

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jascayd 9 mg tabletter, filmdrasjerte
Jascayd 18 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jascayd 9 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 9 mg nerandomilast.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 81,1 mg laktose (som monohydrat).

Jascayd 18 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18 mg nerandomilast.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 162,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Jascayd 9 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysegul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med «F9» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden (tablettlengde: 9,5 mm, tablettbredde: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyserød, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med «F18» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden (tablettlengde: 12 mm, tablettbredde: 5,9 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Jascayd er indisert for behandling av voksne pasienter med idiopatisk lungefibrose (IPF).

Jascayd er indisert for behandling av voksne pasienter med progressiv lungefibrose (PPF).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av de sykdommene Jascayd er godkjent for.

Dosering

Den anbefalte dosen er 18 mg to ganger daglig, administrert med ca. 12 timers mellomrom.

Basert på individuell tolerabilitet av bivirkningene diaré eller vekttap (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8), og basert på forventet nytte av behandling med nerandomilast (se pkt. 5.1), kan dosen reduseres til 9 mg to ganger daglig (unntatt hos pasienter som samtidig bruker pirfenidon eller sterke eller moderate cytokrom P450 3A (CY P3A)-induktorer, se pkt. 4.5). Når bivirkningen har gått over eller er tilstrekkelig kontrollert, kan behandlingen gjenopptas ved den anbefalte dosen på 18 mg to ganger daglig.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere skal dosen reduseres til 9 mg to ganger daglig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-induktorer

Ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-induktorer er den anbefalte dosen 18 mg to ganger daglig og skal ikke reduseres til 9 mg to ganger daglig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av pirfenidon

Samtidig bruk av pirfenidon reduserte eksponering for nerandomilast med ca. 50 % (se pkt. 4.5). Hos pasienter som bruker pirfenidon er den anbefalte dosen 18 mg to ganger daglig og skal ikke reduseres til 9 mg to ganger daglig.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal den neste dosen tas til neste planlagte tidspunkt. Pasienten skal ikke ta en ekstra dose. Den anbefalte maksimale dosen på 18 mg to ganger daglig skal ikke overskrides.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} \geq 15$ og < 90 ml/min, basert på CKD-EPI-formelen) (se pkt. 5.2).

Behandling av pasienter med terminal nyresykdom ($\text{eGFR} < 15$ ml/min) anbefales ikke. Farmakokinetikken, sikkerheten og effekten av nerandomilast hos disse pasientene har ikke blitt undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) anbefales ikke. Farmakokinetikken, sikkerheten og effekten av nerandomilast hos disse pasientene har ikke blitt undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos pediatriske pasienter har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Jascayd er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann.

Jascayd kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Alternativ administrasjonsmåte

For pasienter som har vanskeligheter med å svelge hele tablettene, kan tablettene løses opp i et glass med ca. 100 ml romtemperert drikkevann uten kullsyre. Ingen andre væsker skal brukes. Tabletten skal slippes i vann uten at den knuses, og røres regelmessig i ca. 15–20 minutter til tablettene er oppløst i svært små biter (tablettene kommer ikke til å løse seg helt opp). Den ferdige dispersjonen skal drikkes innen 2 timer etter blanding. Hvis dispersjonen ikke drikkes umiddelbart, skal pasienten røre igjen før drikking. Glasset skal skylles med ca. 100 ml vann, som også skal drikkes, for å sikre at hele dosen blir administrert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diaré, kvalme og nedsatt appetitt

I kliniske studier var diaré, kvalme og nedsatt appetitt hyppig rapporterte bivirkninger (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter som fikk nerandomilast i kombinasjon med nintedanib eller pirfenidon. Hos de fleste pasientene var disse bivirkningene av mild til moderat intensitet. Pasienter skal overvåkes og bivirkninger håndteres med adekvat symptomatisk behandling, som hydrering og antidiarroika eller antiemetika, etter behov. Reduksjon av bakgrunnsbehandling med nintedanib eller pirfenidon skal håndteres i tråd med anbefalingene i de respektive preparatomtalene. Forsiktighet anbefales hos pasienter som er svekket, har eksisterende gastrointestinale symptomer eller som tidligere har opplevd signifikante gastrointestinale bivirkninger med nintedanib eller pirfenidon. Hvis pasienter med alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme eller nedsatt appetitt ikke responderer på symptomatisk behandling, dosereduksjon (se pkt. 4.2) eller behandlingsavbrudd, skal behandling med nerandomilast seponeres.

Vekttap

Behandling med nerandomilast har blitt assosiert med doseavhengig vekttap, spesielt ved samtidig bruk av nintedanib. Kroppsvekt skal overvåkes regelmessig under behandling. Hvis uforklarlig vekttap blir progredierende eller klinisk bekymringsfullt, skal behandlingen revurderes og dosereduksjon eller

seponering av behandling vurderes. Nerandomilast skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er undervektige eller har tilstander hvor ytterligere vekttap kan være medisinsk uønsket (se pkt. 4.8).

Psykiske lidelser

Psykiske lidelser kan være en vanlig komorbiditet hos pasienter med IPF og PPF. Psykiske hendelser, inkludert svært sjeldne tilfeller av selvmordstanker og -atferd, er rapportert i kliniske studier med nerandomilast på tvers av behandlingsgrupper. Rutineovervåking for psykiske lidelser anbefales.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på *in vitro*-vurdering metaboliseres nerandomilast hovedsakelig av CYP3A og er et substrat av P-glykoprotein (P-gp).

Effekter av andre legemidler på nerandomilast

Sterke CYP3A-hemmere

Klinisk betydning:	Når en enkel dose på 6 mg nerandomilast ble administrert samtidig med flere doser av itraconazol (en dobbelt sterk hemmer av CYP3A og P-gp) hos friske frivillige, økte eksponeringen av nerandomilast 2,2 ganger for AUC og 1,3 ganger for C_{max} .
Intervensjon:	Ved samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere skal dosen reduseres til 9 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).
Eksempler:	Klaritromycin, itraconazol, ritonavir

Sterke eller moderate CYP3A-induktorer

Klinisk betydning:	Når en enkeltdose på 18 mg nerandomilast ble administrert samtidig med flere doser av karbamazepin (en sterk CYP3A-induktor) hos friske frivillige, ble eksponeringen for nerandomilast redusert med 51 % for AUC og med 31 % for C_{max} . Når en enkeltdose på 18 mg nerandomilast ble administrert samtidig med flere doser av bosentan (en moderat CYP3A-induktor) hos friske frivillige, ble eksponeringen for nerandomilast redusert med 41 % for AUC og med 15 % for C_{max} .
Intervensjon:	Ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-induktorer, er den anbefalte dosen 18 mg to ganger daglig og skal ikke reduseres til 9 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).
Eksempler:	Karbamazepin, johannesurt, rifampicin, fenytoin, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinisk betydning:	Samtidig bruk av pirfenidon reduserte eksponeringen av nerandomilast med ca. 50 %, basert på $C_{\text{trough,ss}}$, observert i fase 3-studien hos pasienter med IPF. Basert på <i>in vitro</i> -data kan pirfenidon indukere CYP3Aaktivitet, noe som fører til redusert eksponering for nerandomilast. Når nerandomilast ble administrert samtidig med pirfenidon hos pasienter med IPF i denne fase 3-studien, ble det ikke observert effekt ved dosen på 9 mg, men det ble observert en reduksjon i forsert vitalkapasitet-nedgang (FVC-nedgang) med dosen på 18 mg (se pkt. 5.1).
Intervensjon:	Hos pasienter som bruker pirfenidon er den anbefalte dosen 18 mg to ganger daglig og skal ikke reduseres til 9 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Nintedanib

Samtidig bruk av nintedanib endret ikke eksponeringen for nerandomilast, basert på bunnkonsentrasjoner ved steady state.

Effekter av nerandomilast på andre legemidler

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til de følgende virkestoffene når de ble brukt samtidig med nerandomilast: pirfenidon, nintedanib og oralt midazolam (CYP3A4-substrat). Basert på resultatene for samtidig bruk av midazolam, er det ikke forventet at nerandomilast vil redusere eller øke den systemiske eksponeringen av andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, f.eks. orale prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon

Basert på funn fra dyrestudier kan nerandomilast medføre tap av graviditet (se avsnitt Graviditet nedenfor og pkt. 5.3).

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide og bruke sikker prevensjon under behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av nerandomilast hos gravide kvinner. Basert på funn fra dyrestudier kan nerandomilast medføre tap av graviditet (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide mens de tar Jascayd. Jascayd er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide, som ikke bruker prevensjon.

Kvinnelige pasienter skal rådes til å varsle helsepersonell hvis de blir gravide eller mistenker at de kan være gravide mens de behandles med Jascayd. Gravide kvinner og kvinner som kan bli gravide, skal bli informert om den potensielle risikoen for fostertap.

Amming

Det finnes ingen data om tilstedeværelsen av nerandomilast i morsmelk hos mennesker eller dets effekt på enten barnet som ammes eller på melkeproduksjonen. Studier på rotter har påvist utskillelse av nerandomilast i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Jascayd.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av nerandomilast på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke observert noen bivirkninger knyttet til fertilitet hos hann- og hunnrotter ved 4 ganger menneskelig eksponering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jascayd har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningen er diaré og vekttap.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser frekvensen av bivirkninger basert på 52 ukers data fra to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede fase III-studier (FIBRONEER-IPF for IPF og FIBRONEER-ILD for PPF) med to daglige nerandomilastdoser på 9 mg eller 18 mg. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem.

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvenskategori	
		IPF^b	PPF
<i>Stoffskifte og ernæring</i>	Nedsatt appetitt	Vanlige	Vanlige
<i>Mage-tarmkanalen</i>	Diaré ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
	Kvalme	Vanlige	Vanlige
<i>Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev</i>	Ryggsmarter	Vanlige	Vanlige
<i>Undersøkelser</i>	Vekttap ^a	Vanlige	Vanlige

^a se avsnitt *Beskrivelse av valgte bivirkninger*

^b Frekvenser ble beregnet med eksklusjon av pasienter i 9 mg-dosegruppen som samtidig fikk pirfenidon, fordi denne kombinasjonen ikke anbefales på grunn av en klinisk relevant legemiddelinteraksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diaré

Hos de fleste pasienter som ble behandlet med nerandomilast, var diaréen av mild til moderat intensitet og oppsto som regel innen de 3 første månedene av behandlingen.

De fleste tilfeller ble håndtert med symptomatisk behandling med antidiarroika og, dersom relevant, med reduksjon i bakgrunnsbehandling med nintedanib eller pirfenidon.

Alvorlig diaré ble rapportert hyppigere hos pasienter som fikk nerandomilast i kombinasjon med nintedanib.

Frekvensen av diaré var avhengig av tilstedeværelsen og typen bakgrunnsbehandling (se tabell 2).

Tabell 2. Frekvens av diaré i henhold til undergrupper av bakgrunnsbehandling i løpet av 52 uker i FIBRONEER-IPF-studien (pasienter med IPF) og FIBRONEER-ILD-studien (pasienter med PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg to ganger daglig	Nerandomilast 18 mg to ganger daglig	Placebo	Nerandomilast 9 mg to ganger daglig	Nerandomilast 18 mg to ganger daglig
Ingen bakgrunns- behandling	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Bakgrunns- behandling med nintedanib	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Bakgrunns- behandling med pirfenidon	8 %	i.a. ^a	23 %	i.a. ^b	i.a. ^b	i.a. ^b

^a Ikke aktuelt, fordi 9 mg nerandomilast to ganger daglig ikke er en anbefalt dose hos pasienter som får pirfenidon

^b Ikke aktuelt, fordi pirfenidon ikke var tillatt som bakgrunnsbehandling i FIBRONEER-ILD.

IPF

Hos pasienter behandlet i FIBRONEER-IPF-studien uten bakgrunnsbehandling av IPF ble alvorlig diaré ikke rapportert. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib ble alvorlig diaré rapportert hos 5 % i 18 mg-gruppen, hos 2 % i 9 mg-gruppen og hos < 1 % i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med pirfenidon ble alvorlig diaré ikke rapportert.

Diaré var den vanligste bivirkningen assosiert med seponering av behandling og forekom oftest ved bakgrunnsbehandling med nintedanib. Uten bakgrunnsbehandling for IPF forekom seponering hos 1 % i 18 mg-gruppen og ble ikke rapportert i 9 mg-gruppen eller i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib ble seponering rapportert hos 13 % i 18 mg-gruppen, hos 2 % i 9 mg-gruppen og hos 1 % i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med pirfenidon ble det ikke rapportert om seponering av behandling i 18 mg-gruppen eller i placebogruppen.

PPF

Hos pasienter behandlet i FIBRONEER-ILD-studien uten bakgrunnsbehandling med nintedanib ble alvorlig diaré ikke rapportert. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib ble alvorlig diaré rapportert hos 2 % i 18 mg-gruppen, hos 1 % i 9 mg-gruppen og hos < 1 % i placebogruppen.

Diaré var den vanligste bivirkningen assosiert med seponering av behandling og oppsto oftest ved bakgrunnsbehandling med nintedanib. Uten bakgrunnsbehandling med nintedanib forekom seponering hos 1 % i 18 mg-gruppen og ble ikke rapportert i 9 mg-gruppen eller i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib ble seponering rapportert hos 4 % i 18 mg-gruppen, hos 3 % i 9 mg-gruppen og hos 1 % i placebogruppen.

Vekttap

I kliniske studier startet vekttap etter den andre uken med behandling og stabiliserte seg etter 12 uker med behandling.

IPF

I FIBRONEER-IPF-studien var den gjennomsnittlige absolutte endringen i kroppsvekt fra baseline til uke 52 -2,6 kg for pasienter behandlet med nerandomilast 18 mg, -2,4 kg for pasienter behandlet med nerandomilast 9 mg og -1,8 kg for pasienter som fikk placebo.

Frekvensen av vekttap var avhengig av om det ble tatt bakgrunnsbehandling eller ikke, og i så fall hva slags type bakgrunnsbehandling for IPF: uten bakgrunnsbehandling for IPF var frekvensen 7 % i

18 mg-gruppen, 1 % i 9 mg-gruppen og 6 % i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib var frekvensen 16 % i 18 mg-gruppen, 13 % i 9 mg-gruppen og 11 % i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med pirfenidon var frekvensen 5 % i 18 mg-gruppen og placebogruppen.

PPF

I FIBRONEER-ILD-studien var den gjennomsnittlige absolutte endringen i kroppsvekt fra baseline til uke 52 -3,2 kg for pasienter behandlet med nerandomilast 18 mg, -2,0 kg for pasienter behandlet med nerandomilast 9 mg og -2,0 kg for pasienter som fikk placebo.

Frekvensen av vekttap var avhengig av om det ble tatt bakgrunnsbehandling eller ikke med nintedanib eller ikke: uten bakgrunnsbehandling med nintedanib var frekvensen 10 % i 18 mg-gruppen, 5 % i 9 mg-gruppen og 4 % i placebogruppen. Ved bakgrunnsbehandling med nintedanib var frekvensen 11 % i 18 mg-gruppen, 9 % i 9 mg-gruppen og 8 % i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I kliniske studier ble enkeltdoser på opptil 48 mg nerandomilast undersøkt hos friske frivillige uten tegn til dosebegrensende toksisitet. Tilfeller av utilsiktet overdosering ble rapportert hos pasienter som fikk doser opptil 72 mg/dag i opptil 17 dager.

De observerte bivirkningene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for nerandomilast.

Behandling

Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at adekvat symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA61

Virkningsmekanisme

Nerandomilast er en selektiv hemmer av fosfodiesterase 4 (PDE4), med preferensiell hemming av PDE4B-isoenzymet sammenlignet med PDE4A, C og D. Basert på *in vitro*-data er det en 9 ganger høyere selektivitet over PDE4D, 24-ganger høyere selektivitet over PDE4A og 870-ganger høyere selektivitet over PDE4C. Ved anbefalte doser kan hemming av PDE4B og svakere hemming av PDE4D forventes. PDE4 hydrolyserer og inaktiverer syklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Nerandomilast utøver både antifibrotiske og immunmodulerende effekter, ettersom preferensiell hemming av PDE4B øker de intracellulære cAMP-nivåene og reduserer ekspresjonen av profibrotiske vekstfaktorer og inflammatoriske cytokiner, som er overuttrykt ved fibrotisk lungesykdom.

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

Ved enkeltdoser av nerandomilast på opptil 48 mg (2,2 ganger estimert $C_{max,ss}$ -eksponering ved den maksimale anbefalte dosen for mennesker) ble det ikke observert noen klinisk signifikant forlengelse av QTc-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (FIBRONEER-IPF) evaluerte den kliniske effekten og sikkerheten av nerandomilast hos voksne pasienter med IPF, med eller uten bakgrunnsbehandling med nintedanib eller pirfenidon. Pasientene måtte ha en forsert vitalkapasitet (FVC) på 45 % eller høyere av forventet verdi og en diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i lungene (DLCO) på 25 % eller høyere av forventet normalverdi, korrigert for hemoglobin (Hb).

1 177 pasienter ble randomisert i et 1:1:1-forhold til å motta nerandomilast 9 mg to ganger daglig, nerandomilast 18 mg to ganger daglig eller placebo to ganger daglig i minst 52 uker. Randomisering ble stratifisert ved tilstedeværelse av nintedanib eller pirfenidon versus fravær av slik bakgrunnsbehandling ved baseline. Studiens primære endepunkt var den absolutte endringen fra baseline i FVC i ml ved 52 uker sammenlignet med placebo. Det sekundære hovedendepunktet var tid til første forekomst av noen av komponentene av komposittendepunktet: første akutte IPF-eksaserbasjon første sykehusinnleggelse av en respiratorisk årsak eller død i løpet av studiens varighet. Pasientene ble fulgt i en mediantid på 14,6 måneder ved tidspunktet for den primære analysen og 17,0 måneder ved sluttanalysen av studien.

Studiepopulasjonen besto av 83 % menn og 17 % kvinner med en gjennomsnittsalder på 70 år (område: 42 til 90 år). 31 % av pasientene var 75 år og eldre. 68 % av studiepopulasjonen var hvite, 32 % asiatiske og 0,5 % svarte/afroamerikanske. Pulmonal hypertensjon ble rapportert hos 3 % av pasientene ved baseline. 78 % av pasientene sto på stabil behandling med nintedanib (46 %) eller med pirfenidon (32 %) og 22 % sto ikke på noen av disse behandlingene (15 % av pasientene var behandlingsnaive og 8 % hadde tidligere seponert behandling med nintedanib eller pirfenidon). Ved baseline var gjennomsnittlig FVC 2 843 ml og 78 % av forventet normalverdi. Pasienter som fikk bakgrunnsbehandling med nintedanib eller pirfenidon, hadde mer fremskreden sykdom ved baseline sammenlignet med pasienter som ikke fikk bakgrunnsbehandling, som gjenspeilet av en lavere gjennomsnittlig forventet FVC % (77 % vs. 82 %), en lavere gjennomsnittlig forventet DLCO % (50 % vs. 55 %), en lengre gjennomsnittlig tid siden første diagnose (3,7 år vs. 2,8 år) og hyppigere bruk av ekstra oksygentilførsel (23 % vs. 16 %).

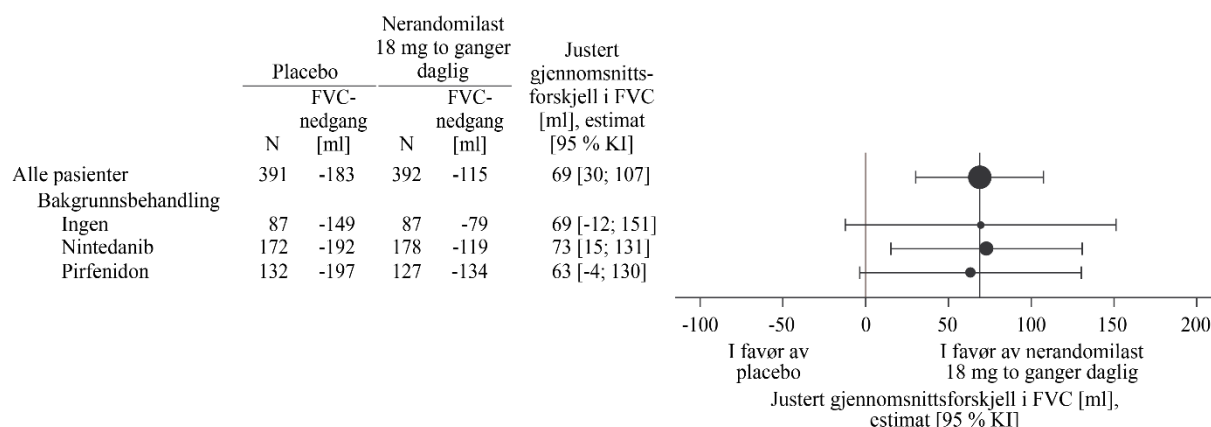
Endring i FVC fra baseline

Overordnet var det primære endepunktet – absolutt endring fra baseline i FVC (i ml) ved uke 52 – statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk nerandomilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Den justerte gjennomsnittlige nedgangen hos pasienter som fikk 18 mg eller 9 mg nerandomilast to ganger daglig, var henholdsvis -115 ml og -139 ml, mens i placebogruppen ble det observert en justert gjennomsnittlig nedgang på -183 ml. Den respektive behandlingsforskjellen sammenlignet med placebogruppen, var 69 ml (95 % KI: 30; 107; p-verdi: 0,0005) og 45 ml (95 % KI: 6; 83; p-verdi: 0,0222).

Det ble observert en legemiddelinteraksjon hos pasienter som fikk pirfenidon som bakgrunnsbehandling for IPF (se pkt. 4.5). Hos disse pasientene ble det ikke observert noen behandlingseffekt når de fikk 9 mg nerandomilast to ganger daglig.

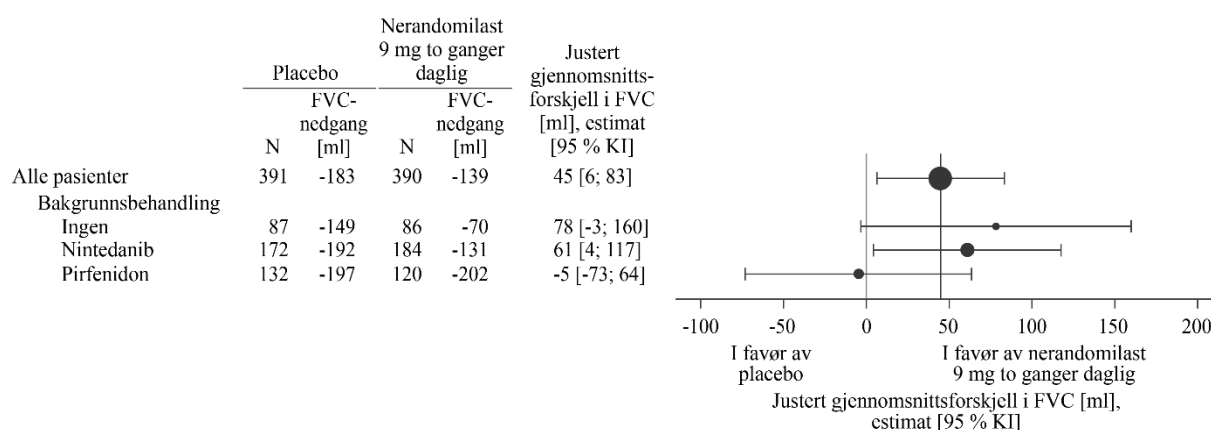
Resultatene for det primære endepunktet i den overordede populasjonen og etter bakgrunnsbehandling for IPF for nerandomilast-dosene på 18 mg og 9 mg versus tilsvarende placebo, presenteres i henholdsvis figur 1 og figur 2.

Figur 1. Absolutt endring i FVC fra baseline (ml) ved 52 uker i FIBRONEER-IPF-studien for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



For pasienter som døde før uke 52 ble 10-persentilendring fra baselineverdi tildelt.

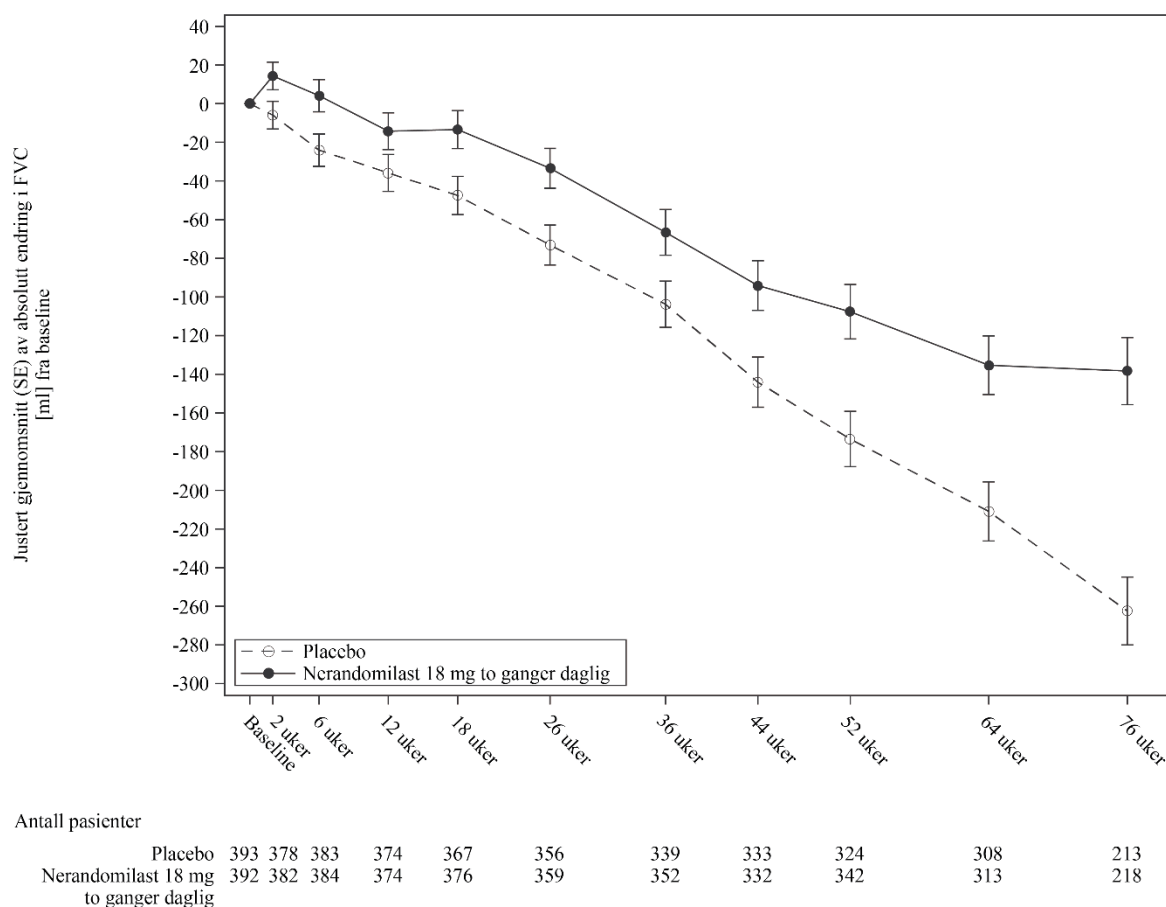
Figur 2. Absolutt endring i FVC fra baseline (ml) ved 52 uker i FIBRONEER-IPF-studien for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



For pasienter som døde før uke 52 ble 10-persentilendring fra baselineverdi tildelt.

Figur 3 viser endringen i FVC fra baseline over tid hos pasienter som fikk nerandomilast 18 mg to ganger daglig sammenlignet med tilsvarende placebo. Når den gjennomsnittlige justerte endringen i FVC fra baseline ble plottet over tid, begynte kurvene å skille seg fra hverandre ved uke 2 og fortsatte å divergere frem til uke 52 og videre. Denne effekten over tid ble konsistent observert på tvers av undergruppene basert på bakgrunnsbehandling for IPF.

Figur 3. Endring i FVC fra baseline (ml) over tid i FIBRONEER-IPF-studien for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.

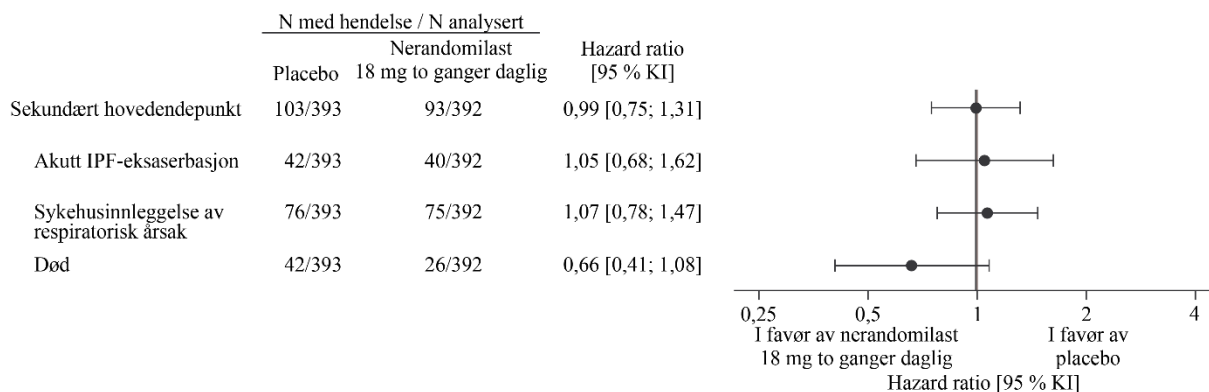


Tid til første akutte IPF-eksaserbasjon, første sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død

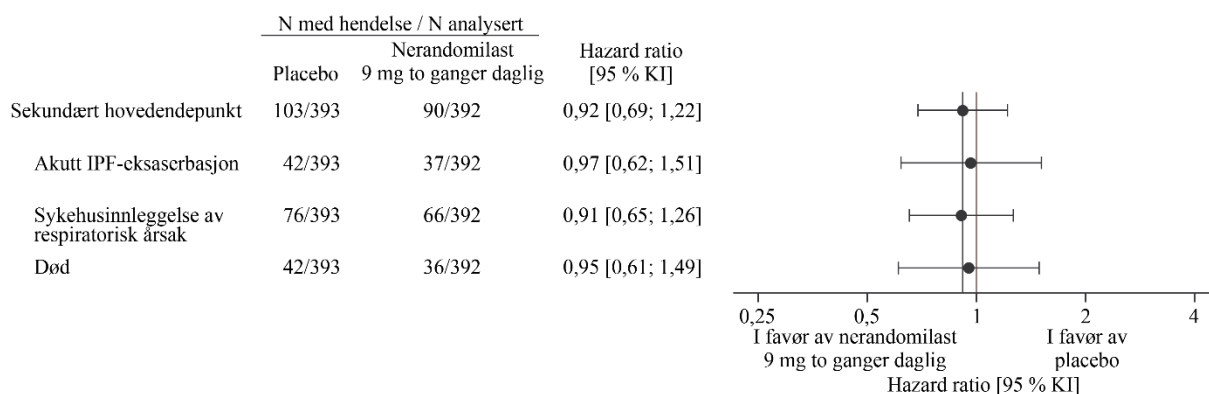
Det kompositte sekundære hovedendepunktet var tid til første hendelse av akutt IPF-eksaserbasjon, sykehusinnleggelse av en respiratorisk årsak eller død i løpet av studiens varighet. Akutt IPF-eksaserbasjon ble definert som en akutt forverring eller utvikling av dyspné, vanligvis med varighet under 1 måned, datatomografi med nye bilaterale mattglassfortetninger og/eller konsolideringer lagt oppå et bakgrunnsmonster forenlig med IPF, samt klinisk forverring som ikke fullt ut kan forklares av hjertesvikt eller væskeoverbelastning. Verken akutte IPF-eksaserbasjoner eller respiratoriske sykehusinnleggelser ble vurdert. Samlet sett var det ingen statistisk signifikant behandlingsforskjell for nerandomilast 18 mg- eller 9 mg-gruppene sammenlignet med placebo for det kompositte sekundære hovedendepunktet. På tidspunktet for hovedanalysen hadde hendelser for det sekundære hovedendepunktet inntruffet hos 85 pasienter (22 %) i 18 mg-gruppen, hos 79 pasienter (20 %) i 9 mg-gruppen og hos 80 pasienter (20 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var hazard ratio (HR) for tid til første hendelse 1,17 (95 % KI: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) for 18 mg-dosen og 1,03 (95 % KI: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) for 9 mg-dosen.

Se figur 4 og figur 5 for resultater for nerandomilast 18 mg og 9 mg sammenlignet med placebo for det sekundære hovedendepunktet og dets komponenter i løpet av FIBRONEER-IPF-studien på tidspunktet for sluttanalysen.

Figur 4. Akutt IPF-eksaserbasjon, sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død i løpet av FIBRONEER-IPF-studiens varighet for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Figur 5. Akutt IPF-eksaserbasjon, sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død i løpet av FIBRONEER-IPF-studiens varighet for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.

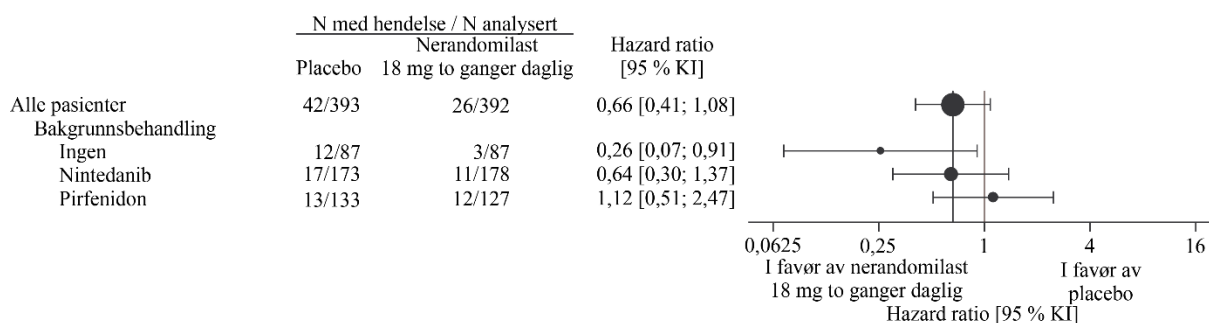


Resultatene vises for den totale populasjonen som fikk nerandomilast 9 mg to ganger daglig vs. tilsvarende placebo.

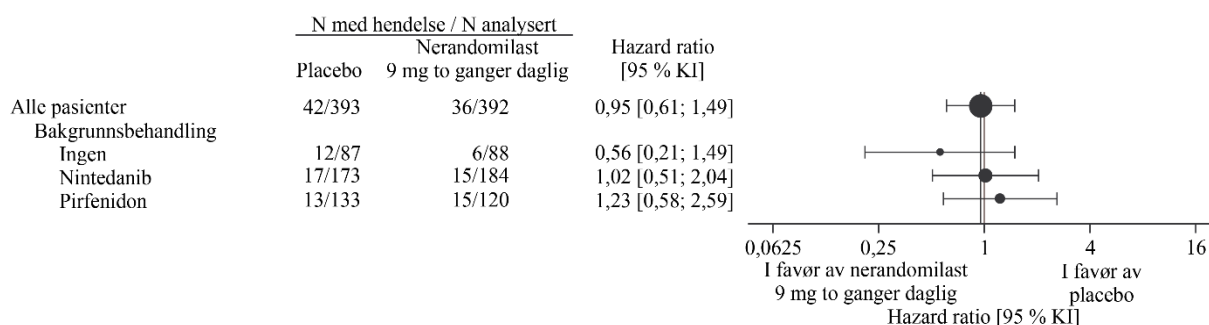
Ved tidspunktet for sluttanalysen hadde dødsfall inntruffet hos 26 pasienter (7 %) i 18 mg-gruppen, hos 36 pasienter (9 %) i 9 mg-gruppen og hos 42 pasienter (11 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var hazard ratio for tid til død 0,66 (95 % KI: 0,41; 1,08) for 18 mg-dosen og 0,95 (95 % KI: 0,61; 1,49) for 9 mg-dosen.

Figur 6 og figur 7 viser analysen av tid til død i løpet av hele studien (sluttanalysen) i dosegruppene nerandomilast med henholdsvis 18 mg og 9 mg vs. tilsvarende placebo for undergruppene sortert etter bakgrunnsbehandling.

Figur 6. Tid til død i løpet av FIBRONEER-IPF-studiens varighet for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Figur 7. Tid til død i løpet av FIBRONEER-IPF-studiens varighet for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Resultatene vises for den totale populasjonen som fikk nerandomilast 9 mg to ganger daglig vs. tilsvarende placebo.

Progressiv lungefibrose (PPF)

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (FIBRONEER-ILD) evaluerte den kliniske effekten og sikkerheten av nerandomilast hos voksne pasienter med PPF. Pasienter med PPF ble inkludert dersom de hadde relevant fibrose (mer enn 10 % fibrotiske forandringer) på høyoppløselig computertomografi (HRCT) og hadde kliniske tegn på progresjon (definert som en reduksjon i forsert vitalkapasitet (FVC) på ≥ 10 %, en reduksjon i FVC på ≥ 5 % og < 10 % med forverring av respiratoriske symptomer eller bildefunn, eller forverring av respiratoriske symptomer og forverrede bildefunn, alt innen de siste 24 månedene før screening). Pasientene måtte ha en FVC på 45 % eller høyere av forventet verdi og en diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i lungene (DLCO) på 25 % eller høyere av forventet normalverdi, korrigert for hemoglobin (Hb). Kvalifiserte pasienter var eller var ikke på stabil bakgrunnsbehandling med nintedanib. 1 178 pasienter ble randomisert i et 1:1:1-forhold til å motta nerandomilast 9 mg to ganger daglig, nerandomilast 18 mg to ganger daglig eller placebo to ganger daglig i minst 52 uker. Randomisering ble stratifisert ved tilstedeværelsen eller fraværet av bakgrunnsbehandling med nintedanib og på mønstre fra høyoppløselige computertomografi (HRCT) (usual interstitial pneumonia (UIP) eller UIP-lignende fibrotiske mønstre versus andre fibrotiske mønstre) ved hjelp av sentral gjennomgang.

Studiens primære endepunkt var den absolutte endringen fra baseline i FVC i ml ved uke 52 sammenlignet med placebo. Det sekundære hovedendepunktet var tid til første forekomst av noen av komponentene av det sammensatte endepunktet: første akutte eksaserbasjon av interstitiell lungesykdom (ILD), første sykehusinnleggelse av en respiratorisk årsak eller død i løpet av studiens varighet. Pasientene ble fulgt i en median varighet på 15,4 måneder ved tidspunktet for den primære analysen og 17,2 måneder ved sluttanalysen av studien.

Studiepopulasjonen besto av 56 % menn og 44 % kvinner med en gjennomsnittsalder på 66 år (område: 26 til 88 år). 20 % av pasientene var 75 år og eldre. 58 % av studiepopulasjonen var hvite,

39 % var asiatiske og 1 % svarte eller afroamerikanske. Pulmonal hypertensjon ble rapportert hos 5 % av pasientene ved baseline.

44 % av pasientene var på stabil behandling med nintedanib og 56 % ble ikke behandlet med nintedanib (44 % av pasientene var behandlingsnaive og 12 % hadde tidligere seponert behandling med nintedanib). På baseline HRCT hadde 71 % av pasientene UIP eller UIP-lignende fibrotisk mønster og 29 % av pasientene hadde andre fibrotiske mønstre. De underliggende kliniske ILD-diagnosene var autoimmune ILD-er (28 %), hypersensitivitetspneumonitt (20 %), uklassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni (20 %), idiopatisk uspesifikk interstitiell pneumoni (NSIP) (19 %) og andre ILD-er (14 %). Ved baseline var gjennomsnittlig FVC 2 353 ml og 70 % av forventet normalverdi. Pasienter som fikk bakgrunnsbehandling med nintedanib, hadde mer fremskreden sykdom ved baseline sammenlignet med pasienter som ikke fikk bakgrunnsbehandling, noe som gjenspeiles av en noe lavere gjennomsnittlig forventet FVC % (69 % vs. 71 %), en lavere gjennomsnittlig forventet DLCO % (45 % vs. 52 %), en noe lengre gjennomsnittlig tid siden første ILD-diagnose (4,4 år vs. 4,0 år) og hyppigere bruk av ekstra oksygentilførsel (38 % vs. 19 %).

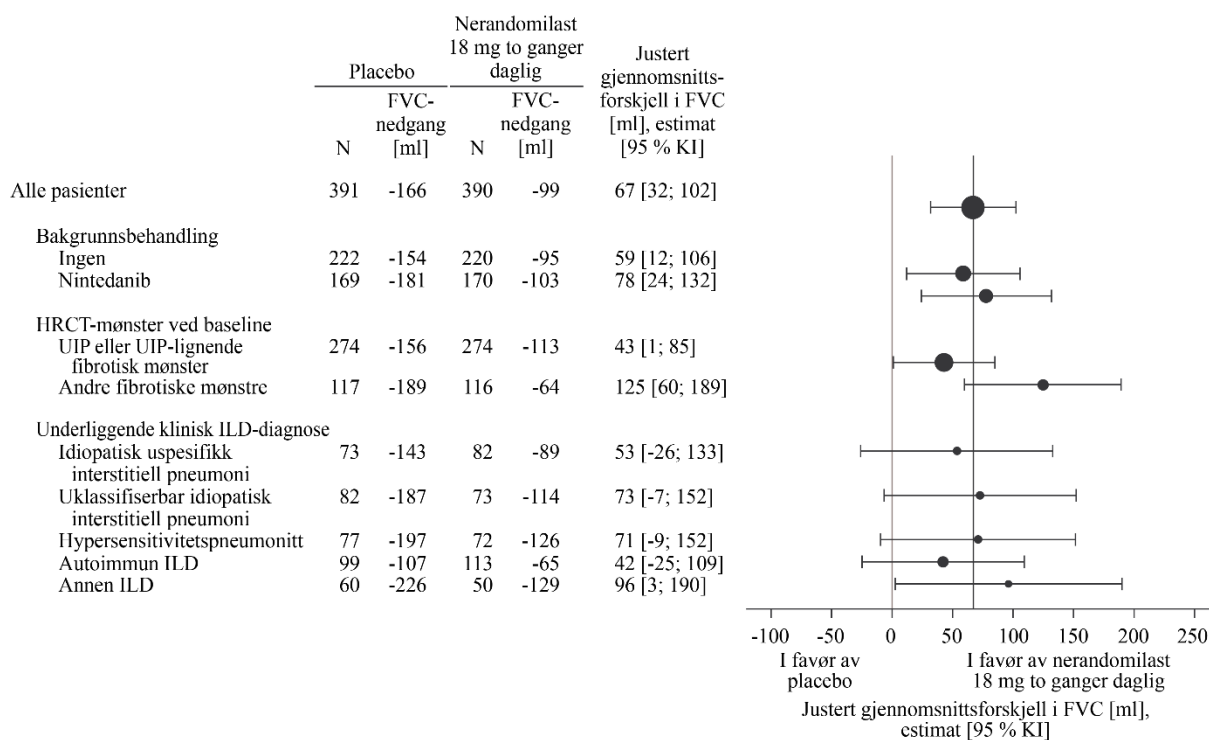
Endring i FVC fra baseline

Overordnet var det primære endepunktet – absolutt endring fra baseline i FVC (i mL) ved uke 52 – statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk nerandomilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo.

Den justerte gjennomsnittlige nedgangen hos pasienter som fikk 18 mg eller 9 mg nerandomilast to ganger daglig, var henholdsvis -99 ml og -85 ml, mens i placebogruppen ble det observert en gjennomsnittlig nedgang på -166 ml. Den respektive behandlingsforskjellen sammenlignet med placebogruppen, var 67 ml (95 % KI: 32; 102; p-verdi: 0,0002) og 81 ml (95 % KI: 46; 116; p-verdi: < 0,0001).

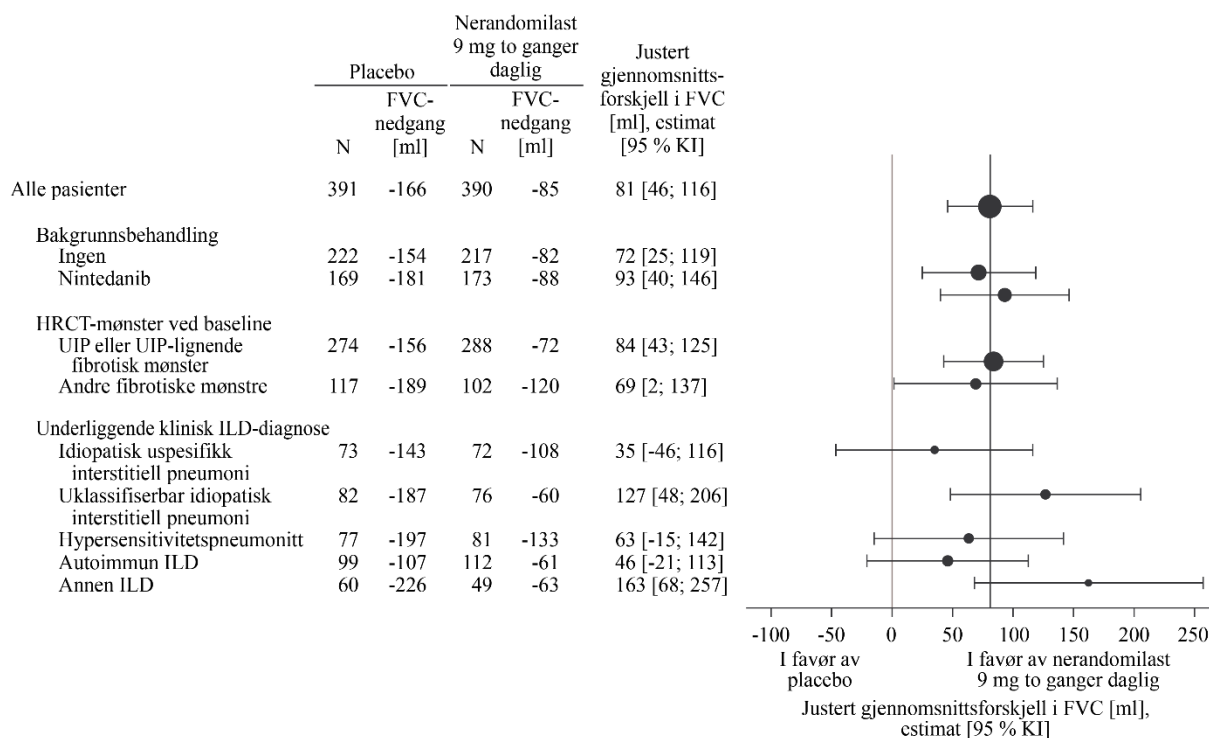
Den primære analysen var konsistent på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper etter tilstedeværelse eller fravær av bakgrunnsbehandling med nintedanib, HRCT-mønster og underliggende kliniske ILD-diagnoser. Se figur 8 og figur 9.

Figur 8. Absolutt endring i FVC fra baseline (ml) ved 52 uker i FIBRONEER-ILD-studien for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



For pasienter som døde før uke 52 ble 10-persentilendring fra baselineverdi tildelt.

Figur 9. Absolutt endring i FVC fra baseline (ml) ved 52 uker i FIBRONEER-ILD-studien for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.

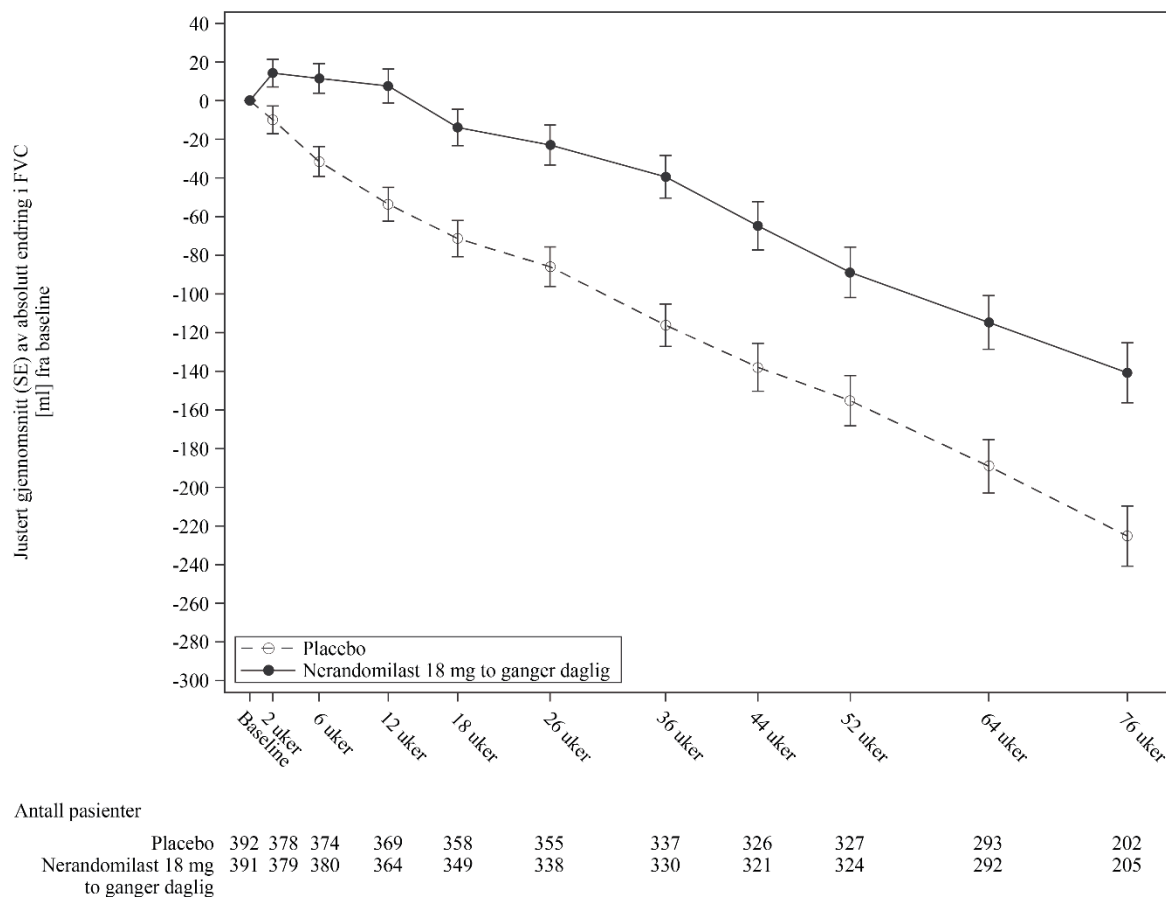


For pasienter som døde før uke 52 ble 10-persentilendring fra baselineverdi tildelt.

Figur 10 viser endringen i FVC fra baseline over tid hos pasienter som fikk nerandomilast 18 mg to ganger daglig sammenlignet med tilsvarende placebo. Når den gjennomsnittlige justerte endringen i

FVC fra baseline ble plottet over tid, begynte kurvene å skille seg fra hverandre ved uke 2 og adskillelsen ble bevart frem til uke 52 og videre. Denne effekten over tid ble observert konsistent uavhengig av bakgrunnsbehandling med nintedanib.

Figur 10. Endring i FVC fra baseline (ml) over tid i FIBRONEER-ILD-studien for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



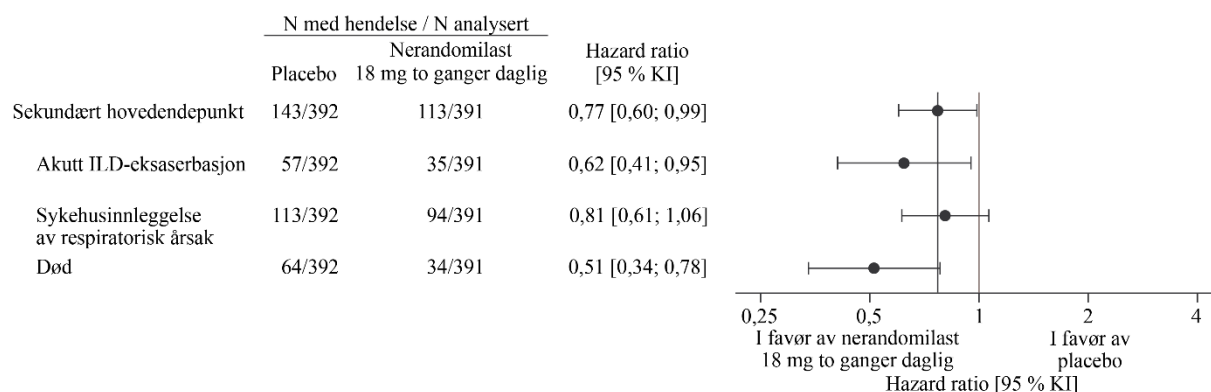
Tid til første akutte ILD-eksaserbasjon, første sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død

Det kompositte sekundære hovedendepunktet var tid til første hendelse av akutt ILD-eksaserbasjon sykehusinnleggelse av en respiratorisk årsak eller død i løpet av studiens varighet. Akutt ILD-eksaserbasjon ble definert som en akutt forverring eller utvikling av dyspné, vanligvis med varighet under 1 måned, datatomografi med nye bilaterale mattglassfortetninger og/eller konsolideringer lagt oppå et bakgrunnsbilde forenlig med fibroserende ILD, samt klinisk forverring som ikke fullt ut kunne forklares av hjertesvikt eller væskeoverbelastning. Verken akutte ILD-eksaserbasjoner eller respiratoriske sykehusinnleggelser ble vurdert.

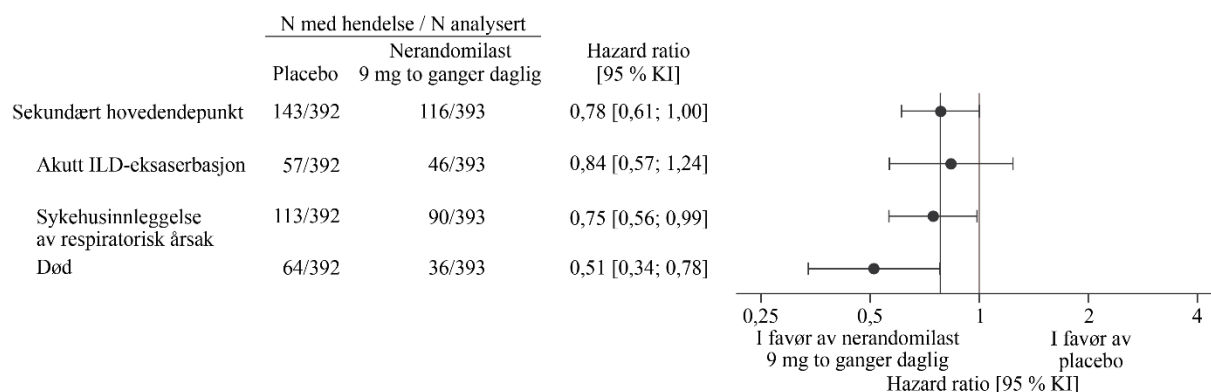
Risikoen for det sekundære hovedendepunktet var numerisk lavere for begge nerandomilast-dosegruppene sammenlignet med placebo. På tidspunktet for hovedanalysen oppsto hendelser knyttet til det sekundære hovedendepunktet hos 95 pasienter (24 %) i 18 mg-gruppen, hos 110 pasienter (28 %) i 9 mg-gruppen og hos 122 pasienter (31 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var hazard ratio for tid til første hendelse 0,77 (95 % KI: 0,59; 1,01; p-verdi: 0,0602) for 18 mg-dosen og 0,88 (95 % KI: 0,68; 1,14; p-verdi: 0,3398) for 9 mg-dosen.

Se figur 11 og figur 12 for resultater for nerandomilast 18 mg og 9 mg sammenlignet med placebo for det sekundære hovedendepunktet og dets komponenter i løpet av FIBRONEER-ILD-studien på tidspunktet for sluttanalysen.

Figur 11. Akutt ILD-eksaserbasjon, sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død i løpet av FIBRONEER-ILD-studiens varighet for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Figur 12. Akutt ILD-eksaserbasjon, sykehusinnleggelse av respiratorisk årsak eller død i løpet av FIBRONEER-ILD-studiens varighet for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.

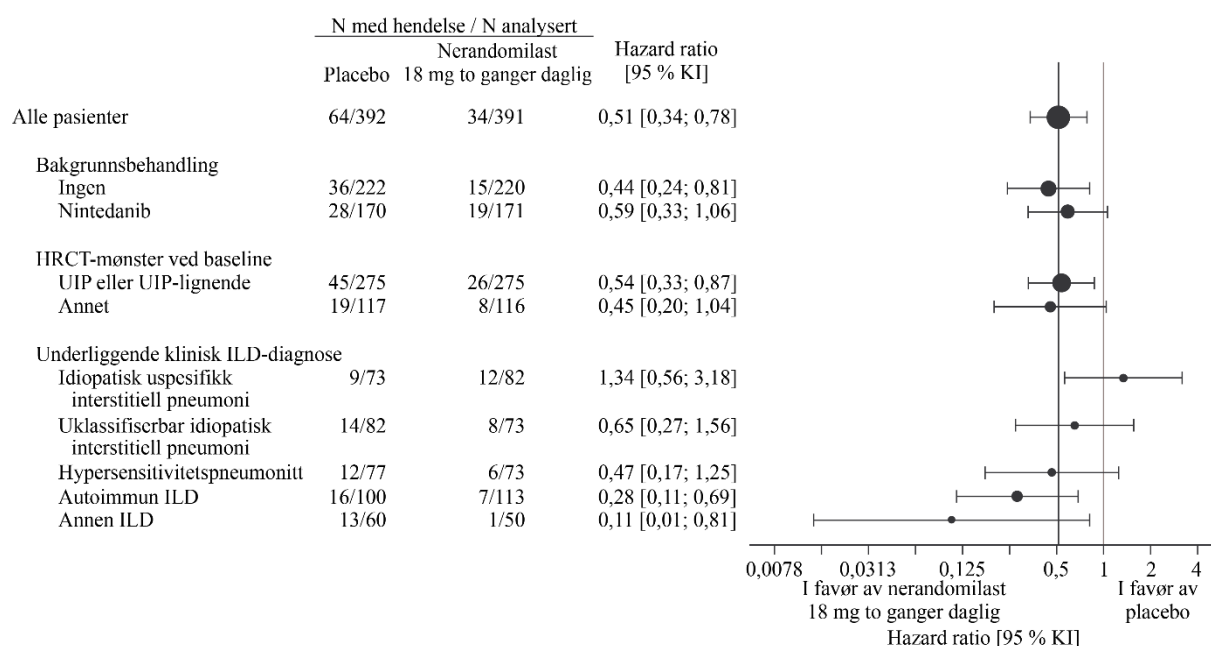


Resultatene av det sekundære hovedendepunktet var generelt konsistent uavhengig av bakgrunnsbehandling med nintedanib eller HRCT-mønster.

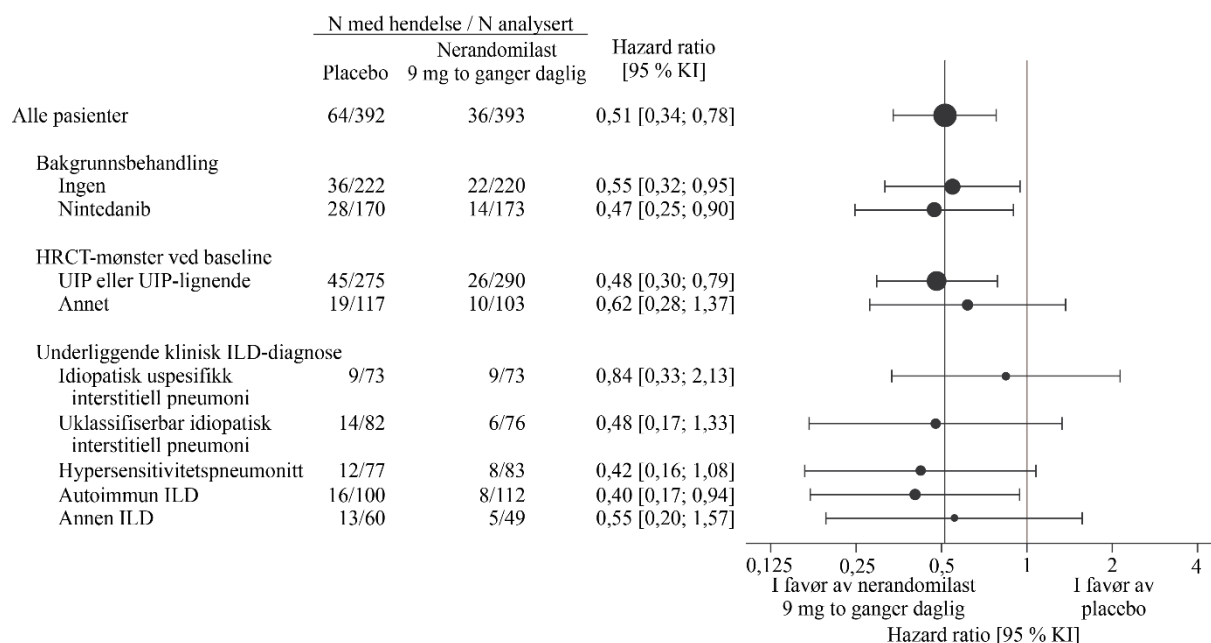
Ved tidspunktet for sluttanalysen forekom død hos 34 pasienter (9 %) i 18 mg-gruppen, hos 36 pasienter (9 %) i 9 mg-gruppen og hos 64 pasienter (16 %) i placebogruppen. Sammenlignet med placebo var hazard ratio for tid til død 0,51 (95 % KI: 0,34; 0,78) for 18 mg-dosen og 0,51 (95 % KI: 0,34; 0,78) for 9 mg-dosen.

Figur 13 og figur 14 viser analysen av tid til død i løpet av hele studien (sluttanalyse) i dosegruppene nerandomilast henholdsvis 18 mg og 9 mg, vs. tilsvarende placebo for undergruppene sortert etter bakgrunnsbehandling og HRCT-mønster, samt underliggende klinisk ILD-diagnose.

Figur 13. Tid til død i løpet av FIBRONEER-ILD-studiens varighet for pasienter som fikk 18 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Figur 14. Tid til død i løpet av FIBRONEER-ILD-studiens varighet for pasienter som fikk 9 mg nerandomilast, sammenlignet med placebo.



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jascayd i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved fibroserende interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken av nerandomilast har blitt karakterisert hos friske frivillige, pasienter med IPF og pasienter med PPF. Ingen kliniske relevante forskjeller i farmakokinetikken til nerandomilast ble observert mellom disse populasjonene.

Absorpsjon

Nerandomilast nådde maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) etter en median tid ($T_{\max}$) på 1,00–1,25 timer (variasjon 0,5–4 timer) etter oral administrasjon av doser på 9 mg og 18 mg. Den absolutte orale biotilgjengeligheten til nerandomilast var 73 % (90 % KI: 67–79 %).

Administrasjon av 18 mg nerandomilast sammen med et fettriikt og kaloririkt måltid endret ikke eksponeringen for nerandomilast i klinisk relevant grad (AUC økte med omtrent 15 %, mens $C_{\max}$ ble redusert med omtrent 14 %).

Distribusjon

Etter en enkel intravenøs administrasjon av nerandomilast var det geometriske gjennomsnittlige distribusjonsvolumet V_{ss} ca. 94 l (gCV 32,0 %). *In vitro* var nerandomilast et substrat for transportproteinet P-gp, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2.

In vitro var proteinbindingen til humant plasmaprotein for nerandomilast 77 %, uten konsentrasjonsavhengighet.

Hos friske frivillige var nerandomilast hovedsakelig distribuert i plasma, med et blod-til-plasma-forhold på 0,6–0,8.

Biotransformasjon

Nerandomilast metaboliseres hovedsakelig via oksidasjon av CYP3A og glukuronidering av flere uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferase enzymer.

Etter enkel oral administrasjon var nerandomilast den primære sirkulerende komponenten og utgjorde omtrent 50 % av den sirkulerende radioaktiviteten.

Etter gjentatt oral administrasjon av 12 mg nerandomilast to ganger daglig var den eneste hovedmetabolitten som ble identifisert i plasma ved steady state, den dioksidative metabolitten BI 764333/M480(4). Denne farmakologisk inaktive metabolitten utgjorde 12 % av det totale plasmamaterialet ved steady state, bestående av både moderstoffet og alle dets metabolitter.

Nerandomilast har et kiralt svovelatom, og Jascayd inneholder hovedsakelig kiralt rent nerandomilast (R-enantiomeren). Etter oral administrasjon av nerandomilast forekommer kiral inversjon fra R-enantiomeren til S-enantiomeren via metabolisme. S-enantiomeren ble identifisert som en mindre metabolitt (3 % av den totale sirkulerende radioaktiviteten) av nerandomilast og er farmakologisk inaktiv. Den farmakologisk aktive R-enantiomeren forble den dominerende sirkulerende enantiomeren.

Eliminasjon

Etter flere orale doser av 18 mg nerandomilast to ganger daglig var den terminale halveringstiden ca. 10–17 timer, og geometrisk gjennomsnittlig tilsynelatende plasmaclearance ved steady state var 274 ml/min, med interindividuell variabilitet (gCV %) på 23,6 %. Etter oral administrasjon av en enkel 18 mg-dose radiomerket nerandomilast ble ca. 95 % av dosen gjenfunnet innen 9 dager etter dosering, hvorav 58 % ble gjenfunnet i feces (13 % uendret) og 36 % i urin (12 % uendret).

Linearitet/ikke-linearitet

Nerandomilast viste doseproporsjonal farmakokinetikk etter oral administrering av både enkeltdoser (0,06 til 48 mg) og gjentatte doser (1 til 18 mg to ganger daglig).

Etter oral administrering av 18 mg nerandomilast to ganger daglig ble steady state oppnådd innen 4 dager, med en akkumuleringsratio på opptil 1,38 basert på AUC og C_{max} .

PK i spesifikke populasjoner

Alder, kjønn, etnisitet, nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til nerandomilast basert på alder (18–90 år), kjønn, etnisitet (latinamerikansk/hispanic eller ikke-hispanic), lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \geq 15$ og < 90 ml/min basert på CKD-EPI-formelen) eller lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Pasienter med terminal nyresvikt og pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er ikke blitt undersøkt.

Etnisitet

Asiatiske pasienter har opptil 47 % høyere bunnkonsentrasjon av nerandomilast sammenlignet med hvite pasienter. Denne effekten forventes ikke å være klinisk relevant.

Kroppsvekt

En populasjons-PK-analyse indikerte høyere eksponering for nerandomilast hos pasienter med lavere kroppsvekt og lavere eksponering hos pasienter med høyere kroppsvekt. Effekten kroppsvekt hadde på nerandomilast-plasmakonsentrasjoner, forventes ikke å ha klinisk betydning.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Økninger i nerandomilasts bunnkonsentrasjoner ved steady state var assosiert med bedre effekt hos pasienter med IPF og PPF, uttrykt ved en mindre reduksjon i absolutt forsert vitalkapasitet (FVC) fra baseline i løpet av 52 uker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, genotoksisitet og karsinogenitet. Det er ikke evidens for fototoksisk potensial.

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering ble utført hos rotter, minigriser og aper. Vaskulopati (inflammasjon, blødning og nekrose av blodkar) var det primære funnet observert hos rotter og minigriser. Det ble ikke observert uønskede vaskulære effekter hos aper som fikk doser opptil 30 mg/kg/dag (10 ganger human eksponering basert på AUC ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) (se pkt. 4.2)). De uønskede vaskulære effektene observert hos rotter og minigriser rammet ulike vev (dvs. mesenterium og gastrointestinalkanalen hos rotter, hjerte og lunger hos minigriser). I langtidsstudier ble det ikke observert vaskulære forandringer hos rotter ved 2 mg/kg/dag, og vaskulære forandringer ble observert hos én minigris ved 3 mg/kg/dag (begge tilsvarende human eksponering basert på AUC ved MRHD). Eksponeringsmarginen hos aper, som anses å være den mest relevante arten for mennesker, indikerer at primater er mindre følsomme for vaskulære effekter enn andre arter.

I toksikologistudier hos aper ved eksponeringer høyere enn 10 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD, ble oppkast og hjertefunn (fokal degenerasjon eller nekrose uten samtidig vaskulære forandringer) observert.

Reproduksjons- og utviklingstoksikologi

Fertilitet og tidlig embryonal utvikling

I en fertilitetsstudie hos hannrotter viste administrasjon av nerandomilast i en dose på 6 mg/kg/dag (ca. 4 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD) ingen effekt på paring, fertilitet eller spermieparametere.

Hos hunnrotter ble reduserte indekser for paring og fertilitet observert ved høyeste testede dose på 9 mg/kg/dag (ca. 9 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD), og var relatert til generell toksisitet. Ingen slike effekter ble observert ved dosen NOAEL (No Observed Adverse Effects Level) på 6 mg/kg/dag (ca. 4 ganger human eksponering ved MRHD). I fertilitet og tidlig embryonisk utvikling og studiene av embryo-føtal utvikling ble det observert en økning i tidlige resorpsjoner hos rotter ved doser $\geq$ 6 mg/kg/dag. Ingen slike effekter ble observert ved NOAEL-dosen på 3 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human eksponering ved MRHD).

Hos kjønnsmodne hunnaper som fikk nerandomilast i 39 uker, ble sporadisk forlengelse av menstruasjonssyklusen observert ved doser på 10 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag (ca. 3 eller 10 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD). Menstruasjonsyklusene ble ikke påvirket hos aper ved 3 mg/kg/dag (tilsvarende human eksponering basert på AUC ved MRHD). Det ble ikke observert endringer i brunstsykluser hos rotter.

Embryo-føtal utvikling

Etter administrasjon av radiomerket nerandomilast til drektige rotter ble radioaktivitet påvist i placenta, embryo-føtal blod og vev, noe som indikerer overføring over placentabarrieren.

Studier av embryo-føtal utvikling hos rotter og kaniner viste ingen teratogenitet, ingen skjelettvariasjoner og ingen føtotoksisitet opptil de høyeste testede dosene på henholdsvis 9 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag, tilsvarende 7 og 4 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD. Embryo-føtal letalitet som følge av postimplantasjonstap relatert til økt forekomst av tidlige resorpsjoner ble observert hos rotter ved dosen 6 mg/kg/dag (5 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD) administrert fra drektighetsdag 6 til 17. Ingen embryo-føtal letalitet ble observert hos rotter og kaniner ved NOAEL-dosene på henholdsvis 3 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag (ca. 3 og 4 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD).

Pre- og postnatal utvikling

I en doseintervall-finnende pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter resulterte en maternell dose på 6 mg/kg/dag (ca. 5 til 6 ganger human eksponering ved MRHD) fra drektighetsdag 6 til dag 6 i dieperioden i lavere kroppsvekt hos avkom. I den pivotale pre- og postnatale utviklingsstudien hadde administrering av nerandomilast til drektige hunnrotter fra drektighetsdag 6 til dag 20 i dieperioden ingen uønskede effekter på maternell ytelse eller toksisitet, eller på utvikling, atferd og reproduktiv funksjon hos F1-generasjonen (avkom), opptil høyeste testede dose på 3 mg/kg/dag (ca. 2 ganger human eksponering basert på AUC ved MRHD). I denne studien ble nerandomilast påvist i plasma hos rotteunger i dieperioden.

I en enkeltdosestudie av utskillelse i melk hos diegivende rotter som fikk radiomerket nerandomilast peroralt, ble det observert tilsvarende konsentrasjoner av total radioaktivitet i melk og plasma hos diegivende hunndyr. Maksimal radioaktiv konsentrasjon ble observert 1 time etter dosering og var betydelig redusert 24 timer etter dosering. Konsentrasjonen av total radioaktivitet i dyremelk predikerer ikke nødvendigvis konsentrasjonen av virkestoffet i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

9 mg tabletter, filmdrasjerte

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Hypromellose 2910
Talkum
Mannitol
Makrogol 8000
Jernoksid, gult (E172)

18 mg tabletter, filmdrasjerte

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Hypromellose 2910
Talkum
Mannitol
Makrogol 8000
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblisterpakninger i PVC/aluminium.
Pakningsstørrelser på 10 × 1, 30 × 1 eller 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med barnesikret lukkeanordning.
Pakningsstørrelser på 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon [og annen håndtering]

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Jascayd 9 mg tabletter, filmdrasjerte

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 tabletter, filmdrasjerte

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 9 mg filmdrasjerte tabletter
nerandomilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 9 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
10 × 1 filmdrasjerte tabletter
30 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/004 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/005 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Jascayd 9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP PERFORERT BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jascayd 9 mg tabletter
nerandomilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 9 mg filmdrasjerte tabletter
nerandomilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 9 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2040/004 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/005 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 18 mg filmdrasjerte tabletter
nerandomilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 18 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
10 × 1 filmdrasjerte tabletter
30 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/009 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/010 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Jascayd 18 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP PERFORERT BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jascayd 18 mg tabletter
nerandomilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jascayd 18 mg filmdrasjerte tabletter
nerandomilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 18 mg nerandomilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2040/009 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/26/2040/010 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Jascayd 9 mg filmdrasjerte tabletter

Jascayd 18 mg filmdrasjerte tabletter

nerandomilast

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jascayd er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jascayd
3. Hvordan du bruker Jascayd
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jascayd
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jascayd er og hva det brukes mot

Jascayd inneholder virkestoffet nerandomilast.

Det er et legemiddel som kalles en fosfodiesterase-4B-hemmer, som bidrar til å regulere aktiviteten av ditt immunsystem og redusere arrdannelse i vev.

Jascayd brukes

- til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne
- til behandling av progressiv lungefibrose (PPF) hos voksne

IPF og PPF er lungesykdommer der vevet i lungene blir fortykket, stivere og får mer arrvev over tid. Arrdannelsen gjør det vanskelig for oksygen å passere fra lungene og inn i blodstrømmen, noe som gjør det vanskelig å puste dypt. Jascayd bidrar til å redusere ytterligere arrdannelse og stivhet av lungene og gjør det dermed lettere å puste.

2. Hva du må vite før du bruker Jascayd

Bruk ikke Jascayd

- dersom du er allergisk overfor nerandomilast eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du tar Jascayd

- dersom du tar nintedanib eller pirfenidon, fordi dette kan øke risikoen for enkelte bivirkninger

- dersom du har mage- eller tarmproblemer
- dersom du har, eller har hatt, mage- eller tarmproblemer når du har tatt nintedanib eller pirfenidon
- dersom du har problemer med den psykiske helsen

Snakk med lege mens du tar Jascayd

- dersom du får diaré, blir kvalm eller mister appetitten
- dersom du går ned i vekt uten at det er med vilje

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom, fordi det ikke er kjent om dette legemidlet er trygt og effektivt i denne befolkningsgruppen.

Andre legemidler og Jascayd

Jascayd kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan Jascayd virker.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Dette er spesielt viktig hvis du tar pirfenidon (et annet legemiddel til behandling av IPF), da det kan redusere hvor godt Jascayd virker.

I tillegg må du si fra til legen eller apoteket dersom du tar noen av de følgende legemidlene, fordi de kan redusere hvor godt Jascayd virker:

- Karbamazepin: Et legemiddel til behandling av epilepsi og visse typer nervesmerter.
- Johannesurt: Et plantebasert legemiddel som brukes til å hjelpe mot mild depresjon, symptomer på overgangsalderen og enkelte humørrelaterte tilstander som angst.
- Rifampicin: Et antibiotikum til behandling av tuberkulose og andre bakterieinfeksjoner.
- Fenytoin. Et legemiddel til behandling av epilepsi.
- Bosentan: Et legemiddel til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (forhøyet blodtrykk i lungearteriene).
- Metamizol: Et smertelindrende og febernedsettende legemiddel.

Informert også legen dersom du tar noen av legemidlene som er oppgitt nedenfor. Det kan hende legen din vil redusere dosen med Jascayd dersom du tar noen av disse, fordi de kan øke nivåene av Jascayd i blodet ditt.

- Klaritromycin: Et antibiotikum til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Itrakonazol: Et legemiddel til behandling av soppinfeksjoner.
- Ritonavir: Et legemiddel til behandling av COVID-19 og hiv-infeksjoner.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet kan føre til tap av graviditet (spontanabort). Du bør bruke sikker prevensjon mens du blir behandlet med Jascayd. Hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet, må du si fra til legen med en gang. Du og legen din vil bestemme om nytteverdien av å ta legemidlet er større enn risikoen for barnet ditt.

Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk. Du skal ikke amme mens du behandles med Jascayd.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet forventes ikke å påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner.

Jascayd inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Jascayd inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Jascayd

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvor mye Jascayd du skal ta og når du skal ta det.

Den anbefalte dosen er 1 tablett Jascayd 18 mg to ganger daglig. Ta tablettene med ca. 12 timers mellomrom.

Det kan hende legen din velger å redusere dosen med Jascayd til 9 mg to ganger daglig. Dette avhenger av

- hvor godt du tolererer Jascayd
- andre legemidler du tar.

Slik tar du legemidlet

- Svelg tablettene hele med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.

Hvis du ikke klarer å svelge Jascayd tabletter hele:

- Fyll et glass med ca. 100 ml romtemperert vann uten kullsyre. Ikke bruk noen andre væsker.
- Slipp tablettene i vannet uten å knuse den.
- Rør regelmessig i ca. 15 til 20 minutter til tablettene har blitt til veldig små biter (den kommer ikke til å løse seg helt opp).
- Drikk blandingen av Jascayd og vann innen 2 timer etter blanding.
- Hvis du ikke drikker blandingen med en gang, må du røre i blandingen igjen før du drikker.
- Fyll glasset med 100 ml vann til og drikk det. Dette sikrer at du har fått i deg hele dosen.

Dersom du tar for mye av Jascayd

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Jascayd

Dersom du glemmer en dose, skal du ta den neste dosen til vanlig tid. **Ikke** ta dosen du har glemt. **Ikke** ta mer enn 2 tabletter med 18 mg Jascayd på 1 dag.

Dersom du avbryter behandling med Jascayd

Du skal fortsette å ta Jascayd til legen din ber deg om å slutte.
Ikke slutt å ta Jascayd uten å snakke med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege hvis du får noen bivirkninger.

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- kvalme
- rygg smerter
- vekttap

Progressiv lungefibrose (PPF)

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- kvalme
- rygg smerter
- vekttap

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jascayd

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller boksetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jascayd

Jascayd 9 mg tabletter

- Virkestoff er nerandomilast. Hver tablett inneholder 9 mg nerandomilast.
- Andre innholdsstoffer er
 - laktosemonohydrat
 - cellulose, mikrokrySTALLinsk
 - hydroksypropylcellulose
 - krysskarmellosenatrium
 - magnesiumstearat
 - hypromellose 2910
 - talkum
 - mannitol
 - makrogol 8000
 - jernoksid, gult (E172)

Jascayd 18 mg tabletter

- Virkestoff er nerandomilast. Hver tablett inneholder 18 mg nerandomilast.
- Andre innholdsstoffer er
 - laktosemonohydrat
 - cellulose, mikrokrySTALLinsk
 - hydroksypropylcellulose
 - krysskarmellosenatrium
 - magnesiumstearat
 - hypromellose 2910
 - talkum
 - mannitol
 - makrogol 8000
 - jernoksid, rødt (E172)
 - jernoksid, svart (E172)

Hvordan Jascayd ser ut og innholdet i pakningen

Jascayd 9 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, ovale og bikonvekse. De er merket med «F9» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden. Tablettene er 9,5 mm lange og 4,6 mm brede.

Jascayd 18 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, ovale og bikonvekse. De er merket med «F18» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden. Tablettene er 12 mm lange og 5,9 mm brede.

Jascayd tabletter er tilgjengelige i:

- Perforerte endoseblisterpakninger i PVC/aluminium.
Pakningsstørrelsene er 10 × 1, 30 × 1 eller 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.
- HDPE-boks med barnesikret lukkeanordning.
Pakningsstørrelsene er 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.