijkheid en verminderde eetlust

In klinische onderzoeken werden diarree, misselijkheid en verminderde eetlust vaak gemeld als bijwerking (zie rubriek 4.8), vooral bij patiënten die nerandomilast kregen in combinatie met nintedanib of pirfenidon. Bij de meeste patiënten waren deze bijwerkingen licht tot matig ernstig van intensiteit. Patiënten moeten worden gemonitord en bijwerkingen moeten worden behandeld met passende symptomatische behandelingen, zoals hydratatie en antidiarroeïca of anti-emetica, indien van toepassing. Een verlaging van de achtergrondtherapie met nintedanib of pirfenidon moet worden uitgevoerd in overeenstemming met het advies in de desbetreffende SmPC. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die verzwakt zijn, bestaande gastro-intestinale symptomen hebben, of eerder significante gastro-intestinale bijwerkingen hebben gehad bij het gebruik van nintedanib of pirfenidon. Als patiënten met ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid of verminderde eetlust niet reageren op symptomatische behandeling, dosisverlaging (zie rubriek 4.2) of onderbreking van de behandeling, moet de behandeling met nerandomilast worden gestaakt.

Gewichtsverlies

Behandeling met nerandomilast is in verband gebracht met dosisafhankelijk gewichtsverlies, vooral bij gelijktijdig gebruik van nintedanib. Het lichaamsgewicht moet tijdens de behandeling regelmatig worden gemonitord. Indien onverklaard gewichtsverlies progressief is of klinisch zorgwekkend wordt, moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Dosisverlaging of staken van de behandeling moet worden overwogen. Nerandomilast dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ondergewicht of aandoeningen waarbij extra gewichtsverlies medisch ongewenst kan zijn (zie rubriek 4.8).

Psychische stoornissen

Psychische stoornissen kunnen een vaak voorkomende comorbiditeit zijn bij patiënten met IPF en PPF. In klinische onderzoeken met nerandomilast zijn psychische voorvallen, waaronder zeer zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gemeld in alle behandelingsgroepen. Regelmatige controle op psychische stoornissen wordt aanbevolen.

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van in-vitrobeoordeling wordt nerandomilast voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A en is het een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

Effecten van andere producten op nerandomilast

Sterke CYP3A-remmers

Klinische impact:	Wanneer bij gezonde vrijwilligers een enkele dosis van 6 mg nerandomilast gelijktijdig werd toegediend met meerdere doses itraconazol (een tweevoudige sterke remmer van CYP3A en P-gp), nam de blootstelling aan nerandomilast toe met een factor 2,2 voor de AUC en met een factor 1,3 voor de C_{max} .
Interventie:	Indien gelijktijdig gebruikt met sterke CYP3A-remmers moet de dosering worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg (zie rubriek 4.2).
Voorbeelden:	Clarithromycine, itraconazol, ritonavir

Sterke of matig sterke CYP3A-inductoren

Klinische impact:	Wanneer bij gezonde vrijwilligers een enkele dosis van 18 mg nerandomilast gelijktijdig werd toegediend met meerdere doses carbamazepine (een sterke CYP3A-inductor), nam de blootstelling aan nerandomilast af met 51% voor de AUC en met 31% voor de C_{max} . Wanneer bij gezonde vrijwilligers een enkele dosis van 18 mg nerandomilast gelijktijdig werd toegediend met meerdere doses bosentan (een matig sterke CYP3A-inductor), nam de blootstelling aan nerandomilast af met 41% voor de AUC en met 15% voor de C_{max} .
Interventie:	Bij gelijktijdig gebruik met sterke of matig sterke CYP3A-inductoren is de aanbevolen dosering tweemaal daags 18 mg; deze mag niet worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg (zie rubriek 4.2).
Voorbeelden:	Carbamazepine, sint-janskruid, rifampicine, fenytoïne, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinische impact:	Gelijktijdig gebruik met pirfenidon heeft de blootstelling aan nerandomilast met ongeveer 50% verminderd op basis van de $C_{dal,ss}$, waargenomen in fase 3-onderzoek bij patiënten met IPF. Op basis van in-vitrogegevens kan pirfenidon CYP3A-activiteit induceren, wat leidt tot een verlaagde blootstelling aan nerandomilast. Wanneer in dit fase 3-onderzoek bij patiënten met IPF nerandomilast gelijktijdig werd toegediend met pirfenidon, werd geen werkzaamheid waargenomen bij de dosis van 9 mg. Bij de dosis van 18 mg werd wel een vermindering van de daling in vitale longcapaciteit (<i>forced vital capacity</i> , FVC) waargenomen (zie rubriek 5.1).
Interventie:	Bij patiënten die pirfenidon gebruiken, is de aanbevolen dosering tweemaal daags 18 mg; deze mag niet worden verlaagd tot tweemaal daags 9 mg (zie rubriek 4.2).

Nintedanib

Gelijktijdig gebruik met nintedanib heeft de blootstelling aan nerandomilast niet veranderd op basis van dalconcentraties bij *steady state*.

Effecten van nerandomilast op andere producten

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van de volgende werkzame stoffen waargenomen wanneer deze gelijktijdig met nerandomilast werden gebruikt: pirfenidon, nintedanib en oraal midazolam (CYP3A4-substraat). Op basis van de resultaten voor gelijktijdig gebruik met midazolam wordt niet verwacht dat nerandomilast zorgt voor afname of toename van de systemische blootstelling aan andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A, bijvoorbeeld orale anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

Uit dieronderzoek is gebleken dat nerandomilast verlies van zwangerschap kan veroorzaken (zie rubriek “Zwangerschap” hieronder en rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nerandomilast bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat nerandomilast verlies van zwangerschap kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om zwangerschap te voorkomen terwijl zij Jascayd gebruiken. Jascayd wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Vrouwelijke patiënten moet worden geadviseerd om hun zorgverlener in te lichten als zij zwanger raken of vermoeden dat zij zwanger kunnen zijn tijdens behandeling met Jascayd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorlichting krijgen over het potentiële risico op verlies van de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nerandomilast in de moedermelk wordt uitgescheiden. Ook is het niet bekend of er effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie zijn. In onderzoek bij ratten zijn er aanwijzingen gevonden dat nerandomilast in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Jascayd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van nerandomilast op de vruchtbaarheid bij mensen. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij een blootstelling die 4 maal zo groot was als bij de mens (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Jascayd heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn diarree en gewichtsverlies.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de frequentie weer van bijwerkingen op basis van gegevens over een periode van 52 weken van twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische fase 3-onderzoeken (FIBRONEER-IPF bij IPF en FIBRONEER-ILD bij PPF) met tweemaaldaagse doses van 9 mg of 18 mg nerandomilast. De bijwerkingen zijn vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA.

De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie categorie	
		IPF ^b	PPF
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ^a	Zeer vaak	Zeer vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak	Vaak
Onderzoeken	Gewichtsverlies ^a	Vaak	Vaak

^a zie rubriek *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

^b Bij het berekenen van de frequenties werden de patiënten uitgesloten die in de 9 mg-dosisgroep gelijktijdig pirfenidon kregen, aangezien deze combinatie niet wordt aanbevolen vanwege een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree

Bij de meeste patiënten die met nerandomilast behandeld werden, was de diarree licht tot matig ernstig van intensiteit en trad deze over het algemeen op binnen de eerste 3 maanden van behandeling. De meeste gevallen werden behandeld met symptomatische therapie met antidiarrea en, indien van toepassing, met verlaging van de achtergrondtherapie met nintedanib of pirfenidon. Ernstige diarree werd vaker gemeld bij patiënten die nerandomilast kregen in combinatie met nintedanib.

De frequentie van diarree hing af van de aanwezigheid en het type achtergrondbehandeling (zie tabel 2).

Tabel 2. Frequenties van diarree per subgroep op basis van achtergrondbehandeling gedurende 52 weken in het onderzoek FIBRONEER-IPF (patiënten met IPF) en in het onderzoek FIBRONEER-ILD (patiënten met PPF)

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
Geen achtergrondbehandeling	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Achtergrondtherapie met nintedanib	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Achtergrondtherapie met pirfenidon	8%	n.v.t. ^a	23%	n.v.t. ^b	n.v.t. ^b	n.v.t. ^b

^a Niet van toepassing, aangezien nerandomilast 9 mg bid geen aanbevolen dosering is voor patiënten die pirfenidon krijgen

^b Niet van toepassing, aangezien pirfenidon niet was toegestaan als achtergrondbehandeling in FIBRONEER-ILD.

bid = tweemaal daags

IPF

Bij patiënten die in het onderzoek FIBRONEER-IPF werden behandeld zonder achtergrondbehandeling voor IPF werd ernstige diarree niet gemeld; bij patiënten met nintedanib als achtergrondbehandeling werd het gemeld bij 5% in de 18 mg-groep, 2% in de 9 mg-groep en < 1% in de placebogroep; bij pirfenidon als achtergrondbehandeling werd het niet gemeld.

Diarree was de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met het staken van de behandeling en trad het vaakst op bij patiënten met nintedanib als achtergrondbehandeling. Zonder achtergrondbehandeling voor IPF werd de behandeling gestaakt bij 1% in de 18 mg-groep, en werd de behandeling bij niemand gestaakt in de 9 mg-groep of placebogroep; met nintedanib als achtergrondbehandeling staakte 13% van de 18 mg-groep, 2% van de 9 mg-groep en 1% van de placebogroep; met pirfenidon als achtergrondbehandeling werd staken van de behandeling niet gemeld voor de 18 mg-groep of placebogroep.

PPF

Bij patiënten die in het onderzoek FIBRONEER-ILD werden behandeld zonder achtergrondbehandeling met nintedanib werd ernstige diarree niet gemeld; bij patiënten met nintedanib als achtergrondbehandeling werd het gemeld bij 2% in de 18 mg-groep, 1% in de 9 mg-groep en < 1% in de placebogroep.

Diarree was de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met het staken van de behandeling en trad het vaakst op bij patiënten met nintedanib als achtergrondbehandeling. Zonder achtergrondbehandeling met nintedanib werd de behandeling gestaakt bij 1% in de 18 mg-groep, en werd de behandeling bij niemand gestaakt in de 9 mg-groep of placebogroep; met nintedanib als achtergrondbehandeling staakte 4% van de 18 mg-groep, 3% van de 9 mg-groep en 1% van de placebogroep.

Gewichtsverlies

In klinische onderzoeken begon het gewichtsverlies na de tweede week van behandeling en stabiliseerde het na 12 weken behandeling.

IPF

In het onderzoek FIBRONEER-IPF bedroeg de gemiddelde absolute verandering in lichaamsgewicht van baseline tot week 52 -2,6 kg voor patiënten behandeld met nerandomilast 18 mg, -2,4 kg voor patiënten behandeld met nerandomilast 9 mg en -1,8 kg voor patiënten die placebo kregen.

De frequentie van gewichtsverlies hing af van de aanwezigheid en het type achtergrondbehandeling voor IPF: zonder achtergrondbehandeling voor IPF bedroeg die 7% bij 18 mg, 1% bij 9 mg en 6% bij placebo; met nintedanib als achtergrondbehandeling bedroeg die 16% bij 18 mg, 13% bij 9 mg en 11% bij placebo; met pirfenidon als achtergrondbehandeling bedroeg die 5% bij 18 mg en bij placebo.

PPF

In het onderzoek FIBRONEER-ILD bedroeg de gemiddelde absolute verandering in lichaamsgewicht van baseline tot week 52 -3,2 kg voor patiënten behandeld met nerandomilast 18 mg, -2,0 kg voor patiënten behandeld met nerandomilast 9 mg en -2,0 kg voor patiënten die placebo kregen.

De frequentie van gewichtsverlies hing af van de aan- of afwezigheid van achtergrondbehandeling met nintedanib: zonder achtergrondbehandeling met nintedanib bedroeg die 10% bij 18 mg, 5% bij 9 mg en 4% bij placebo; met nintedanib als achtergrondbehandeling bedroeg die 11% bij 18 mg, 9% bij 9 mg en 8% bij placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

In klinische onderzoeken werden enkelvoudige doses tot 48 mg nerandomilast onderzocht bij gezonde vrijwilligers zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteit. Gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld bij patiënten die doses kregen tot 72 mg/dag gedurende maximaal 17 dagen.

De waargenomen bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van nerandomilast.

Behandeling

In geval van een overdosering wordt aanbevolen dat de patiënt wordt gemonitord op tekenen en symptomen van bijwerkingen en moet een gepaste symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA61

Werkingsmechanisme

Nerandomilast is een selectieve remmer van fosfodi-esterase 4 (PDE4) met een preferente remming van het PDE4B-iso-enzym ten opzichte van PDE4A, -C en -D. Op basis van in-vitrogegevens is er een 9-voudige selectiviteit ten opzichte van PDE4D, een 24-voudige selectiviteit ten opzichte van PDE4A en een 870-voudige selectiviteit ten opzichte van PDE4C. Bij de aanbevolen doseringen kunnen remming van PDE4B en een zwakkere remming van PDE4D worden verwacht. PDE4 hydrolyseert en inactieveert cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Nerandomilast oefent zowel antifibrotische als immuunmodulerende effecten uit aangezien preferente PDE4B-remming intracellulaire cAMP-concentraties verhoogt en de expressie van profibrotische groeifactoren en inflammatoire cytokinen, die in overmaat tot expressie zijn gekomen bij fibrotische longziekte, vermindert.

Farmacodynamische effecten

Hartelektrofysiologie

Bij enkelvoudige doses van nerandomilast tot 48 mg (2,2 maal de geschatte $C_{max,ss}$ -blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens) werd geen klinisch significante verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (FIBRONEER-IPF) werden de klinische werkzaamheid en veiligheid van nerandomilast geëvalueerd bij volwassen patiënten met IPF die al dan niet achtergrondbehandeling met nintedanib of pirfenidon kregen. De patiënten moesten een geforceerde vitale longcapaciteit (*forced vital capacity*, FVC) hebben die groter dan of gelijk aan 45% van de voorspelde waarde was en een diffusiecapaciteit van de longen voor koolstofmonoxide (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) die groter dan of gelijk aan 25% van de voorspelde normale waarde gecorrigeerd voor hemoglobine (Hb) was. Er werden 1.177 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar het krijgen van nerandomilast 9 mg tweemaal daags, nerandomilast 18 mg tweemaal daags of placebo tweemaal daags gedurende ten minste 52 weken. De randomisatie was gestratificeerd volgens de aanwezigheid van nintedanib of pirfenidon *versus* de

afwezigheid van deze achtergrondbehandelingen bij baseline. Het primaire eindpunt van het onderzoek was de absolute verandering in FVC in ml vanaf baseline tot 52 weken vergeleken met placebo. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de tijd tot het eerste optreden van een van de componenten van het samengestelde eindpunt: eerste acute IPF-exacerbatie, eerste ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden in de hele periode van het onderzoek. De patiënten werden gevolgd gedurende een mediane periode van 14,6 maanden op het moment van de hoofdanalyse en 17,0 maanden bij de analyse aan het einde van het onderzoek.

De onderzoekspopulatie bestond uit 83% mannen en 17% vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar (spreiding: 42 tot 90 jaar). Van de patiënten was 31% 75 jaar en ouder en 68% van de onderzoekspopulatie was wit, 32% Aziatisch en 0,5% zwart/Afrikaans-Amerikaans. Pulmonale hypertensie werd bij baseline gemeld bij 3% van de patiënten. Van de patiënten was 78% op stabiele behandeling met nintedanib (46%) of met pirfenidon (32%) en 22% kreeg geen van deze behandelingen (15% van de patiënten was behandelingsnaïef en 8% had de behandeling met nintedanib of pirfenidon eerder gestaakt). Bij baseline was de gemiddelde FVC 2.843 ml en 78% van de voorspelde normale waarde. Bij patiënten die een achtergrondbehandeling met nintedanib of pirfenidon kregen, was de ziekte bij baseline verder gevorderd dan bij patiënten die geen achtergrondbehandeling kregen. Dit werd weerspiegeld door een lager gemiddeld voorspeld FVC-% (77% *versus* 82%), een lager gemiddeld voorspeld DLCO-% (50% *versus* 55%), een langere gemiddelde tijd sinds de eerste diagnose (3,7 jaar *versus* 2,8 jaar) en een frequenter gebruik van extra zuurstof (23% *versus* 16%).

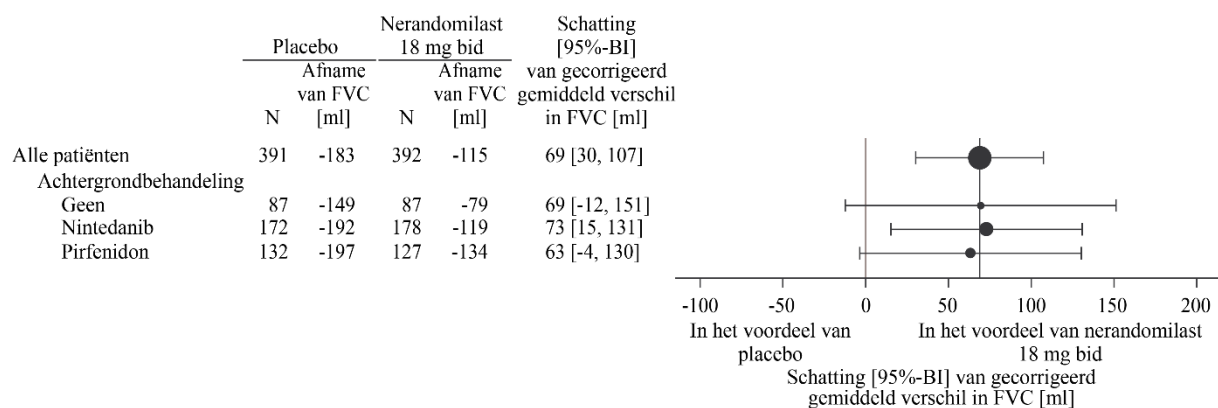
Verandering in FVC ten opzichte van baseline

Over het algemeen was het primaire eindpunt van absolute verandering in FVC (in ml) vanaf baseline tot 52 weken bij patiënten die nerandomilast kregen, statistisch significant verbeterd vergeleken met patiënten die placebo kregen. De aangepaste gemiddelde afname bij patiënten die tweemaal daags 18 mg of 9 mg nerandomilast kregen, was respectievelijk -115 ml en -139 ml, terwijl in de placebogroep een aangepaste gemiddelde afname van -183 ml werd waargenomen. Het behandelverschil vergeleken met de placebogroep was respectievelijk 69 ml (95%-BI: 30; 107; p-waarde: 0,0005) en 45 ml (95%-BI: 6; 83; p-waarde: 0,0222).

Er werd een geneesmiddeleninteractie waargenomen bij patiënten die pirfenidon als achtergrondbehandeling voor IPF kregen (zie rubriek 4.5). Bij deze patiënten werd geen behandel-effect waargenomen wanneer zij tweemaal daags 9 mg nerandomilast kregen.

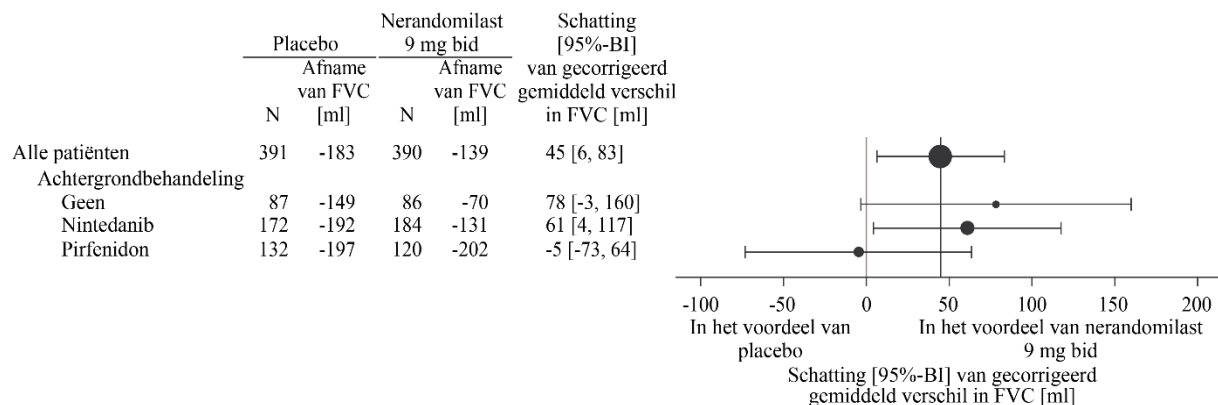
De resultaten voor het primaire eindpunt in de totale populatie en per achtergrondbehandeling voor IPF voor de dosis nerandomilast van 18 mg en 9 mg *versus* overeenkomende placebo zijn weergegeven in respectievelijk figuur 1 en figuur 2.

Figuur 1. Absolute verandering in FVC (ml) vanaf de baseline tot 52 weken in het onderzoek FIBRONEER-IPF bij patiënten die 18 mg nerandomilast kregen, vergeleken met placebo



Voor patiënten die vóór week 52 overleden, werd de waarde voor verandering ten opzichte van baseline in het 10e percentiel toegewezen.
bid = tweemaal daags

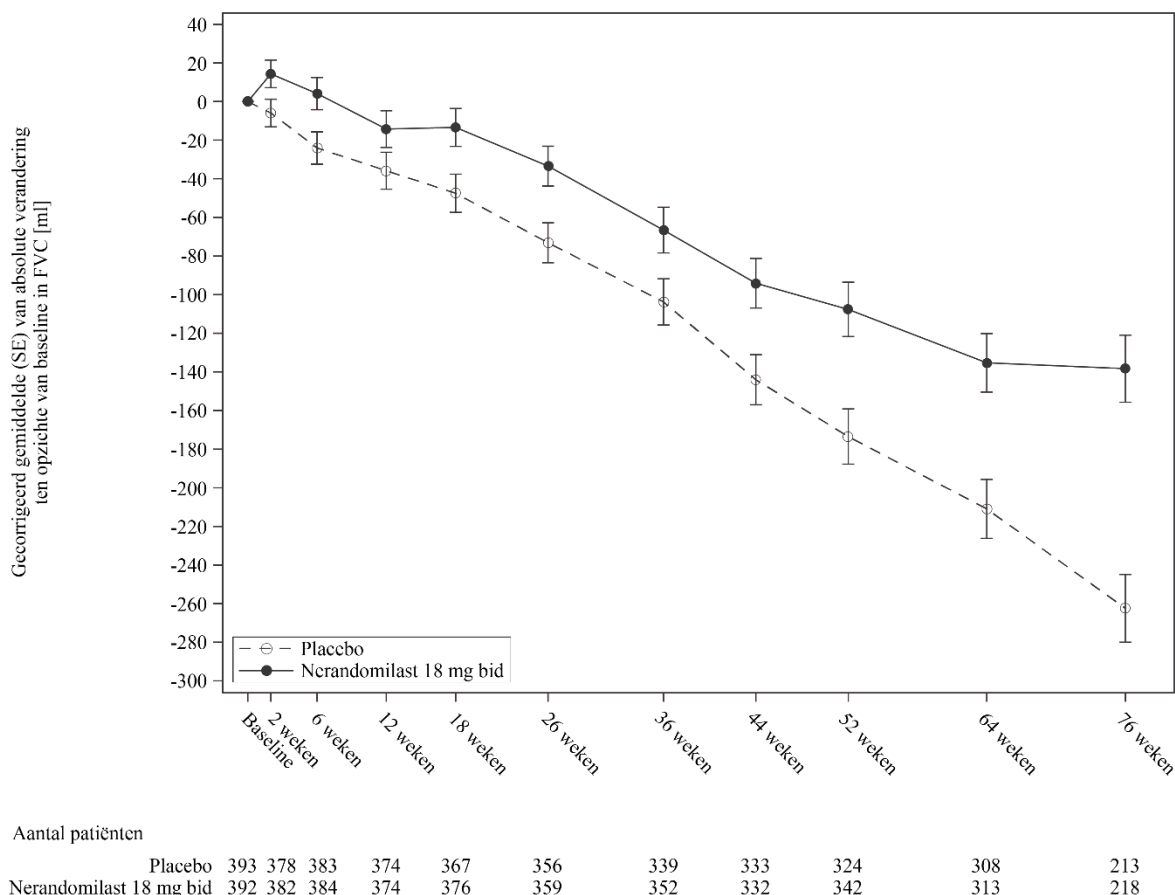
Figuur 2. Absolute verandering in FVC (ml) vanaf baseline tot 52 weken in het onderzoek FIBRONEER-IPF bij patiënten die 9 mg nerandomilast kregen, vergeleken met placebo



Voor patiënten die vóór week 52 overleden, werd de waarde voor verandering ten opzichte van baseline in het 10e percentiel toegewezen.
bid = tweemaal daags

In figuur 3 wordt de verandering in FVC in de loop van de tijd ten opzichte van baseline weergegeven bij patiënten die tweemaal daags 18 mg nerandomilast kregen, vergeleken met overeenkomende placebo. Wanneer de gemiddelde aangepaste verandering in FVC ten opzichte van baseline werd uitgezet tegen de tijd, begonnen de curves op week 2 uiteen te lopen. Ze bleven tot week 52 en daarna uiteenlopen. Dit effect in de loop van de tijd werd consistent waargenomen in de subgroepen per achtergrondbehandeling voor IPF.

Figuur 3. Verandering in FVC (ml) in de loop van de tijd ten opzichte van baseline in het onderzoek FIBRONEER-IPF voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



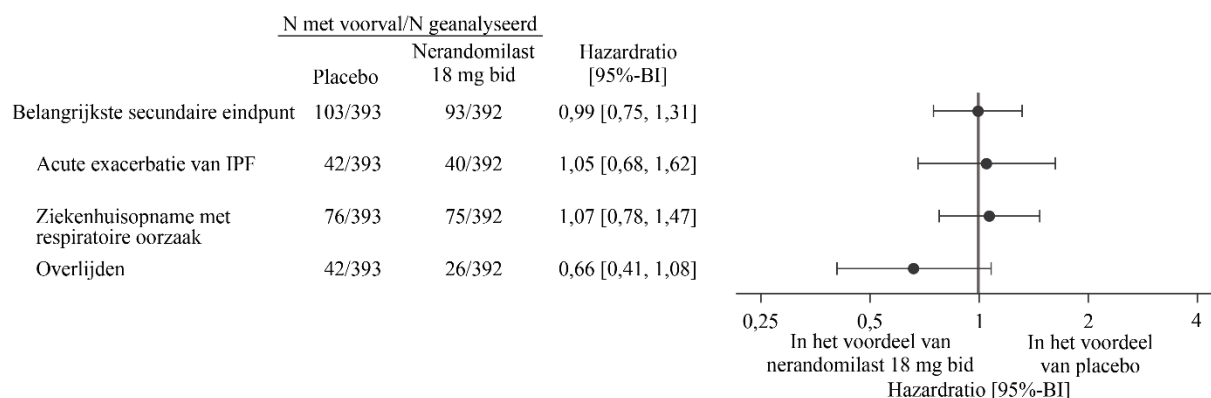
bid = tweemaal daags

Tijd tot eerste acute IPF-exacerbatie, eerste ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden

Het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt was de tijd tot het eerste voorval van acute IPF-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden in de hele periode van het onderzoek. Acute IPF-exacerbatie was gedefinieerd als acute verslechtering of ontstaan van dyspneu die doorgaans minder dan 1 maand duurde, computertomografie met nieuwe bilaterale matglasopaciteiten en/of consolidatie over een achtergrondpatroon heen gelegd dat consistent is met IPF, en verslechtering niet volledig verklaard door hartfalen of hypervolemie. Noch acute IPF-exacerbaties noch ziekenhuisopnames met respiratoire oorzaak werden toegewezen. In het algemeen was er geen statistisch significant behandelverschil voor de dosisgroepen nerandomilast 18 mg of 9 mg, vergeleken met placebo voor het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt. Op het moment van de hoofdanalyse waren voorvallen van het belangrijkste secundaire eindpunt opgetreden bij 85 patiënten (22%) in de 18 mg-groep, bij 79 patiënten (20%) in de 9 mg-groep en bij 80 patiënten (20%) in de placebogroep. Vergeleken met placebo was de hazardratio (HR) voor tijd tot eerste voorval 1,17 (95%-BI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) voor de dosis van 18 mg en 1,03 (95%-BI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) voor de dosis van 9 mg.

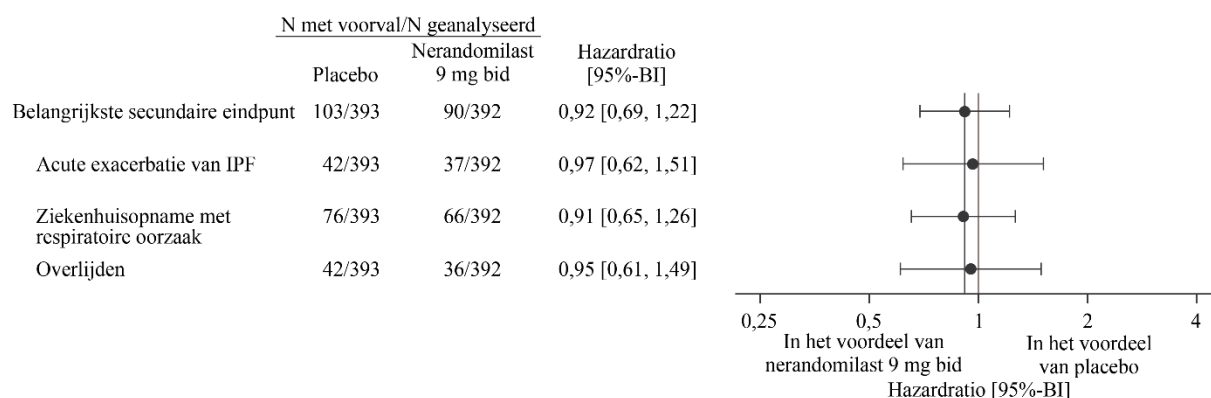
Zie figuur 4 en figuur 5 voor resultaten van nerandomilast 18 mg en 9 mg *versus* placebo voor het belangrijkste secundaire eindpunt en de componenten ervan gedurende het onderzoek FIBRONEER-IPF op het moment van de analyse aan het einde van het onderzoek.

Figuur 4. Acute IPF-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-IPF voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



bid = tweemaal daags

Figuur 5. Acute IPF-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-IPF voor patiënten die 9 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



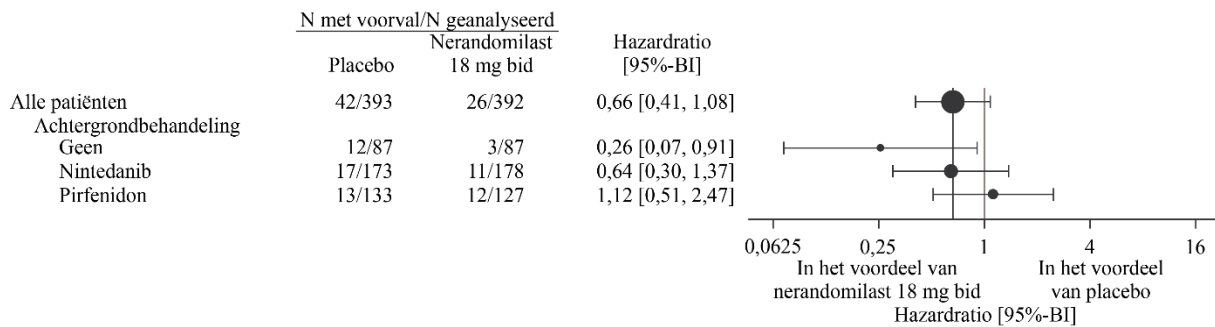
De resultaten worden weergegeven voor de totale populatie die tweemaal daags nerandomilast 9 mg *versus* overeenkomende placebo kreeg.

bid = tweemaal daags

Op het moment van de analyse aan het einde van het onderzoek waren 26 patiënten (7%) in de 18 mg-groep overleden, 36 patiënten (9%) in de 9 mg-groep en 42 patiënten (11%) in de placebogroep. Vergeleken met placebo was de hazardratio voor tijd tot overlijden 0,66 (95%-BI: 0,41; 1,08) voor de dosis van 18 mg en 0,95 (95%-BI: 0,61; 1,49) voor de dosis van 9 mg.

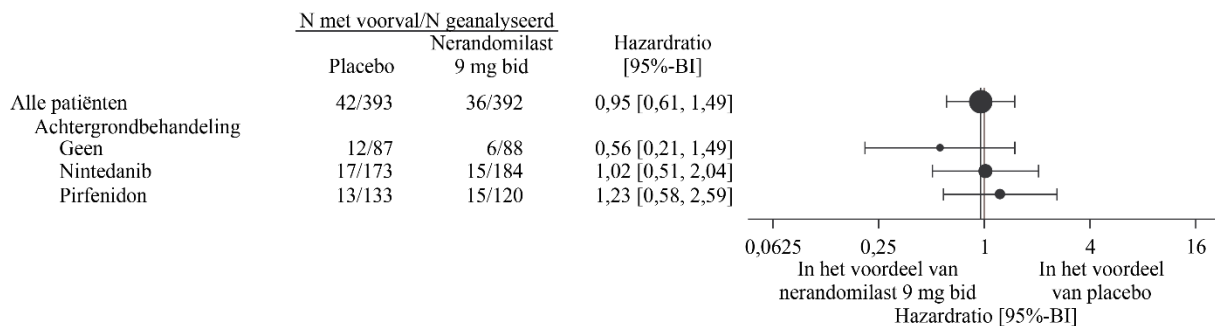
In figuur 6 en figuur 7 wordt de analyse van tijd tot overlijden over het hele onderzoek (analyse aan het einde van het onderzoek) in de respectievelijke dosisgroepen nerandomilast 18 mg en 9 mg *versus* overeenkomende placebo weergegeven voor de subgroepen per achtergrondbehandeling.

Figuur 6. Tijd tot overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-IPF voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



bid = tweemaal daags

Figuur 7. Tijd tot overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-IPF voor patiënten die 9 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



De resultaten worden weergegeven voor de totale populatie die tweemaal daags nerandomilast 9 mg versus overeenkomende placebo kreeg.

bid = tweemaal daags

Progressieve pulmonale fibrose (PPF)

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (FIBRONEER-ILD) werden de klinische werkzaamheid en veiligheid van nerandomilast geëvalueerd bij volwassen patiënten met PPF. Patiënten met PPF werden geselecteerd als zij relevante fibrose (meer dan 10% fibrotische kenmerken) hadden op computertomografie met hoge resolutie (*high resolution computed tomography*, HRCT) en klinische tekenen vertoonden van progressie (gedefinieerd als FVC-afname groter dan of gelijk aan 10%, FVC-afname groter dan of gelijk aan 5% en kleiner dan 10% met verergering van de respiratoire symptomen of verergering van de fibrose op beeldvorming, of verergering van de respiratoire symptomen en verergering van fibrose op beeldvorming in de 24 maanden vóór de screening). De patiënten moesten een FVC hebben die groter dan of gelijk aan 45% van de voorspelde waarde was en een DLCO die groter dan of gelijk aan 25% van de voorspelde normale waarde gecorrigeerd voor hemoglobine (Hb) was. Patiënten die in aanmerking kwamen, waren al dan niet op stabiele achtergrondbehandeling met nintedanib. Er werden 1.178 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar het krijgen van nerandomilast 9 mg tweemaal daags, nerandomilast 18 mg tweemaal daags of placebo tweemaal daags gedurende ten minste 52 weken. De randomisatie was gestratificeerd volgens de aan- of afwezigheid van achtergrondbehandeling met nintedanib en het patroon op HRCT (patroon van een *usual interstitial pneumonia* (UIP) of UIP-achtig fibrotisch patroon versus andere fibrotische patronen) met behulp van een centrale beoordeling.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de absolute verandering in FVC in ml vanaf baseline tot 52 weken vergeleken met placebo. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de tijd tot het eerste optreden van een van de componenten van het samengestelde eindpunt: de eerste acute exacerbatie van interstitiële longaandoening (*interstitial lung disease*, ILD), eerste ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden in de hele periode van het onderzoek. De patiënten werden gevolgd

gedurende een mediane periode van 15,4 maanden op het moment van de hoofdanalyse en 17,2 maanden bij de analyse aan het einde van het onderzoek.

De onderzoekspopulatie bestond uit 56% mannen en 44% vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar (spreiding: 26 tot 88 jaar). Van de patiënten was 20% 75 jaar en ouder en 58% van de onderzoekspopulatie was wit, 39% Aziatisch en 1% zwart of Afrikaans-Amerikaans. Pulmonale hypertensie werd bij baseline gemeld bij 5% van de patiënten.

Van de patiënten was 44% op stabiele behandeling met nintedanib en 56% werd niet behandeld met nintedanib (44% van de patiënten was behandelingsnaïef en 12% had de behandeling met nintedanib eerder gestaakt). Op de HRCT bij baseline had 71% van de patiënten een UIP- of UIP-achtig fibrotisch patroon en 29% van de patiënten andere fibrotische patronen. De onderliggende klinische ILD-diagnoses waren auto-immune ILD's (28%), overgevoeligheidspneumonitis (20%), niet-classificeerbare idiopathische interstitiële pneumonie (20%), idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonie (19%) en andere ILD's (14%). Bij baseline was de gemiddelde FVC 2.353 ml en 70% van de voorspelde normale waarde. Bij patiënten die een achtergrondbehandeling met nintedanib kregen, was de ziekte bij baseline verder gevorderd dan bij patiënten die geen achtergrondbehandeling kregen. Dit werd weerspiegeld door een iets lager gemiddeld voorspeld FVC-% (69% versus 71%), een lager gemiddeld voorspeld DLCO-% (45% versus 52%), een iets langere gemiddelde tijd sinds de eerste ILD-diagnose (4,4 jaar versus 4,0 jaar) en een frequenter gebruik van extra zuurstof (38% versus 19%).

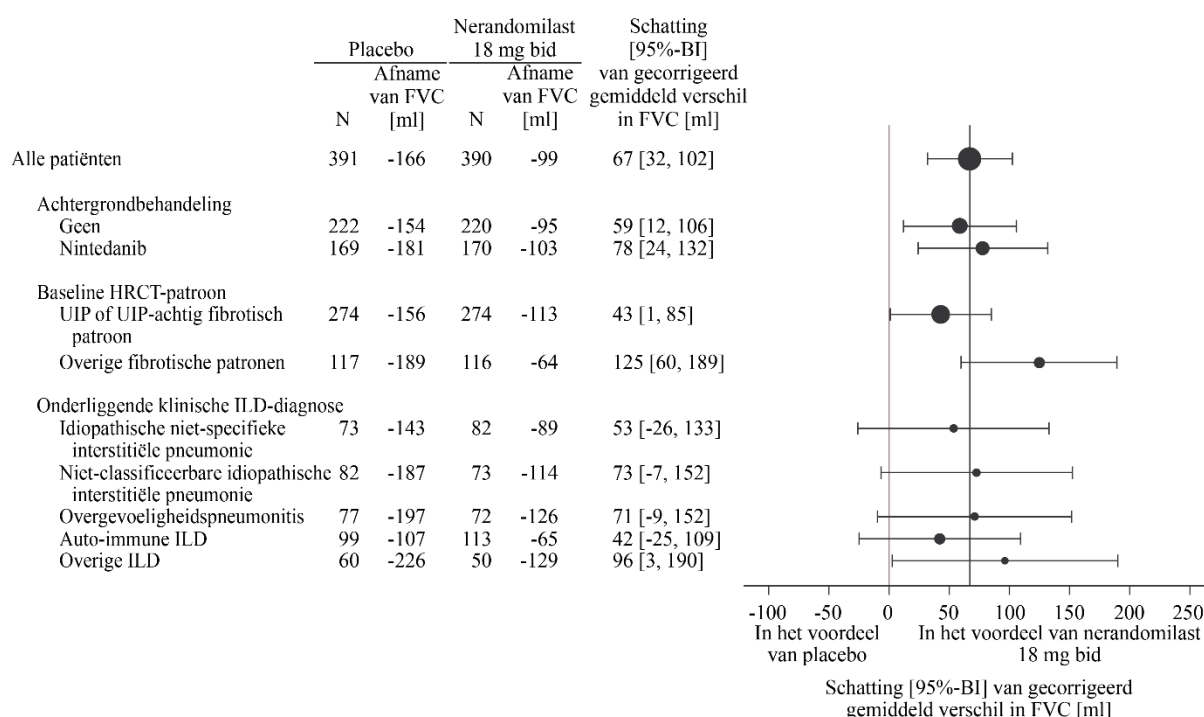
Verandering in FVC ten opzichte van baseline

Over het algemeen was het primaire eindpunt van absolute verandering in FVC (in ml) vanaf baseline tot 52 weken bij patiënten die nerandomilast kregen, statistisch significant verbeterd vergeleken met patiënten die placebo kregen.

De aangepaste gemiddelde afname bij patiënten die tweemaal daags 18 mg of 9 mg nerandomilast kregen, was respectievelijk -99 ml en -85 ml, terwijl in de placebogroep een aangepaste gemiddelde afname van -166 ml werd waargenomen. Het behandelverschil vergeleken met de placebogroep was respectievelijk 67 ml (95%-BI: 32; 102; p-waarde: 0,0002) en 81 ml (95%-BI: 46; 116; p-waarde: 0,0001).

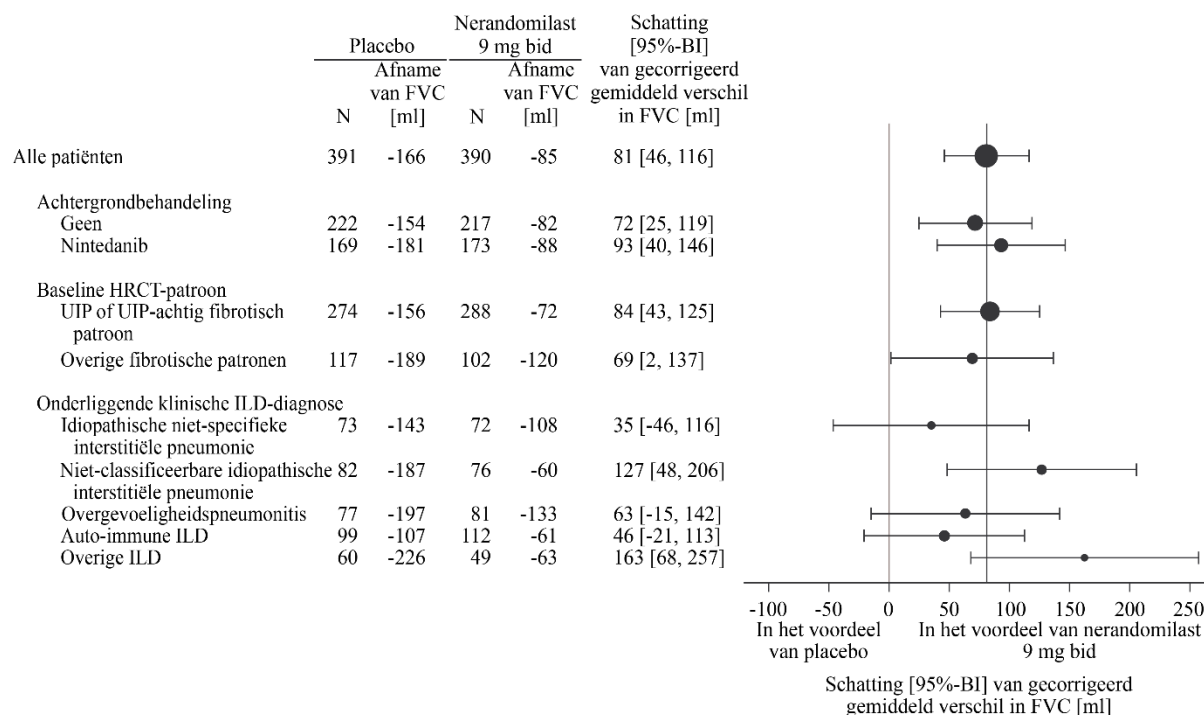
De primaire analyse was consistent in de vooraf gespecificeerde subgroepen op aanwezigheid of afwezigheid van nintedanib als achtergrondbehandeling, HRCT-patroon en onderliggende klinische ILD-diagnoses. Zie figuur 8 en figuur 9.

Figuur 8. Absolute verandering in FVC (ml) vanaf baseline tot 52 weken in het onderzoek FIBRONEER-ILD bij patiënten die 18 mg nerandomilast kregen, vergeleken met placebo



Voor patiënten die vóór week 52 overleden, werd de waarde voor verandering ten opzichte van baseline in het 10e percentiel toegewezen.
bid = tweemaal daags

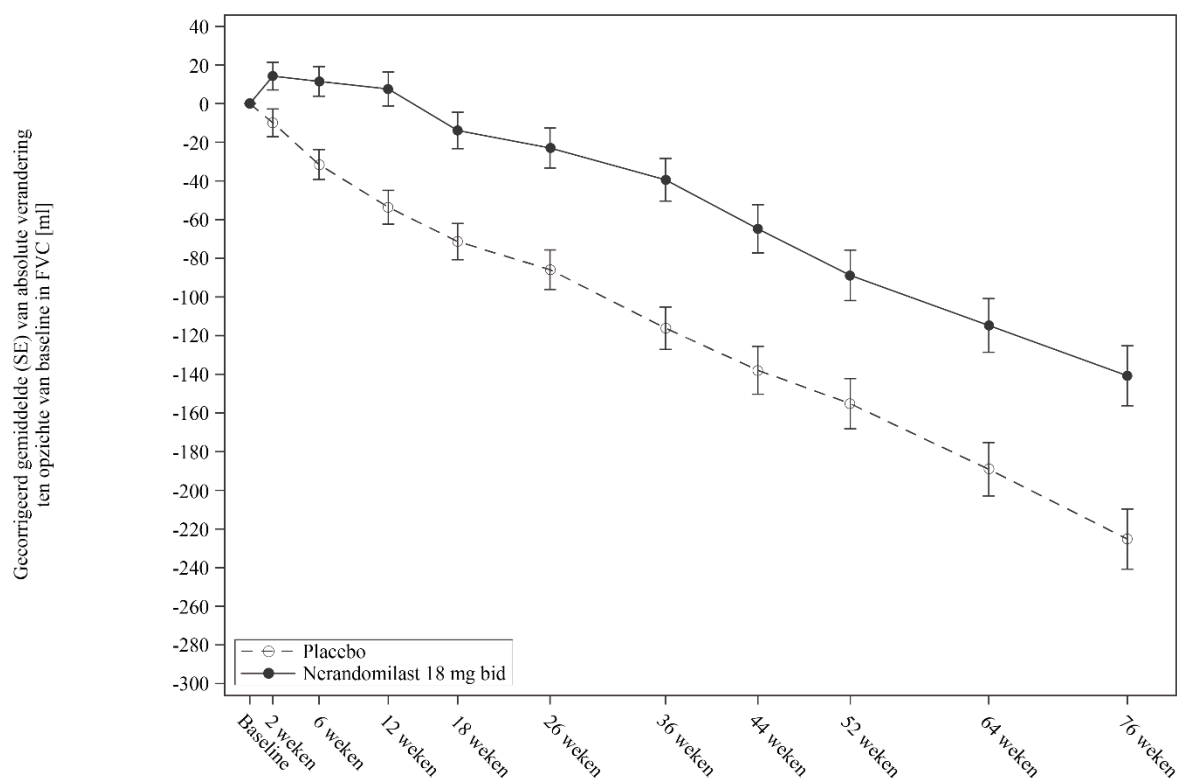
Figuur 9. Absolute verandering in FVC (ml) vanaf de baseline tot 52 weken in het onderzoek FIBRONEER-ILD bij patiënten die 9 mg nerandomilast kregen, vergeleken met placebo



Voor patiënten die vóór week 52 overleden, werd de waarde voor verandering ten opzichte van baseline in het 10e percentiel toegewezen.
bid = tweemaal daags

In figuur 10 wordt de verandering in FVC in de loop van de tijd ten opzichte van baseline bij patiënten die tweemaal daags 18 mg nerandomilast kregen, weergegeven vergeleken met overeenkomende placebo. Wanneer de gemiddelde aangepaste verandering in FVC ten opzichte van baseline werd uitgezet tegen de tijd, begonnen de curves op week 2 uiteen te gaan. Dit uiteengaan bleef bestaan tot week 52 en daarna. Dit effect in de loop van de tijd werd consistent waargenomen ongeacht de achtergrondbehandeling met nintedanib.

Figuur 10. Verandering in FVC (ml) in de loop van de tijd ten opzichte van baseline in het onderzoek FIBRONEER-ILD voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



Aantal patiënten

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 = tweemaal daags

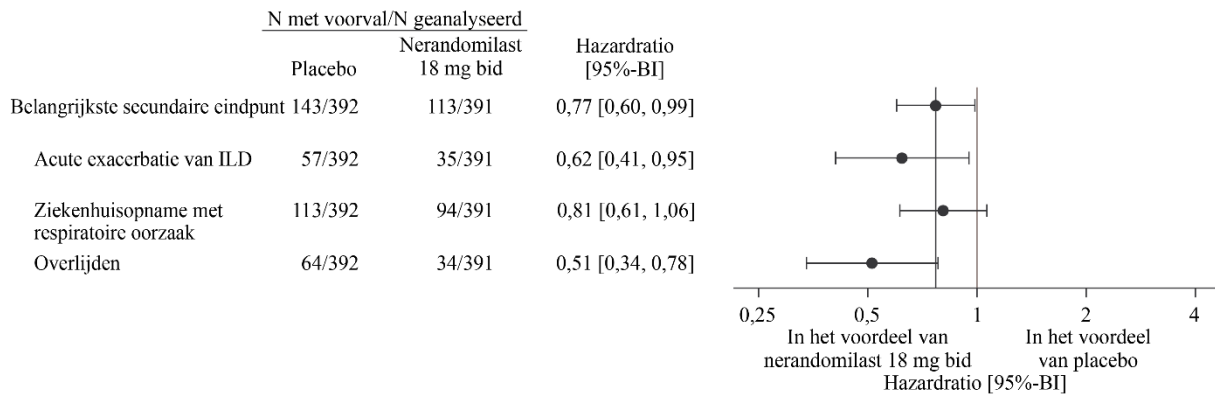
Tijd tot eerste acute ILD-exacerbatie, eerste ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden

Het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt was de tijd tot het eerste voorval van acute ILD-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden in de hele periode van het onderzoek. Acute ILD-exacerbatie was gedefinieerd als acute verslechtering of ontstaan van dyspneu die doorgaans minder dan 1 maand duurde, computertomografie met nieuwe bilaterale matglasopaciteiten en/of consolidatie over een achtergrondpatroon heen gelegd dat consistent is met fibroserende ILD en verslechtering niet volledig verklaard door hartfalen of hypervolemie. Noch acute ILD-exacerbaties noch ziekenhuisopnames met respiratoire oorzaak werden toegewezen.

Het risico voor het belangrijkste secundaire eindpunt was numeriek lager voor beide dosisgroepen voor nerandomilast dan voor placebo. Op het moment van de hoofdanalyse waren voorvallen van het belangrijkste secundaire eindpunt opgetreden bij 95 patiënten (24%) in de groep van 18 mg, bij 110 patiënten (28%) in de groep van 9 mg en bij 122 patiënten (31%) in de placebogroep. Vergeleken met placebo was de hazardratio voor tijd tot eerste voorval 0,77 (95%-BI: 0,59; 1,01; p-waarde: 0,0602) voor de dosis van 18 mg en 0,88 (95%-BI: 0,68; 1,14; p-waarde: 0,3398) voor de dosis van 9 mg.

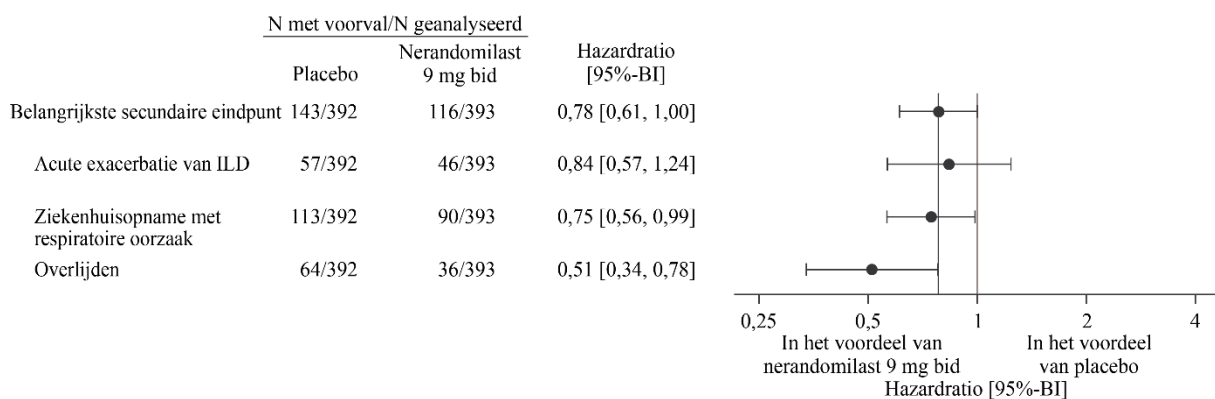
Zie figuur 11 en figuur 12 voor resultaten van nerandomilast 18 mg en 9 mg *versus* placebo voor het belangrijkste secundaire eindpunt en de componenten ervan over de duur van het onderzoek FIBRONEER-ILD op het moment van de analyse aan het einde van het onderzoek.

Figuur 11. Acute ILD-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden over de duur van het onderzoek FIBRONEER-ILD voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



bid = tweemaal daags

Figuur 12. Acute ILD-exacerbatie, ziekenhuisopname met respiratoire oorzaak of overlijden over de duur van het onderzoek FIBRONEER-ILD voor patiënten die 9 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



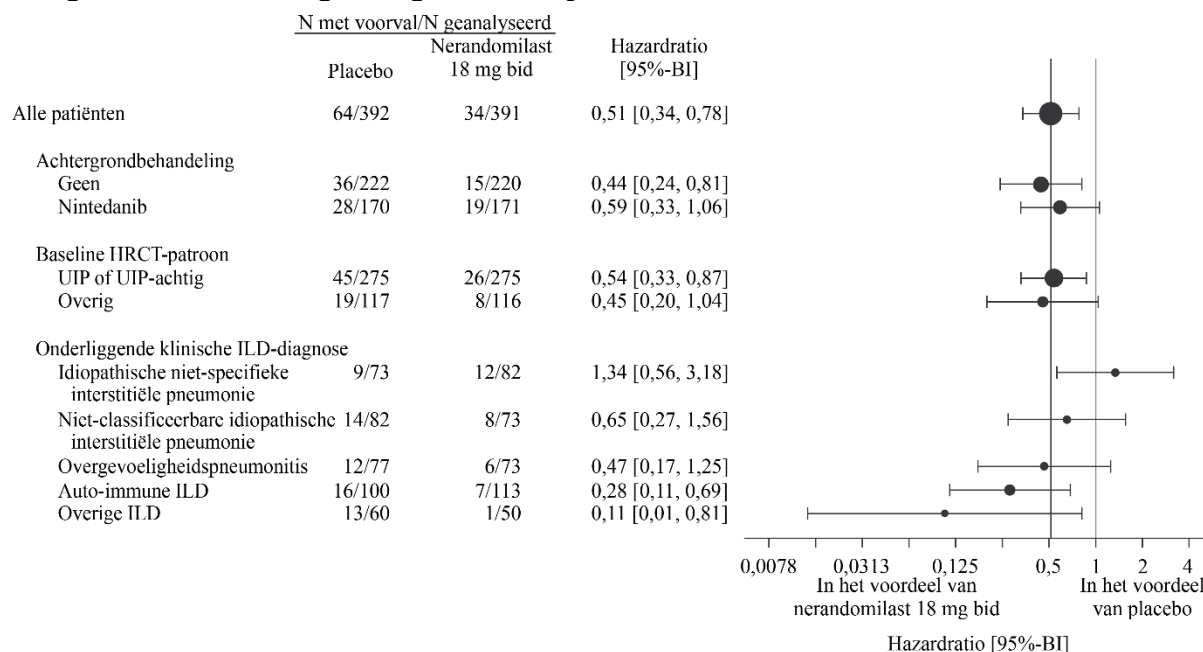
bid = tweemaal daags

De resultaten van het belangrijkste secundaire eindpunt waren over het algemeen consistent ongeacht de achtergrondbehandeling met nintedanib of het HRCT-patroon.

Op het moment van de analyse aan het einde van het onderzoek waren 34 patiënten (9%) in de groep van 18 mg overleden, 36 patiënten (9%) in de groep van 9 mg en 64 patiënten (16%) in de placebogroep. Vergeleken met placebo was de hazardratio voor tijd tot overlijden 0,51 (95%-BI: 0,34; 0,78) voor de dosis van 18 mg en 0,51 (95%-BI: 0,34; 0,78) voor de dosis van 9 mg.

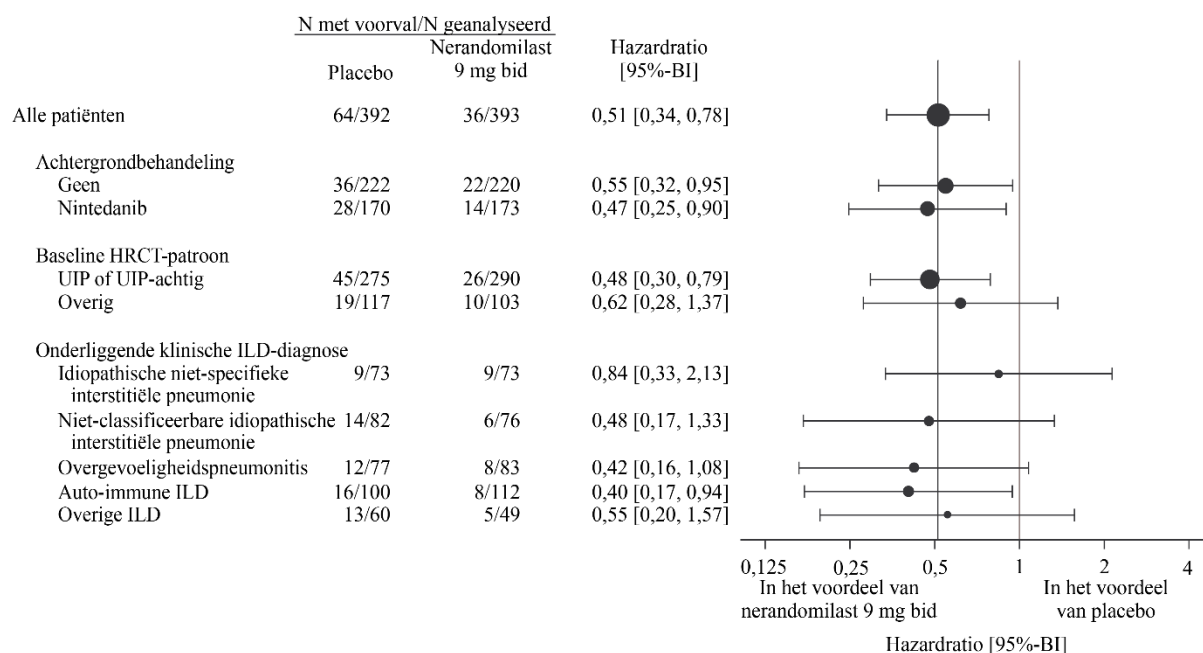
In figuur 13 en figuur 14 wordt de analyse van tijd tot overlijden over het hele onderzoek (analyse aan het einde van het onderzoek) in de dosisgroep van respectievelijk nerandomilast 18 mg en 9 mg *versus* overeenkomende placebo weergegeven voor de subgroepen per achtergrondbehandeling en HRCT-patroon, alsook onderliggende klinische ILD-diagnose.

Figuur 13. Tijd tot overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-ILD voor patiënten die 18 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



bid = tweemaal daags

Figuur 14. Tijd tot overlijden gedurende het onderzoek FIBRONEER-ILD voor patiënten die 9 mg nerandomilast kregen vergeleken met placebo



bid = tweemaal daags

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jascayd in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met fibroserende interstiële longziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van nerandomilast is vastgesteld bij gezonde vrijwilligers, patiënten met IPF en patiënten met PPF. Tussen deze populaties zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van nerandomilast waargenomen.

Absorptie

Na orale toediening van doses van 9 mg en 18 mg bereikte nerandomilast piekplasmaconcentraties ($C_{\max}$) na een mediane tijd ($T_{\max}$) van 1,00-1,25 uur (spreiding tussen 0,5-4 uur). De absolute orale biologische beschikbaarheid van nerandomilast bedroeg 73% (90%-BI: 67-79%).

Toediening van 18 mg nerandomilast met een vetrijke en calorierijke maaltijd wijzigde de blootstelling aan nerandomilast niet in klinisch relevante mate (de AUC nam toe met ongeveer 15% terwijl de $C_{\max}$ afnam met ongeveer 14%).

Distributie

Na enkelvoudige intraveneuze toediening van nerandomilast was het geometrische gemiddelde distributievolume V_{ss} ongeveer 94 l (gCV 32,0%). *In vitro* was nerandomilast een substraat van het transporteiwit P-gp, maar niet van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 en OCT2.

In vitro was de binding van nerandomilast aan humaan plasma-eiwit 77% onafhankelijk van de concentratie.

Bij gezonde vrijwilligers werd nerandomilast bij voorkeur gedistribueerd in plasma met een bloed-tot-plasmaverhouding van 0,6-0,8.

Biotransformatie

Nerandomilast wordt voornamelijk gemetaboliseerd via oxidatie door CYP3A en glucuronidatie door meerdere uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferase-enzymen.

Na enkelvoudige orale toediening was nerandomilast het primaire circulerende bestanddeel dat verantwoordelijk was voor ongeveer 50% van de circulerende radioactiviteit.

Na meerdere orale toedieningen van 12 mg nerandomilast tweemaal daags was de enige belangrijke metaboliet die bij *steady state* in plasma werd geïdentificeerd de di-oxidatieve metaboliet BI 764333/M480(4). Deze farmacologisch inactieve metaboliet vertegenwoordigde 12% van het totale plasmamateriaal bij *steady state* bestaande uit zowel de moederverbinding als alle metabolieten ervan.

Nerandomilast heeft een chiraal zwavelatoom en Jascayd bevat voornamelijk chiraal puur nerandomilast (R-enantiomeer). Na orale toediening van nerandomilast treedt chirale inversie van R-enantiomeer in S-enantiomeer op via metabolisme. Het S-enantiomeer werd geïdentificeerd als minder belangrijke metaboliet (3% van de totale circulerende radioactiviteit) van nerandomilast en is farmacologisch inactief. Het farmacologisch actieve R-enantiomeer bleef over als het voornaamste circulerende enantiomeer.

Eliminatie

Na meerdere orale doses van 18 mg nerandomilast tweemaal daags was de terminale halfwaardetijd ongeveer 10 tot 17 uur en de geometrische gemiddelde schijnbare plasmaklaring bij *steady state* 274 ml/min met een interindividuele variabiliteit (gCV%) van 23,6%. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 18 mg radiogelabeld nerandomilast werd ongeveer 95% van de dosis binnen 9 dagen na dosering teruggevonden, waarbij 58% werd teruggevonden in feces (13% onveranderd) en 36% in urine (12% onveranderd).

Lineariteit/non-lineariteit

Nerandomilast vertoonde dosisproportionele farmacokinetiek na orale toediening van zowel enkelvoudige doses (0,06 tot 48 mg) als meervoudige doses (1 tot 18 mg tweemaal daags). Na orale toediening van 18 mg nerandomilast tweemaal daags werd *steady state* binnen 4 dagen bereikt met een accumulatieverhouding van maximaal 1,38 op basis van de AUC en de C_{max} .

Farmacokinetiek in speciale patiëntgroepen

Leeftijd, geslacht, etniciteit, nier- of leverinsufficiëntie

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van nerandomilast waargenomen op basis van de leeftijd (18-90 jaar), het geslacht, de etniciteit (hispanic/latino of niet hispanic/latino), een lichte, matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-90 ml/min op basis van de CKD-EPI-formule), of een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie. Proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en proefpersonen met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) zijn niet onderzocht.

Etniciteit

Aziatische patiënten hebben een tot 47% hogere dalconcentratie van nerandomilast vergeleken met witte patiënten. Dit effect is naar verwachting niet klinisch betekenisvol.

Lichaamsgewicht

Een farmacokinetische populatieanalyse duidde op een hogere blootstelling aan nerandomilast bij patiënten met een lager lichaamsgewicht en een lagere blootstelling bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht. De impact van lichaamsgewicht op de plasmaconcentraties van nerandomilast is naar verwachting niet klinisch betekenisvol.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Toenamen van de dalconcentraties van nerandomilast bij *steady state* werden in verband gebracht met een betere werkzaamheid bij patiënten met IPF en PPF, zoals aangegeven door een kleinere daling in de absolute FVC vanaf baseline gedurende 52 weken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniciteit. Er zijn geen aanwijzingen voor een fototoxisch potentieel.

Onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering zijn uitgevoerd bij ratten, minivarkens en apen. De primaire bevinding die bij ratten en minivarkens is waargenomen, was vasculopathie (ontsteking, hemorragie en bloedvatnecrose). Er werden geen vasculaire bijwerkingen waargenomen bij apen die tot 30 mg/kg per dag (10 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens [*maximum recommended human dose*, MRHD] toegediend kregen [zie rubriek 4.2]). Negatieve vasculaire effecten die bij ratten en minivarkens zijn waargenomen, tastten diverse weefsels aan (d.w.z. mesenterium en maag-darmkanaal bij ratten, hart en longen bij minivarkens). In langetermijnonderzoeken werden geen nadelige vasculaire veranderingen waargenomen bij ratten bij 2 mg/kg per dag, en werden bij één minivarken vasculaire veranderingen waargenomen bij 3 mg/kg per dag (beide equivalent aan de blootstelling van de mens, op basis van de AUC bij de MRHD). De blootstellingsmarge bij apen, die voor de mens als meest relevante soort worden beschouwd, duidt erop dat primaten minder gevoelig zijn voor vasculaire effecten dan andere soorten.

In toxicologische onderzoeken bij apen bij blootstellingen hoger dan 10 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD werden braken en hartbevindingen (focale degeneratie of necrose die niet gepaard ging met vasculaire veranderingen) waargenomen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxicologie

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke ratten liet toediening van nerandomilast bij een dosis van 6 mg/kg per dag (ongeveer 4 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD) geen effect zien op de indexen voor paring, vruchtbaarheid of sperma.

Bij vrouwelijke ratten werden verlaagde indexen voor paring en vruchtbaarheid waargenomen bij de hoogste geteste dosis van 9 mg/kg per dag (ongeveer 9 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD) en deze waren gerelateerd aan de algemene toxiciteit. Dergelijke effecten zijn niet waargenomen bij de dosis waarbij geen bijwerkingen zijn waargenomen (*No Observed Adverse Effects Level*, NOAEL) van 6 mg/kg per dag (ongeveer 4 maal de blootstelling van de mens bij de MRHD). In de onderzoeken naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling en naar de embryofoetale ontwikkeling is een toename van vroege resorpties waargenomen bij ratten bij doseringen ≥ 6 mg/kg per dag. Dergelijke effecten zijn niet waargenomen bij de NOAEL-dosering van 3 mg/kg per dag (ongeveer 3 maal de blootstelling van de mens bij de MRHD).

Geslachtsrijpe vrouwelijke apen die gedurende 39 weken nerandomilast toegediend kregen, vertoonden sporadische verlenging van de menstruatiecyclus bij dosisniveaus van 10 mg/kg per dag en 30 mg/kg per dag (ongeveer 3 of 10 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD). De menstruatiecycli werden niet beïnvloed bij apen bij 3 mg/kg per dag (equivalent aan de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD).

Bij ratten zijn geen veranderingen in de oestruscycli waargenomen.

Embryofoetale ontwikkeling

Na toediening van radiogelabeld nerandomilast aan drachtige ratten is radioactiviteit gedetecteerd in de placenta, embryofoetaal bloed en weefsel, wat duidt op een overdracht door de placentabarrière.

Uit onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen zijn geen teratogeniciteit, geen skeletafwijkingen en geen foetotoxiciteit gebleken tot de hoogste geteste dosisniveaus van 9 mg/kg per dag en 15 mg/kg per dag, equivalent aan respectievelijk 7 en 4 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD. Bij ratten is embryofoetale letaliteit als gevolg van postimplantatieverlies gerelateerd aan een toename in vroege resorpties waargenomen bij de dosis van 6 mg/kg per dag (5 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD) toegediend vanaf dag 6 tot en met 17 van de dracht. Er is geen embryofoetale letaliteit waargenomen bij ratten en konijnen bij de NOAEL-dosis van 3 mg/kg per dag en 15 mg/kg per dag (respectievelijk ongeveer 3 en 4 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD).

Pre- en postnatale ontwikkeling

In een dosisbereikbepalend onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten resulteerde een maternale dosis van 6 mg/kg per dag (ongeveer 5 tot 6 maal de blootstelling van de mens bij de MRHD) in een lager gewicht van de jongen vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 6 van het zogen. In het hoofdonderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling had nerandomilast dat werd toegediend aan drachtige vrouwelijke ratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 20 van het zogen, geen nadelige effecten op de maternale prestaties of toxiciteit of op de ontwikkeling, het gedrag en de reproductieprestaties van de F1-generatie (afstammelingen), tot de hoogste geteste dosis van 3 mg/kg per dag (ongeveer 2 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de MRHD). In dit onderzoek was nerandomilast aanwezig in het plasma van jongen van ratten tijdens de zoogperiode.

In een onderzoek naar de melksecretie na een enkelvoudige dosis bij zogende ratten die via de orale route radiogelabeld nerandomilast toegediend hadden gekregen, werden vergelijkbare concentraties totale radioactiviteit waargenomen in de melk en het plasma van zogende wijfjes. Hierbij was de maximale radioactieve concentratie die 1 uur na toediening werd waargenomen, 24 uur na toediening aanzienlijk verlaagd. De concentratie totale radioactiviteit in dierlijke melk voorspelt niet noodzakelijkerwijs de concentratie van de werkzame stof in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

9 mg filmomhulde tabletten

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearaat
Hypromellose 2910
Talk
Mannitol
Macrogol 8000
Geel ijzeroxide (E172)

18 mg filmomhulde tabletten

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearaat
Hypromellose 2910
Talk
Mannitol
Macrogol 8000
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van PVC/aluminium.
Verpakkingsgrootten van 10 × 1, 30 × 1 of 60 × 1 filmomhulde tablet.

Fles van HDPE met moeilijk door kinderen te openen sluiting.
Verpakkingsgrootten van 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parijs
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten
nerandomilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 9 mg nerandomilast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 × 1 filmomhulde tablet

30 × 1 filmomhulde tablet

60 × 1 filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/004 60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2040/005 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jascayd 9 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jascayd 9 mg tabletten
nerandomilast

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET OP FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten
nerandomilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 9 mg nerandomilast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2040/004 60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2040/005 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten
nerandomilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 18 mg nerandomilast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 × 1 filmomhulde tablet

30 × 1 filmomhulde tablet

60 × 1 filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmomhulde tablet
EU/1/26/2040/009 60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2040/010 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jascayd 18 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jascayd 18 mg tabletten
nerandomilast

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten
nerandomilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 18 mg nerandomilast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2040/009 60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2040/010 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten nerandomilast

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jascayd en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jascayd en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Jascayd bevat de werkzame stof nerandomilast.

Het is een geneesmiddel dat fosfodi-esterase-4B-remmer wordt genoemd. Het helpt om de werking van uw immuunsysteem te regelen. Het immuunsysteem is de afweer van uw lichaam. Afweer zorgt voor bescherming tegen ziektes. Het middel helpt ook om het ontstaan van littekens in weefsel te verminderen.

Jascayd wordt gebruikt:

- voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen;
- voor de behandeling van progressieve pulmonale fibrose (PPF) bij volwassenen.

IPF en PPF zijn longziekten waarbij longblaasjes in de longen na verloop van tijd dikker en stijver worden. Er ontstaan littekens. Door de littekens is het moeilijker om zuurstof van de longen in de bloedbaan te krijgen. Hierdoor wordt diep ademen moeilijker. Jascayd vermindert de verdere vorming van littekens en verstijving van de longen. U kunt dan makkelijker ademen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u nintedanib of pirfenidon gebruikt, omdat dit het risico op bepaalde bijwerkingen kan verhogen;
- als u problemen met uw maag of darmen heeft;
- als u problemen met uw maag of darmen heeft of in het verleden heeft gehad terwijl u nintedanib of pirfenidon gebruikte;
- als u problemen met uw geestelijke gezondheid heeft.

Neem contact op met uw arts terwijl u dit middel inneemt:

- als u diarree krijgt, misselijk bent of u geen zin heeft om te eten;
- als u onbedoeld gewicht verliest.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig is en werkt bij deze patiëntgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Jascayd kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook de werking van Jascayd veranderen.

Gebruik u naast Jascayd nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

Gebruikt u pirfenidon (een ander geneesmiddel voor de behandeling van IPF)? Dit is in het bijzonder belangrijk om te vertellen aan uw arts of apotheker. Pirfenidon kan de werking van Jascayd verminderen.

Gebruikt u een van de hieronder genoemde geneesmiddelen? Overleg eerst met uw arts of apotheker. Ze kunnen de goede werking van Jascayd verminderen:

- carbamazepine: een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie en bepaalde zenuwpijn;
- sint-janskruid: een kruidenmiddel dat wordt gebruikt bij lichte depressie, klachten bij de menopauze en bepaalde ziekten die verband houden met de stemming, zoals angst;
- rifampicine: een antibioticum voor de behandeling van tuberculose en andere bacteriële infecties;
- fenytoïne: een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie;
- bosentan: een geneesmiddel voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagaderen);
- metamizol: een geneesmiddel voor het verlichten van pijn en verlagen van koorts.

Gebruikt u een van de hieronder genoemde geneesmiddelen? Vertel dat ook uw arts. Mogelijk verlaagt uw arts uw dosis Jascayd als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Ze kunnen de hoeveelheid Jascayd in uw bloed verhogen:

- claritromycine: een antibioticum voor de behandeling van bacteriële infecties;
- itraconazol: een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties;
- ritonavir: een geneesmiddel voor de behandeling van COVID-19 en hiv-infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel kan verlies van zwangerschap (een miskraam) veroorzaken. U moet goede anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Jascayd.

Wordt u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger? Vertel dat dan meteen aan uw arts. U beslist samen met uw arts of het voordeel van het gebruik van het geneesmiddel groter is voor u dan het risico voor uw baby.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Jascayd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Jascayd bevat lactose

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Jascayd bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Jascayd u in moet nemen en wanneer u dat moet doen.

De aanbevolen dosering is 2 keer per dag 1 tablet Jascayd 18 mg. Neem de tabletten in met ongeveer 12 uur tijd ertussen.

Mogelijk besluit uw arts om uw dosis Jascayd te verlagen naar 2 keer per dag 9 mg. Dit hangt af van:

- hoe goed u Jascayd verdraagt;
- andere geneesmiddelen die u eventueel gebruikt.

Dit middel innemen

- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- U kunt de tablet met of zonder eten innemen.

Kunt u de Jascayd-tabletten niet in hun geheel doorslikken?

- Vul een glas met ongeveer 100 ml water zonder prik (zonder koolzuur) dat op kamertemperatuur is. Gebruik geen andere vloeistoffen.
- Doe de tablet heel in het water zonder dat u deze heeft gebroken.
- Roer regelmatig voor ongeveer 15-20 minuten totdat de tablet in hele kleine stukjes uit elkaar is gevallen (hij lost niet helemaal op).
- Drink het mengsel van Jascayd en water binnen 2 uur na het mengen op.
- Drinkt u het mengsel niet meteen op? Roer het dan opnieuw om voordat u het opdrinkt.

- Vul het glas opnieuw met 100 ml water en drink dat op. Zo weet u zeker dat u de volledige dosis heeft ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem meteen contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u een dosis vergeten? Neem uw volgende dosis dan op uw vaste tijd. Neem de gemiste dosis **niet** in. Neem **niet** meer dan 2 tabletten van 18 mg Jascayd op 1 dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet Jascayd blijven innemen totdat uw arts u vertelt dat u moet stoppen. Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te praten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem contact op met uw arts als u bijwerkingen krijgt.

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- minder zin in eten;
- misselijk zijn;
- rugpijn;
- gewichtsverlies.

Progressieve pulmonale fibrose (PPF)

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- minder zin in eten;
- misselijk zijn;
- rugpijn;
- gewichtsverlies.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking of het etiket op de fles en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Jascayd 9 mg tabletten

- De werkzame stof in dit middel is nerandomilast. Elke tablet bevat 9 mg nerandomilast.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - lactosemonohydraat;
 - microkristallijne cellulose;
 - hydroxypropylcellulose;
 - croscarmellose natrium;
 - magnesiumstearaat;
 - hypromellose 2910;
 - talk;
 - mannitol;
 - macrogol 8000;
 - geel ijzeroxide (E172).

Jascayd 18 mg tabletten

- De werkzame stof in dit middel is nerandomilast. Elke tablet bevat 18 mg nerandomilast.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - lactosemonohydraat;
 - microkristallijne cellulose;
 - hydroxypropylcellulose;
 - croscarmellose natrium;
 - magnesiumstearaat;
 - hypromellose 2910;
 - talk;
 - mannitol;
 - macrogol 8000;
 - rood ijzeroxide (E172);

- zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Jascayd eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jascayd 9 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgeel, ovaal en bolrond aan beide kanten. Aan de ene kant staat “F9” en aan de andere kant staat het logo van Boehringer Ingelheim. De tabletten zijn 9,5 mm lang en 4,6 mm breed.

Jascayd 18 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrood, ovaal en bolrond aan beide kanten. Aan de ene kant staat “F18” en aan de andere kant staat het logo van Boehringer Ingelheim. De tabletten zijn 12 mm lang en 5,9 mm breed.

Jascayd tabletten zijn verkrijgbaar in:

- Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van PVC/aluminium.
De verpakkingsgrootten zijn 10 × 1, 30 × 1 of 60 × 1 filmomhulde tablet.
- HDPE fles met sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen.
De verpakkingsgrootten zijn 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parijs
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.