

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jascayd 9 mg tabletki powlekane
Jascayd 18 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jascayd 9 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 9 mg nerandomilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 81,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Jascayd 18 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 18 mg nerandomilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 162,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Jascayd 9 mg tabletki powlekane

Jasnożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „F9” z jednej strony i logo Boehringer Ingelheim z drugiej strony (długość tabletki: 9,5 mm, szerokość tabletki: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg tabletki powlekane

Jasnoczerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „F18” z jednej strony i logo Boehringer Ingelheim z drugiej strony (długość tabletki: 12 mm, szerokość tabletki: 5,9 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jascayd jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

Produkt leczniczy Jascayd jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym włóknieniem płuc (ang. progressive pulmonary fibrosis, PPF).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać lekarze z doświadczeniem w leczeniu chorób, dla których produkt leczniczy Jascayd jest zatwierdzony do stosowania.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 18 mg dwa razy na dobę, podawane w odstępie około 12 godzin.

W zależności od indywidualnej tolerancji przez pacjenta działań niepożądanych w postaci biegunki lub zmniejszenia masy ciała (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8) oraz w zależności od przewidywanych korzyści z leczenia nerandomilastem (patrz punkt 5.1) dawkę można zmniejszyć do 9 mg dwa razy na dobę (z wyjątkiem pacjentów, którzy jednocześnie stosują pirfenidon lub silne lub umiarkowane induktory cytochromu P450 3A (CYP3A), patrz punkt 4.5). Po ustąpieniu lub odpowiednim opanowaniu działania niepożądanego można wznowić leczenie w zalecanej dawce 18 mg dwa razy na dobę.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A dawkę należy zmniejszyć do 9 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A zalecana dawka to 18 mg dwa razy na dobę i nie wolno jej zmniejszać do 9 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z pirfenidonem

Jednoczesne stosowanie z pirfenidonem zmniejszało ekspozycję na nerandomilast o około 50% (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących pirfenidon zalecana dawka to 18 mg dwa razy na dobę i nie wolno jej zmniejszać do 9 mg dwa razy na dobę.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki następną dawkę należy przyjąć o następnej, zaplanowanej porze. Pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki. Nie należy przekraczać zalecanej, maksymalnej dawki 18 mg dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 15$ i < 90 ml/min, na podstawie wzoru CKD-EPI) (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min). Nie badano farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nerandomilastu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Nie badano farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nerandomilastu u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Jascayd jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Produkt leczniczy Jascayd można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

Alternatywny sposób podawania

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem całej tabletki, tabletkę można rozpuścić w szklance z około 100 ml niegazowanej wody pitnej o temperaturze pokojowej. Nie należy używać żadnych innych płynów. Tabletkę należy wrzucić do wody bez rozgniatacia i regularnie mieszać przez około 15-20 minut, aż tabletkę rozpadnie się na bardzo małe kawałki (tabletki nie rozpuszczają się całkowicie). Powstałą zawiesinę należy wypić w ciągu 2 godzin od wymieszania. Jeśli zawiesina nie zostanie wypita natychmiast, przed wypiciem pacjenci muszą ją ponownie wymieszać. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą również należy wypić, aby zapewnić podanie pełnej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka, nudności i zmniejszenie apetytu

W badaniach klinicznych często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności i zmniejszenie apetytu (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów otrzymujących nerandomilast w skojarzeniu z nintedanibem lub pirfenidonem. U większości pacjentów te działania niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Pacjentów należy monitorować, a działania niepożądane należy leczyć, stosując odpowiednie leczenie objawowe, takie jak nawodnienie i leki przeciwbiegunkowe lub przeciwwymiotne, w zależności od przypadku. Zmniejszenie dawki nintedanibu lub pirfenidonu stosowanych w leczeniu podstawowym powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów osłabionych, z występującymi objawami żołądkowo-jelitowymi lub u których wcześniej wystąpiły znaczące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego związane ze stosowaniem nintedanibu lub pirfenidonu. Jeśli u pacjentów z ciężką lub uporczywą biegunką, nudnościami lub zmniejszeniem

apetytu nie wystąpi odpowiedź na leczenie objawowe, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) lub przerwanie leczenia, należy przerwać leczenie nerandomilastem.

Zmniejszenie masy ciała

Leczenie nerandomilastem było związane z zależną od dawki utratą masy ciała, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania nintedanibu. Podczas leczenia należy regularnie monitorować masę ciała. Jeśli niewyjaśniona utrata masy ciała staje się postępująca lub klinicznie istotna, należy ponownie ocenić leczenie i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Nerandomilast należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niedowagą lub z chorobami, w których dalsza utrata masy ciała może być niepożądana z medycznego punktu widzenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne mogą być częstą chorobą współistniejącą u pacjentów z IPF i PPF. W badaniach klinicznych nerandomilastu w różnych grupach leczenia zgłaszano zaburzenia psychiczne, w tym bardzo rzadkie przypadki myśli i zachowań samobójczych. Zaleca się rutynowe monitorowanie pod kątem zaburzeń psychicznych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że nerandomilast jest metabolizowany głównie przez CYP3A i jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Wpływ innych produktów na nerandomilast

Silne inhibitory CYP3A

Wpływ kliniczny:	Po podaniu pojedynczej dawki 6 mg nerandomilastu jednocześnie z wielokrotnymi dawkami itrakonazolu (podwójnego, silnego inhibitora CYP3A i P-gp) zdrowym ochotnikom ekspozycja na nerandomilast zwiększyła się 2,2 razy w przypadku AUC i 1,3 razy w przypadku C_{max} .
Działanie:	W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A dawkę należy zmniejszyć do 9 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).
Przykłady:	Klarytromycyna, itrakonazol, rytonawir

Silne lub umiarkowane induktory CYP3A

Wpływ kliniczny:	Po podaniu pojedynczej dawki 18 mg nerandomilastu jednocześnie z wielokrotnymi dawkami karbamazepiny (silnego induktora CYP3A) zdrowym ochotnikom ekspozycja na nerandomilast zmniejszyła się o 51% w przypadku AUC i o 31% w przypadku C_{max} . Po podaniu pojedynczej dawki 18 mg nerandomilastu jednocześnie z wielokrotnymi dawkami bozentanu (umiarkowanego induktora CYP3A) zdrowym ochotnikom ekspozycja na nerandomilast zmniejszyła się o 41% w przypadku AUC i o 15% w przypadku C_{max} .
Działanie:	W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A zalecana dawka to 18 mg dwa razy na dobę i nie wolno jej zmniejszać do 9 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).
Przykłady:	Karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, fenytoina, bozentan, metamizol

Pirfenidon

Wpływ kliniczny:	Jednoczesne stosowanie z pirfenidonem zmniejszało ekspozycję na nerandomilast o około 50% na podstawie $C_{trough,ss}$ obserwowanego w badaniu fazy III u pacjentów z IPF. Na podstawie danych <i>in vitro</i> pirfenidon może indukować aktywność CYP3A, prowadząc do zmniejszenia ekspozycji na nerandomilast. Podczas podawania nerandomilastu jednocześnie z pirfenidonem pacjentom z IPF w tym badaniu fazy III nie zaobserwowano skuteczności po dawce 9 mg, ale zaobserwowano mniejsze zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity – FVC) po dawce 18 mg (patrz punkt 5.1).
Działanie:	U pacjentów stosujących pirfenidon zalecana dawka to 18 mg dwa razy na dobę i nie wolno jej zmniejszać do 9 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nintedanib

Jednoczesne stosowanie z nintedanibem nie zmieniało ekspozycji na nerandomilast na podstawie stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym.

Wpływ nerandomilastu na inne produkty

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce następujących substancji czynnych stosowanych jednocześnie z nerandomilastem: pirfenidon, nintedanib i midazolam podawany doustnie (substrat CYP3A4). Na podstawie wyników dotyczących jednoczesnego stosowania z midazolamem nie oczekuje się, aby nerandomilast zmniejszał lub zwiększał ogólnoustrojową ekspozycję na inne produkty lecznicze, które są metabolizowane głównie przez CYP3A, np. doustne środki antykoncepcyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja

Na podstawie wyników badań na zwierzętach nerandomilast może powodować utratę ciąży (patrz punkt Ciąża poniżej i punkt 5.3).

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby w trakcie leczenia unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania nerandomilastu u kobiet w ciąży. Na podstawie wyników badań na zwierzętach nerandomilast może powodować utratę ciąży (patrz punkt 5.3).

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Jascayd unikały zajścia w ciążę. Produkt leczniczy Jascayd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Jascayd zajądą w ciążę lub będą przypuszczać, że mogą być w ciąży. Kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku utraty płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności nerandomilastu w mleku ludzkim lub jego wpływu na dziecko karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Badania na szczurach wykazały przenikanie nerandomilastu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Jascayd należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nerandomilastu na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na płodność u samców i samic szczurów przy ekspozycji 4-krotnie większej niż u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jascayd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są biegunka i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie danych 52-tygodniowych, pochodzących z dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań klinicznych fazy III (FIBRONEER-IPF w IPF i FIBRONEER-ILD w PPF) z zastosowaniem nerandomilastu w dawce 9 mg lub 18 mg dwa razy na dobę. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Kategoria częstości</i>	
		<i>IPF^b</i>	<i>PPF</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie apetytu	Często	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka ^a	Bardzo często	Bardzo często
	Nudności	Często	Często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból pleców	Często	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zmniejszenie masy ciała ^a	Często	Często

^a patrz punkt *Opis wybranych działań niepożądanych*

^b Częstość występowania obliczono z wyłączeniem pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 9 mg jednocześnie z pirfenidonem, ponieważ nie zaleca się tego skojarzenia z powodu istotnych klinicznie interakcji lekowych (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5).

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

U większości pacjentów leczonych nerandomilastem biegunka miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowała zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. W większości przypadków zastosowano leczenie objawowe lekami przeciwbiegunkowymi oraz w stosownych przypadkach zmniejszono dawkę nintedanibu lub pirfenidonu w leczeniu podstawowym.

Ciężką biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących nerandomilast w skojarzeniu z nintedanibem.

Częstość występowania biegunki była zależna od obecności i rodzaju podstawowego leczenia (patrz tabela 2).

Tabela 2. Częstość występowania biegunki według podgrup leczenia podstawowego w ciągu 52 tygodni w badaniu FIBRONEER-IPF (pacjenci z IPF) i badaniu FIBRONEER-ILD (pacjenci z PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2× na d.	Nerandomilast 18 mg 2× na d.	Placebo	Nerandomilast 9 mg 2× na d.	Nerandomilast 18 mg 2× na d.
Bez leczenia podstawowego	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Leczenie podstawowe nintedanibem	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Leczenie podstawowe pirfenidonem	8%	nd. ^a	23%	nd. ^b	nd. ^b	nd. ^b

^a Nie dotyczy, ponieważ dawka 9 mg nerandomilastu 2 x na d. nie jest zalecaną dawką dla pacjentów otrzymujących pirfenidon

^b Nie dotyczy, ponieważ pirfenidon nie był dozwolony jako leczenie podstawowe w badaniu FIBRONEER-ILD.

2× na d. = dwa razy na dobę

IPF

U pacjentów leczonych w badaniu FIBRONEER-IPF, bez leczenia podstawowego IPF, nie zgłaszano występowania ciężkiej biegunki; z leczeniem podstawowym nintedanibem zgłaszano ją u 5% przy dawce 18 mg, u 2% przy dawce 9 mg i u <1% w przypadku placebo; w przypadku leczenia podstawowego pirfenidonem nie zgłaszano jej występowania.

Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z przerwaniem leczenia i występowała najczęściej w przypadku leczenia podstawowego nintedanibem. Bez leczenia podstawowego IPF przerwanie leczenia wystąpiło u 1% przy dawce 18 mg i nie zgłaszano go przy dawce 9 mg lub w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym nintedanibem u 13% przy dawce 18 mg, u 2% przy dawce 9 mg i 1% w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym pirfenidonem nie zgłaszano przerwania leczenia przy dawce 18 mg lub w przypadku placebo.

PPF

U pacjentów leczonych w badaniu FIBRONEER-ILD, bez leczenia podstawowego nintedanibem, nie zgłaszano występowania ciężkiej biegunki; z leczeniem podstawowym nintedanibem zgłaszano ją u 2% przy dawce 18 mg, u 1% przy dawce 9 mg i u <1% w przypadku placebo.

Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z przerwaniem leczenia i występowała najczęściej w przypadku leczenia podstawowego nintedanibem. Bez leczenia podstawowego nintedanibem przerwanie leczenia wystąpiło u 1% przy dawce 18 mg i nie zgłaszano go przy dawce 9 mg lub w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym nintedanibem odnotowano je u 4% przy dawce 18 mg, u 3% przy dawce 9 mg i 1% w przypadku placebo.

Zmniejszenie masy ciała

W badaniach klinicznych zmniejszenie masy ciała rozpoczęło się po drugim tygodniu leczenia i ustabilizowało się po 12 tygodniach leczenia.

IPF

W badaniu FIBRONEER-IPF średnia bezwzględna zmiana masy ciała od punktu początkowego do tygodnia 52. wynosiła -2,6 kg u pacjentów leczonych nerandomilastem w dawce 18 mg, -2,4 kg u pacjentów leczonych nerandomilastem w dawce 9 mg oraz -1,8 kg u pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania zmniejszenia masy ciała zależała od obecności i rodzaju leczenia podstawowego IPF: bez leczenia podstawowego IPF u 7% przy dawce 18 mg, u 1% przy dawce 9 mg i u 6% w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym nintedanibem u 16% przy dawce 18 mg, u 13% przy dawce 9 mg i u 11% w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym pirfenidonem u 5% przy dawce 18 mg i w przypadku placebo.

PPF

W badaniu FIBRONEER-ILD średnia bezwzględna zmiana masy ciała od punktu początkowego do tygodnia 52. wynosiła -3,2 kg u pacjentów leczonych nerandomilastem w dawce 18 mg, -2,0 kg u pacjentów leczonych nerandomilastem w dawce 9 mg oraz -2,0 kg u pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania zmniejszenia masy ciała zależała od obecności lub braku leczenia podstawowego nintedanibem: bez leczenia podstawowego nintedanibem u 10% przy dawce 18 mg, u 5% przy dawce 9 mg i u 4% w przypadku placebo; z leczeniem podstawowym nintedanibem u 11% przy dawce 18 mg, u 9% przy dawce 9 mg i u 8% w przypadku placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych badano u zdrowych ochotników pojedyncze dawki do 48 mg nerandomilastu bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Przypadki niezamierzonego przedawkowania zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali dawki do 72 mg/dobę przez okres do 17 dni.

Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nerandomilastu.

Leczenie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA61

Mechanizm działania

Nerandomilast jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4) z preferencyjnym hamowaniem izoenzymu PDE4B w stosunku do PDE4A, C i D. Na podstawie danych *in vitro* stwierdzono 9-krotną selektywność wobec PDE4D, 24-krotną selektywność wobec PDE4A i 870-krotną selektywność wobec PDE4C. W zalecanych dawkach można oczekiwać hamowania PDE4B i słabszego hamowania PDE4D. PDE4 hydrolizuje i inaktywuje cykliczny monofosforan adenozyliny (cAMP). Nerandomilast ma zarówno działanie przeciwłóknieniowe, jak i immunomodulujące, ponieważ preferencyjne hamowanie PDE4B zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP i zmniejsza ekspresję prozapalnych czynników wzrostu i cytokin zapalnych, które ulegają nadekspresji w chorobie włóknieniowej płuc.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Przy pojedynczych dawkach nerandomilastu do 48 mg (2,2 razy więcej niż szacowana ekspozycja $C_{max,ss}$ przy maksymalnej, zalecanej dawce u ludzi) nie zaobserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu (FIBRONEER-IPF) oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania nerandomilastu u dorosłych pacjentów z IPF, otrzymujących leczenie podstawowe lub nieotrzymujących leczenia podstawowego nintedanibem lub pirfenidonem. Pacjenci musieli mieć wartość natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) większą lub równą 45% wartości należnej i pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO) większą lub równą 25% wartości należnej skorygowanej o hemoglobinę (Hb). 1 177 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do otrzymywania nerandomilastu w dawce 9 mg dwa razy na dobę, nerandomilastu w dawce 18 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę przez co najmniej 52 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według obecności nintedanibu lub pirfenidonu w porównaniu z brakiem tych podstawowych terapii w punkcie początkowym badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była bezwzględna zmiana FVC w ml od punktu początkowego po 52 tygodniach w porównaniu z placebo. Kluczowym, drugorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek ze składników złożonego punktu końcowego: pierwszego nagłego zaostrzenia IPF, pierwszej hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu w czasie trwania badania. Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 14,6 miesiąca w czasie głównej analizy i 17,0 miesięcy w czasie analizy końcowej badania.

Populacja badana składała się z 83% mężczyzn i 17% kobiet ze średnią wieku 70 lat (zakres: od 42 do 90 lat). 31% pacjentów było w wieku 75 lat i starszych. 68% populacji badanej stanowiły osoby rasy białej, 32% osoby rasy azjatyckiej i 0,5% osoby rasy czarnej/afroamerykańskiej. Nadciśnienie płucne było zgłaszane u 3% pacjentów w punkcie początkowym badania. 78% pacjentów otrzymywało stabilne leczenie nintedanibem (46%) lub pirfenidonem (32%), a 22% nie otrzymywało żadnej z tych terapii (15% pacjentów było wcześniej nieleczonych, a 8% wcześniej przerwało leczenie nintedanibem lub pirfenidonem). W punkcie początkowym badania średnia wartość FVC wynosiła 2 843 ml i stanowiła 78% wartości należnej. Pacjenci otrzymujący leczenie podstawowe nintedanibem lub pirfenidonem mieli bardziej zaawansowaną chorobę w punkcie początkowym w porównaniu

z pacjentami nieotrzymującymi leczenia podstawowego, co znalazło odzwierciedlenie w mniejszej średniej % wartości należnej FVC (77% w porównaniu z 82%), mniejszej średniej % wartości należnej DLCO (50% w porównaniu z 55%), dłuższym średnim czasie od pierwszego rozpoznania (3,7 roku w porównaniu z 2,8 roku) i częstszym stosowaniu suplementacji tlenem (23% w porównaniu z 16%).

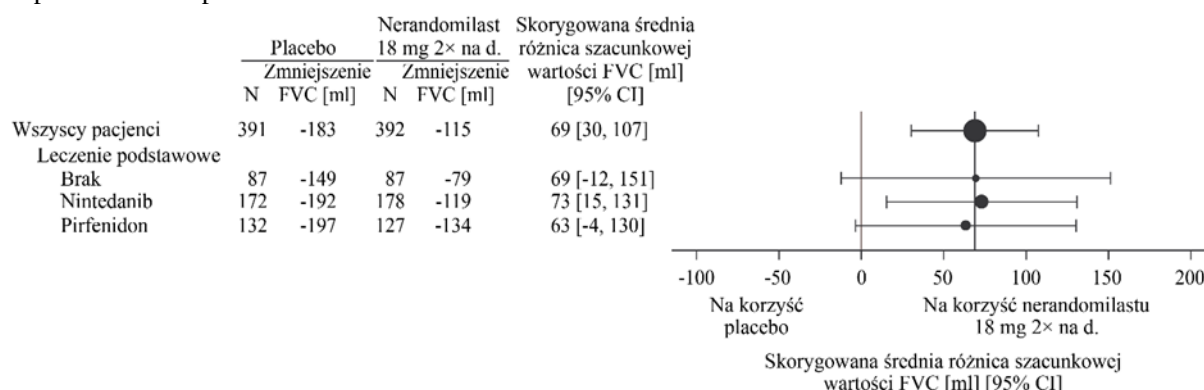
Zmiana FVC od punktu początkowego

Ogółem dla pierwszorzędnego punktu końcowego bezwzględnej zmiany FVC (w ml) od punktu początkowego po 52 tygodniach u pacjentów otrzymujących nerandomilast wykazano statystycznie istotną poprawę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Skorygowane średnie zmniejszenie u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg lub 9 mg dwa razy na dobę wynosiło odpowiednio -115 ml i -139 ml, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano skorygowane średnie zmniejszenie wynoszące -183 ml. Odpowiednia różnica w leczeniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 69 ml (95% CI: 30, 107; wartość p: 0,0005) i 45 ml (95% CI: 6, 83; wartość p: 0,0222).

Zaobserwowano interakcję między lekami u pacjentów otrzymujących pirfenidon w leczeniu podstawowym IPF (patrz punkt 4.5). U tych pacjentów nie zaobserwowano żadnego efektu leczenia podczas przyjmowania nerandomilastu w dawce 9 mg dwa razy na dobę.

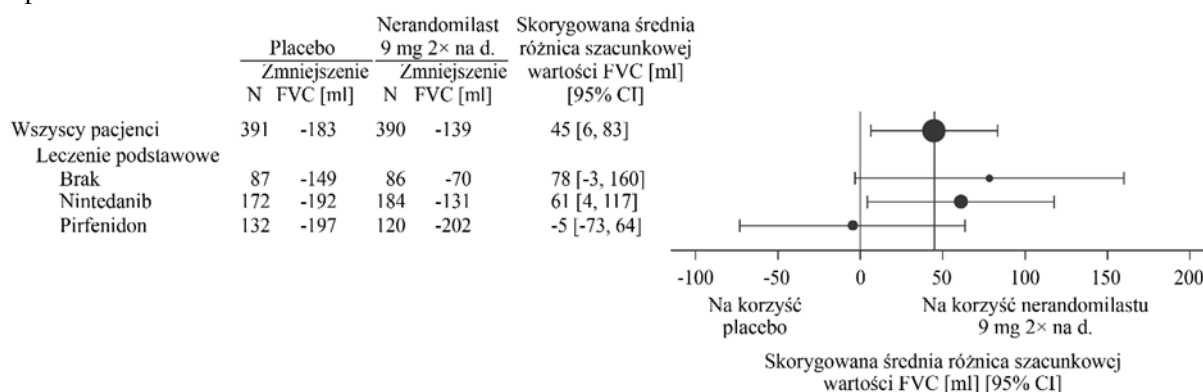
Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego w całej populacji i według leczenia podstawowego IPF dla dawek nerandomilastu 18 mg i 9 mg w porównaniu z dobranym placebo przedstawiono odpowiednio na rysunku 1 i rysunku 2.

Rysunek 1. Bezwzględna zmiana FVC (ml) w stosunku do punktu początkowego po 52 tygodniach w badaniu FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



W przypadku pacjentów, którzy zmarli przed tygodniem 52., przypisano zmianę względem wartości wyjściowej odpowiadającą 10. percentylowi.
2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 2. Bezwzględna zmiana FVC (ml) w stosunku do punktu początkowego po 52 tygodniach w badaniu FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo

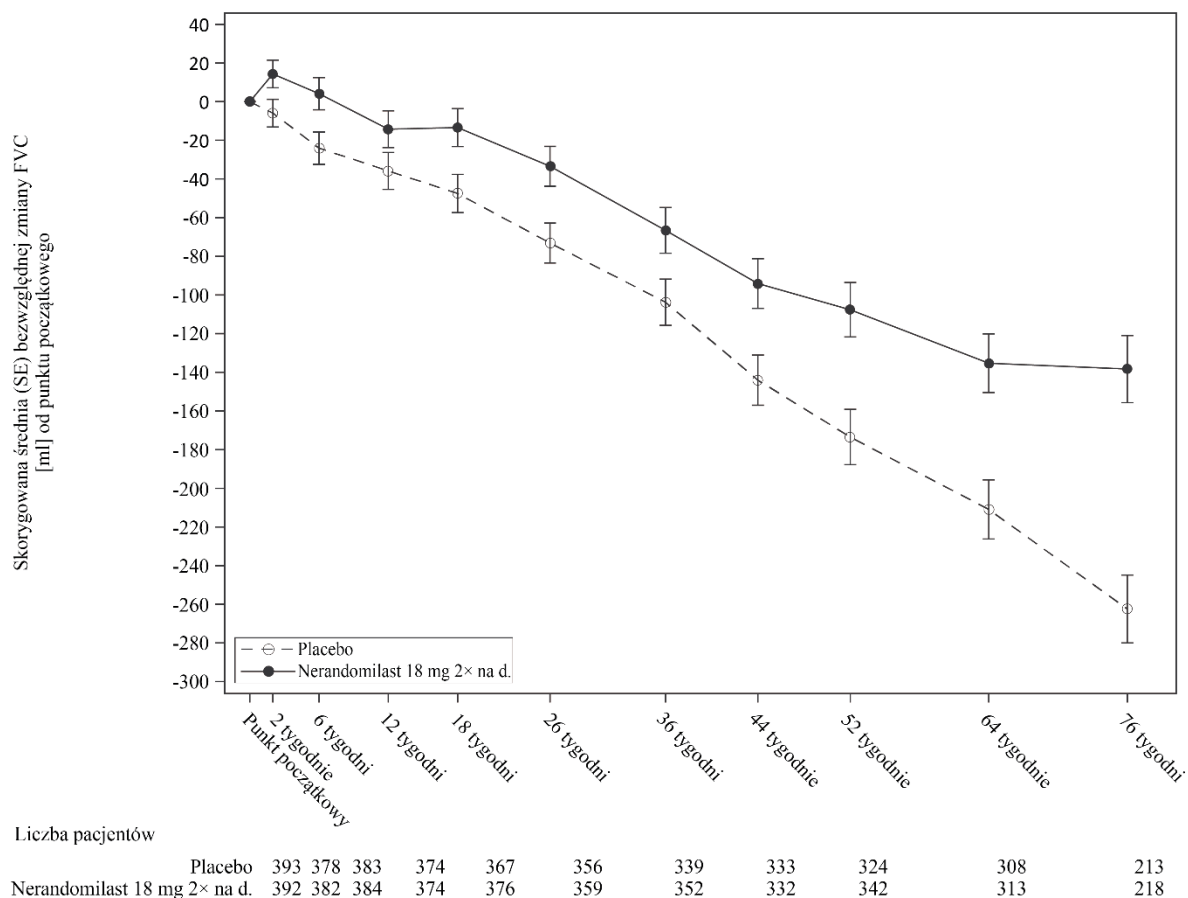


W przypadku pacjentów, którzy zmarli przed tygodniem 52., przypisano zmianę względem wartości wyjściowej odpowiadającą 10. percentylowi.

2× na d. = dwa razy na dobę

Na rysunku 3 przedstawiono zmianę FVC od punktu początkowego w czasie u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dobranym placebo. Po wykreśleniu średniej skorygowanej zmiany FVC od punktu początkowego w czasie krzywe zaczęły się rozdzielać w tygodniu .2 i nadal rozchodziły się aż do tygodnia 52. i później. Ten efekt w czasie był spójnie obserwowany w podgrupach według leczenia podstawowego IPF.

Rysunek. 3. Zmiana FVC (ml) od punktu początkowego w czasie w badaniu FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



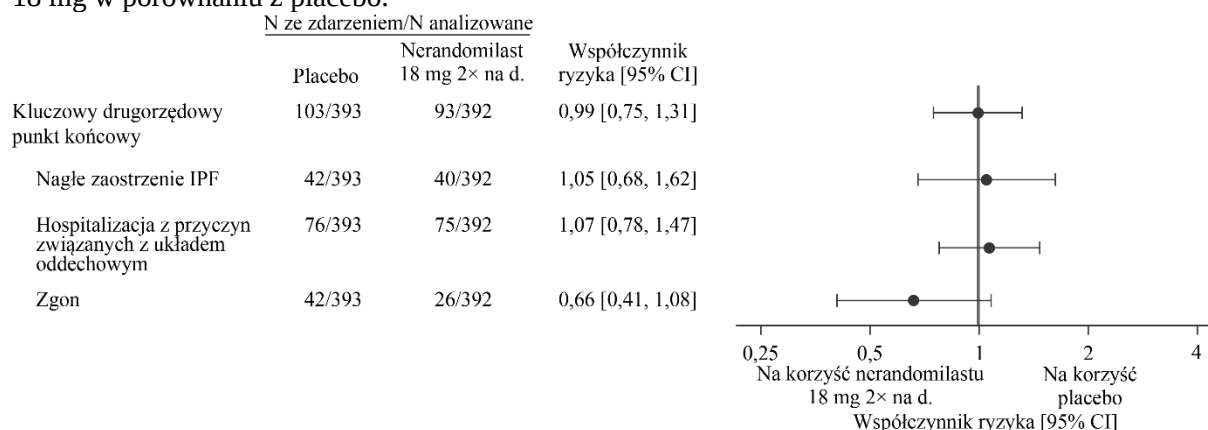
2× na d. = dwa razy na dobę

Czas do pierwszego, nagłego zaostrzenia IPF, pierwszej hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu

Kluczowym, drugorzędowym, złożonym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia nagłego zaostrzenia IPF, hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu w czasie trwania badania. Nagłe zaostrzenie IPF definiowano jako ostre nasilenie lub rozwój duszności trwający zwykle krócej niż 1 miesiąc, tomografię komputerową z nowym, obustronnym zaciemnieniem typu mlecznego szkła i (lub) konsolidacją nałożoną na obraz tła zgodny z IPF oraz pogorszenie, którego nie można w pełni wyjaśnić niewydolnością serca lub przeciążeniem płynami. Nie rozstrzygano ani nagłych zaostrzeń IPF, ani hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym. Ogółem nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w leczeniu w grupach otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg lub 9 mg w porównaniu z placebo w odniesieniu do kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego. W czasie głównej analizy zdarzenia związane z kluczowym drugorzędowym punktem końcowym wystąpiły u 85 pacjentów (22%) w grupie otrzymującej dawkę 18 mg, u 79 pacjentów (20%) w grupie otrzymującej dawkę 9 mg i u 80 pacjentów (20%) w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) dla czasu do pierwszego zdarzenia wynosił 1,17 (95% CI: 0,86; 1,59; $p=0,3102$) dla dawki 18 mg i 1,03 (95% CI: 0,75; 1,41; $p=0,8568$) dla dawki 9 mg.

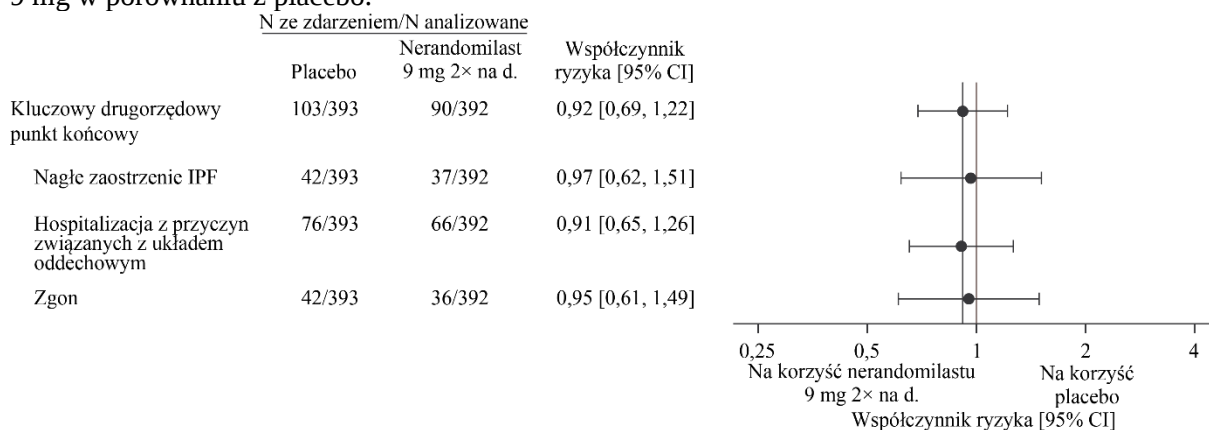
Na rysunku 4 i rysunku 5 przedstawiono wyniki nerandomilastu w dawce 18 mg i 9 mg w porównaniu z placebo w odniesieniu do kluczowego, drugorzędowego punktu końcowego i jego składowych w trakcie trwania badania FIBRONEER-IPF w czasie analizy końcowej badania.

Rysunek 4. Nagłe zaostrzenie IPF, hospitalizacja z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgon w trakcie trwania badania FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 5. Nagłe zaostrenie IPF, hospitalizacja z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgon w trakcie trwania badania FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo.

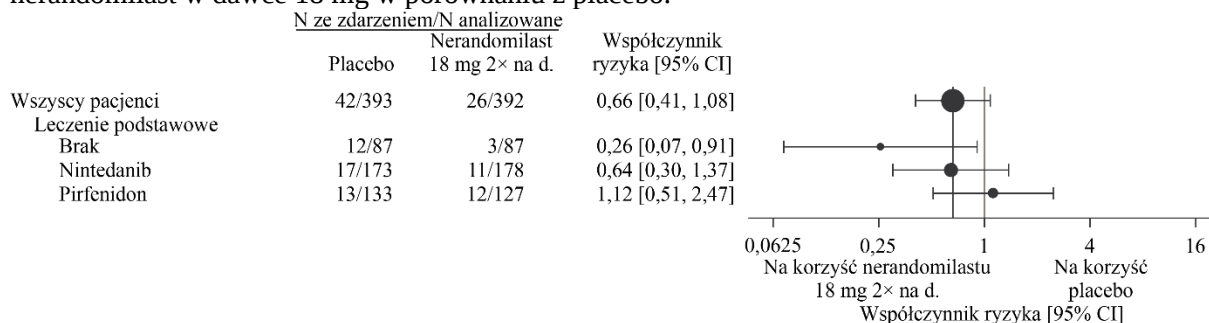


Wyniki przedstawiono dla całej populacji otrzymującej nerandomilast w dawce 9 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dobranym placebo.
2× na d. = dwa razy na dobę

W czasie analizy końcowej badania zgony wystąpiły u 26 pacjentów (7%) w grupie otrzymującej dawkę 18 mg, u 36 pacjentów (9%) w grupie otrzymującej dawkę 9 mg i u 42 pacjentów (11%) w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo współczynnik ryzyka dla czasu do zgonu wynosił 0,66 (95% CI: 0,41; 1,08) dla dawki 18 mg i 0,95 (95% CI: 0,61; 1,49) dla dawki 9 mg.

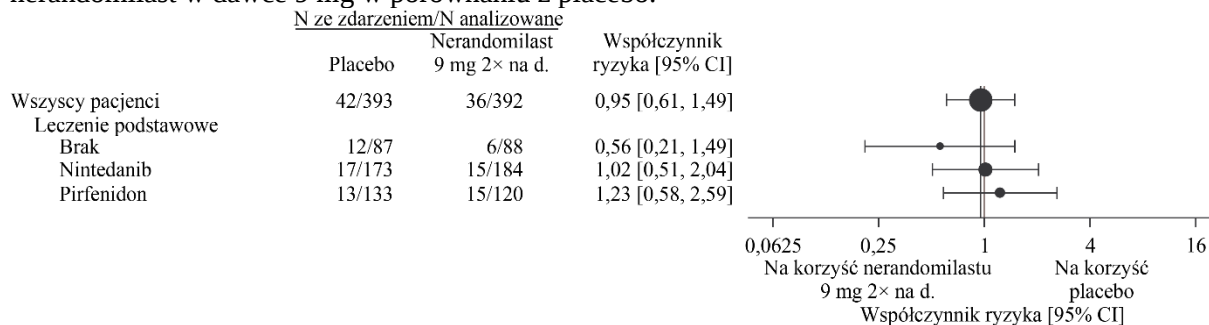
Na rysunku 6 i rysunku 7 przedstawiono analizę czasu do zgonu przez cały okres badania (analiza końcowa badania) w grupach otrzymujących nerandomilast w dawce odpowiednio 18 mg i 9 mg w porównaniu z dobranym placebo dla podgrup według leczenia podstawowego.

Rysunek 6. Czas do zgonu w trakcie trwania badania FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 7. Czas do zgonu w trakcie trwania badania FIBRONEER-IPF u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo.



Wyniki przedstawiono dla całej populacji otrzymującej nerandomilast w dawce 9 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dobranym placebo.
2× na d. = dwa razy na dobę

Postępujące zwłóknienie płuc (PPF)

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu (FIBRONEER-ILD) oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania nerandomilastu u dorosłych pacjentów z PPF. Pacjentów z PPF włączano do badania, jeśli mieli istotne zwłóknienie (ponad 10% cech zwłóknienia) w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography, HRCT) i wykazywali kliniczne objawy progresji (zdefiniowane jako zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) większe lub równe 10%, zmniejszenie FVC większe lub równe 5% i mniejsze niż 10% z pogorszeniem objawów ze strony układu oddechowego lub obrazowania, lub pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego i pogorszenie obrazowania w ciągu 24 miesięcy przed skринingiem). Pacjenci musieli mieć wartość FVC większą lub równą 45% wartości należnej i pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO) większą lub równą 25% wartości należnej skorygowanej o hemoglobinę (Hb). Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu otrzymywali stabilne leczenie podstawowe nintedanibem lub nie otrzymywali takiego leczenia. 1 178 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do otrzymywania nerandomilastu w dawce 9 mg dwa razy na dobę, nerandomilastu w dawce 18 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę przez co najmniej 52 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według obecności lub braku leczenia nintedanibem oraz według obrazu w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) (typowy obraz śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP) lub podobny do UIP w porównaniu z innymi obrazami zwłóknienia) przy użyciu centralnej oceny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była bezwzględna zmiana FVC w ml od punktu początkowego po 52 tygodniach w porównaniu z placebo. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek ze składników złożonego punktu końcowego: pierwszego, nagłego zaostrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), pierwszej hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu w czasie trwania badania. Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 15,4 miesiąca w czasie głównej analizy i 17,2 miesięcy w czasie analizy końcowej badania.

Populacja badana składała się z 56% mężczyzn i 44% kobiet w średnim wieku 66 lat (zakres: od 26 do 88 lat). 20% pacjentów było w wieku 75 lat i starszych. 58% populacji badanej było rasy białej, 39% rasy azjatyckiej i 1% rasy czarnej lub afroamerykańskiej. Nadciśnienie płucne było zgłaszane u 5% pacjentów w punkcie początkowym badania.

44% pacjentów otrzymywało stabilne leczenie nintedanibem, a 56% nie było leczonych nintedanibem (44% pacjentów było wcześniej nieleczonych, a 12% wcześniej przerwało leczenie nintedanibem). W początkowym badaniu HRCT u 71% pacjentów występował obraz zwłóknienia UIP lub podobny do UIP, a u 29% pacjentów występował inny obraz zwłóknienia. Podstawowymi rozpoznaniem klinicznymi ILD były: autoimmunologiczne ILD (28%), zapalenie płuc z nadwrażliwości (20%), niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (20%), idiopatyczne nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (19%) i inne ILD (14%). W punkcie początkowym badania średnia wartość FVC wynosiła 2 353 ml i stanowiła 70% wartości należnej. Pacjenci otrzymujący leczenie podstawowe nintedanibem mieli bardziej zaawansowaną chorobę w punkcie początkowym badania w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi leczenia podstawowego, co znalazło odzwierciedlenie w nieznacznie mniejszej średniej % wartości należnej FVC (69% w porównaniu z 71%), mniejszej średniej % wartości należnej DLCO (45% w porównaniu z 52%), nieznacznie dłuższym średnim czasem od pierwszego rozpoznania ILD (4,4 roku w porównaniu z 4,0 lata) i częstszym stosowaniu suplementacji tlenem (38% w porównaniu z 19%).

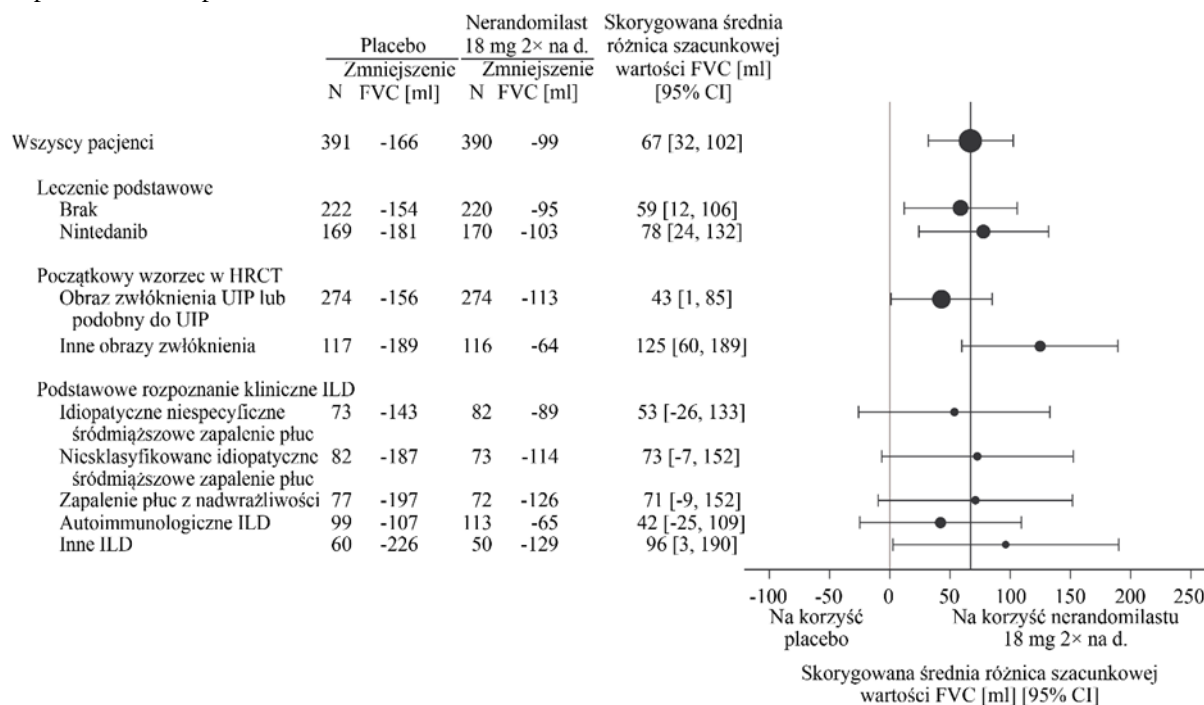
Zmiana FVC od punktu początkowego

Ogółem dla pierwszorzędowego punktu końcowego bezwzględnej zmiany FVC (w ml) od punktu początkowego po 52 tygodniach u pacjentów otrzymujących nerandomilast wykazano statystycznie istotną poprawę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Skorygowane średnie zmniejszenie u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg lub 9 mg dwa razy na dobę wynosiło odpowiednio -99 ml i -85 ml, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano skorygowane średnie zmniejszenie wynoszące -166 ml. Odpowiednia różnica w leczeniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 67 ml (95% CI: 32, 102; wartość p: 0,0002) i 81 ml (95% CI: 46, 116; wartość p: <0,0001).

Pierwszorzędowa analiza była spójna we wstępnie zdefiniowanych podgrupach według obecności lub braku leczenia podstawowego nintedanibem, obrazu HRCT i podstawowych rozpoznań klinicznych ILD. Patrz rysunek 8 i rysunek 9.

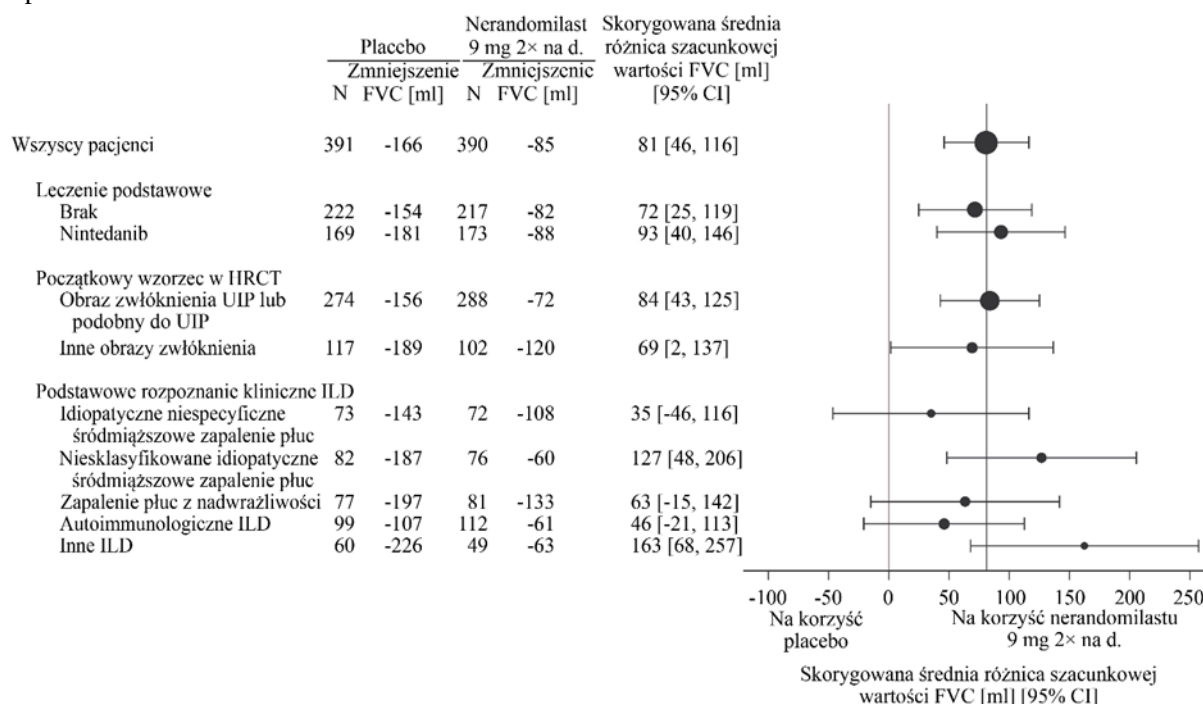
Rysunek 8. Bezwzględna zmiana FVC (ml) w stosunku do punktu początkowego po 52 tygodniach w badaniu FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



W przypadku pacjentów, którzy zmarli przed tygodniem 52., przypisano zmianę względem wartości wyjściowej odpowiadającą 10. percentylowi.

2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 9. Bezwzględna zmiana FVC (ml) w stosunku do punktu początkowego po 52 tygodniach w badaniu FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo.

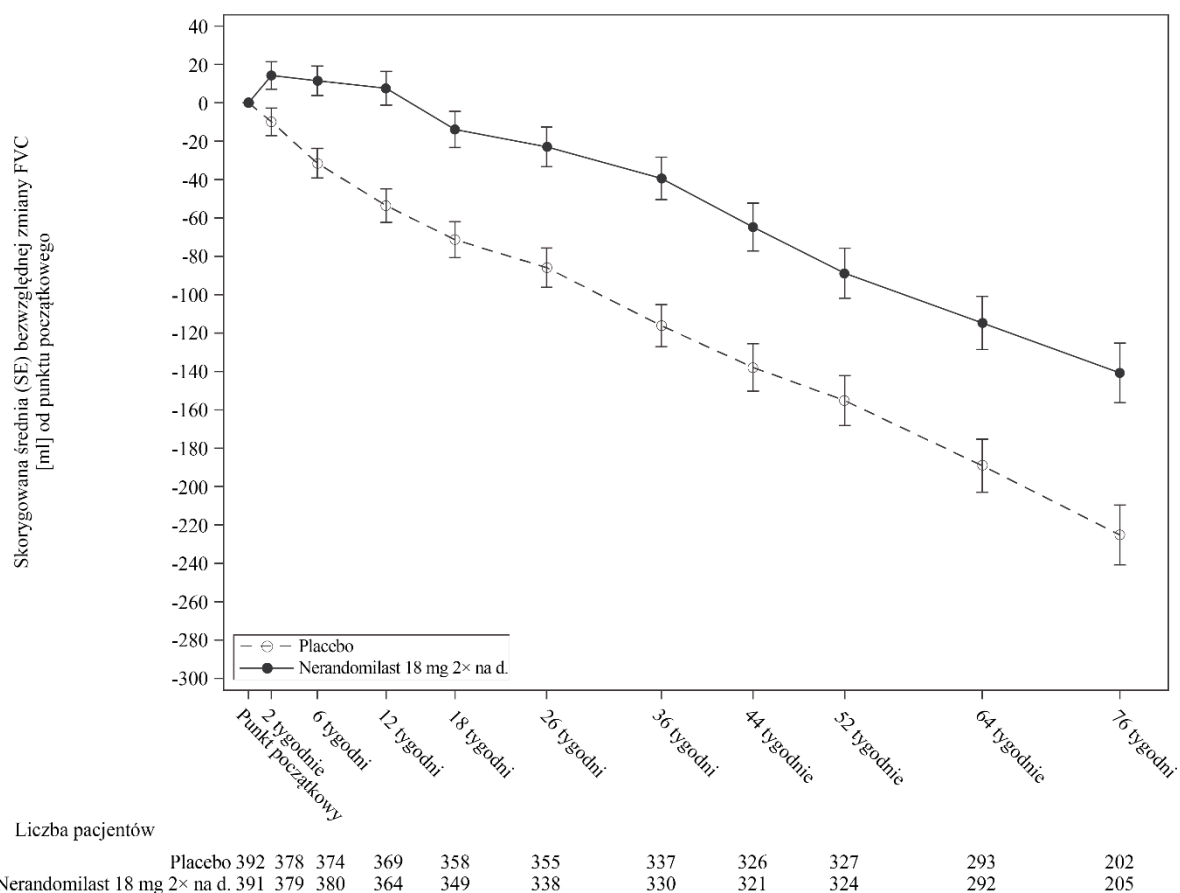


W przypadku pacjentów, którzy zmarli przed tygodniem 52., przypisano zmianę względem wartości wyjściowej odpowiadającą 10. percentylowi.

2× na d. = dwa razy na dobę

Na rysunku 10 przedstawiono zmianę FVC od punktu początkowego w czasie u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dobranym placebo. Po wykreśleniu średniej skorygowanej zmiany FVC od punktu początkowego w czasie krzywe zaczęły się rozdzielać w tygodniu 2. i rozdzielenie utrzymywało się do tygodnia 52. i później. Ten efekt w czasie był spójnie obserwowany niezależnie od leczenia podstawowego nintedanibem.

Rysunek 10. Zmiana FVC (ml) w stosunku do punktu początkowego w czasie w badaniu FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



2x na d. = dwa razy na dobę

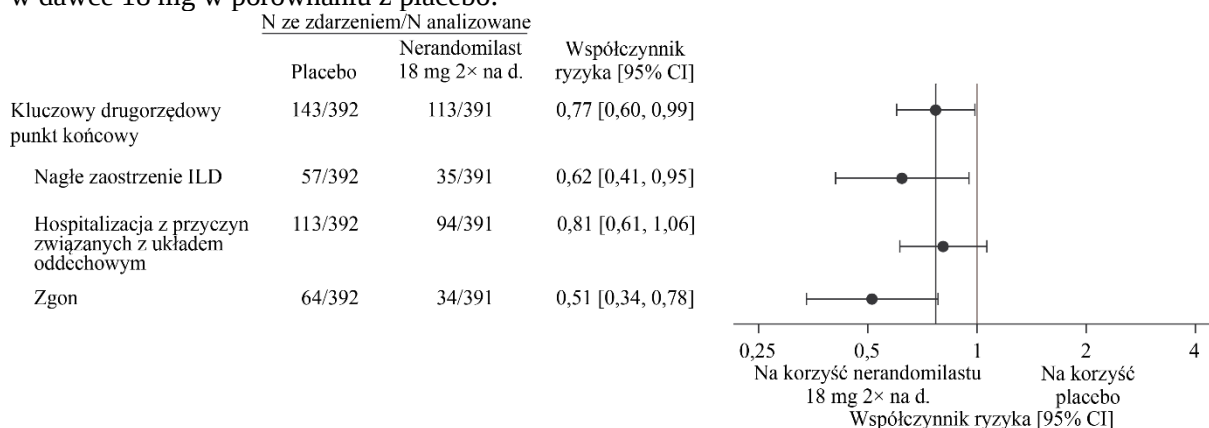
Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia ILD, pierwszej hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu

Kluczowym drugorzędowym, złożonym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia nagłego zaostrzenia ILD, hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgonu w czasie trwania badania. Nagłe zaostrzenie ILD definiowano jako ostre nasilenie lub rozwój duszności trwający zwykle krócej niż 1 miesiąc, tomografię komputerową z nowym obustronnym zaciemnieniem typu mlecznego szkła i (lub) konsolidacją nałożoną na obraz tła zgodny z włóknieżącą ILD oraz pogorszenie, którego nie można w pełni wyjaśnić niewydolnością serca lub przeciążeniem płynami. Nie rozstrzygano ani nagłych zaostrzeń ILD, ani hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym.

Ryzyko dla kluczowego, drugorzędowego punktu końcowego było liczbowo mniejsze dla obu grup dawkowania nerandomilastu w porównaniu z placebo. W czasie głównej analizy zdarzenia związane z kluczowym drugorzędowym punktem końcowym wystąpiły u 95 pacjentów (24%) w grupie otrzymującej dawkę 18 mg, u 110 pacjentów (28%) w grupie otrzymującej dawkę 9 mg i u 122 pacjentów (31%) w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił 0,77 (95% CI: 0,59; 1,01; wartość p: 0,0602) dla dawki 18 mg i 0,88 (95% CI: 0,68; 1,14; wartość p: 0,3398) dla dawki 9 mg.

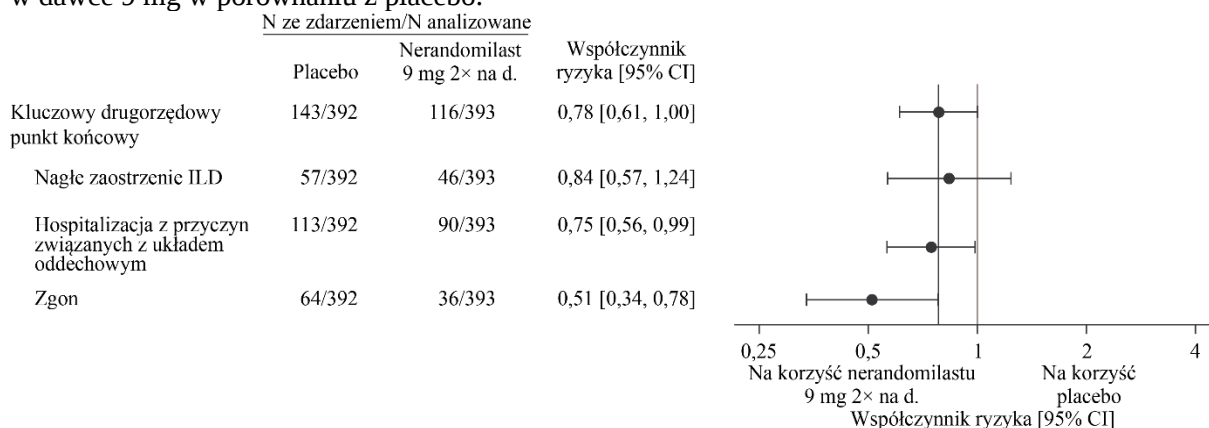
Na rysunku 11 i rysunku 12 przedstawiono wyniki nerandomilastu w dawkach 18 mg i 9 mg w porównaniu z placebo w odniesieniu do kluczowego, drugorzędowego punktu końcowego i jego składowych w trakcie trwania badania FIBRONEER-ILD w analizie końcowej badania.

Rysunek 11. Nagłe zaostrzenie ILD, hospitalizacja z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgon w trakcie trwania badania FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 12. Nagłe zaostrzenie ILD, hospitalizacja z przyczyn związanych z układem oddechowym lub zgon w trakcie trwania badania FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo.



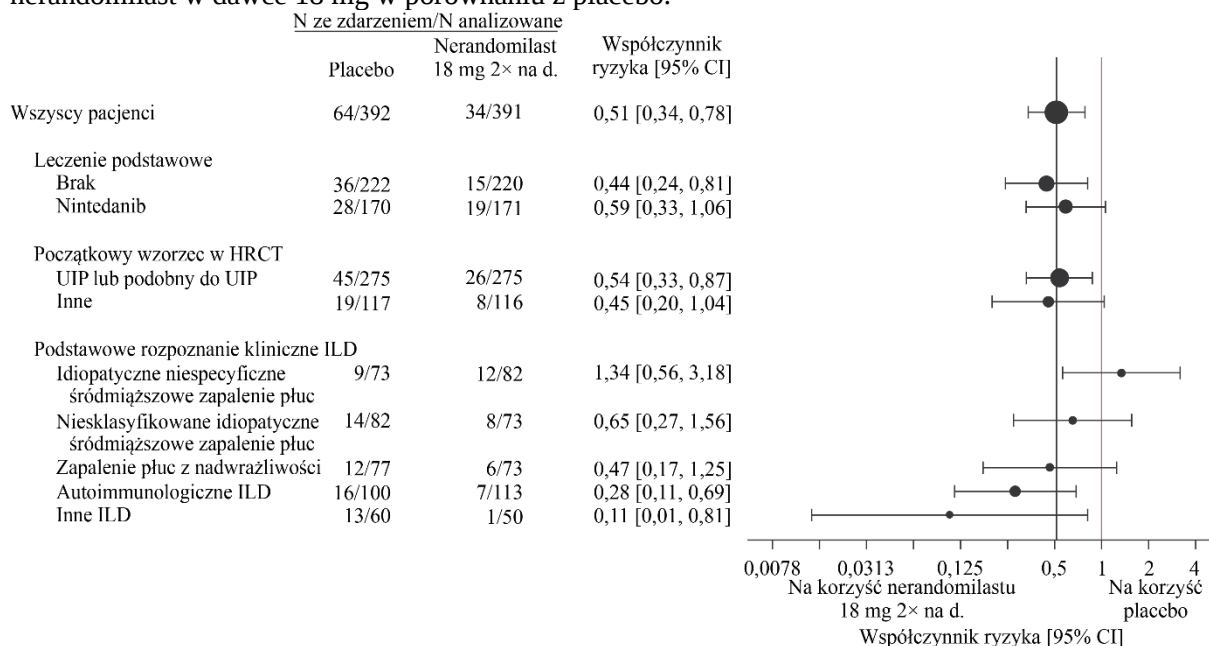
2× na d. = dwa razy na dobę

Wyniki kluczowego, drugorzędowego punktu końcowego były zasadniczo spójne, niezależnie od podstawowego leczenia nintedanibem lub obrazu HRCT.

W czasie analizy końcowej badania zgony wystąpiły u 34 pacjentów (9%) w grupie otrzymującej dawkę 18 mg, u 36 pacjentów (9%) w grupie otrzymującej dawkę 9 mg i u 64 pacjentów (16%) w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo współczynnik ryzyka dla czasu do zgonu wynosił 0,51 (95% CI: 0,34; 0,78) dla dawki 18 mg i 0,51 (95% CI: 0,34; 0,78) dla dawki 9 mg.

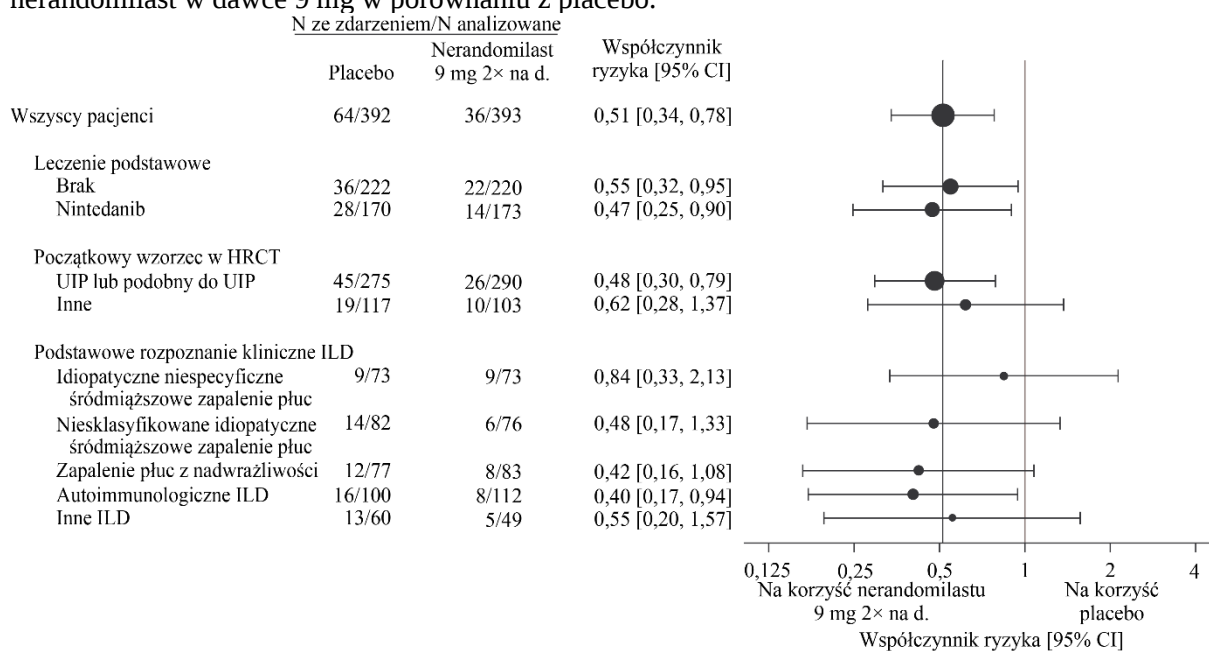
Na rysunku 13 i rysunku 14 przedstawiono analizę czasu do zgonu przez cały okres badania (analiza końcowa badania) w grupach otrzymujących nerandomilast w dawce odpowiednio 18 mg i 9 mg w porównaniu z dobranym placebo dla podgrup według leczenia podstawowego i obrazu HRCT, jak również według podstawowego rozpoznania klinicznego ILD.

Rysunek 13. Czas do zgonu w trakcie trwania badania FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 18 mg w porównaniu z placebo.



2× na d. = dwa razy na dobę

Rysunek 14. Czas do zgonu w trakcie trwania badania FIBRONEER-ILD u pacjentów otrzymujących nerandomilast w dawce 9 mg w porównaniu z placebo.



2× na d. = dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jascayd w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przebiegającej z włóknieniem śródmiąższowej chorobie płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę nerandomilastu scharakteryzowano u zdrowych ochotników, pacjentów z IPF i pacjentów z PPF. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce nerandomilastu między tymi populacjami.

Wchłanianie

Nerandomilast osiągał maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po medianie czasu (T_{max}) 1,00-1,25 godziny (zakres 0,5-4 godzin) po podaniu doustnym dawek 9 mg i 18 mg. Bezwzględna biodostępność nerandomilastu po podaniu doustnym wynosiła 73% (90% CI: 67-79%).

Podanie nerandomilastu w dawce 18 mg z wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym posiłkiem nie zmieniło ekspozycji na nerandomilast w stopniu istotnym klinicznie (AUC zwiększyło się o około 15%, a C_{max} zmniejszyło się o około 14%).

Dystrybucja

Po jednorazowym, dożylnym podaniu nerandomilastu średnia geometryczna objętość dystrybucji V_{ss} wynosiła około 94 l (gCV 32,0%). *In vitro* nerandomilast był substratem białka transportującego P-gp, ale nie BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT2.

Wiązanie *in vitro* nerandomilastu z białkami osocza ludzkiego wynosiło 77% bez zależności od stężenia.

U zdrowych ochotników nerandomilast był preferencyjnie dystrybuowany w osoczu ze stosunkiem stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynoszącym 0,6-0,8.

Metabolizm

Nerandomilast jest metabolizowany głównie poprzez utlenianie przez CYP3A i glukuronidację przez wiele enzymów urydino-5'-difosfo-glukuronozylotransferazy.

Po jednorazowym podaniu doustnym nerandomilast był głównym składnikiem we krwi krążącej, stanowiącym około 50% radioaktywności we krwi krążącej.

Po wielokrotnym podaniu doustnym nerandomilastu w dawce 12 mg dwa razy na dobę jedynym, głównym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu w stanie stacjonarnym był di-oksydacyjny metabolit BI 764333/M480(4). Ten farmakologicznie nieaktywny metabolit stanowił 12% całkowitej ilości substancji obecnej w osoczu w stanie stacjonarnym, składającej się zarówno ze związku macierzystego, jak i wszystkich jego metabolitów.

Nerandomilast ma chiralny atom siarki, a produkt leczniczy Jascayd zawiera głównie chiralnie czysty nerandomilast (enancjomer R). Po podaniu doustnym nerandomilastu dochodzi do inwersji chiralnej z enancjomeru R do enancjomeru S poprzez metabolizm. Enancjomer S zidentyfikowano jako metabolit nerandomilastu o niewielkim udziale (3% całkowitej radioaktywności we krwi krążącej) i jest on farmakologicznie nieaktywny. Aktywny farmakologicznie enancjomer R pozostał dominującym enancjomerem we krwi krążącej.

Eliminacja

Po wielokrotnym podaniu doustnym nerandomilastu w dawce 18 mg dwa razy na dobę końcowy okres półtrwania wynosił około 10 do 17 godzin, a średni geometryczny, pozorny klirens osoczowy w stanie stacjonarnym wynosił 274 ml/min przy zmienności międzypodmiotowej (gCV%) wynoszącej 23,6%. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 18 mg radioznakowanego nerandomilastu około 95% dawki zostało odzyskane w ciągu 9 dni po podaniu, przy czym 58% odzyskano w kale (13% w postaci niezmiennionej) i 36% odzyskano w moczu (12% w postaci niezmiennionej).

Liniowość lub nieliniowość

Nerandomilast wykazywał farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po doustnym podaniu zarówno dawek pojedynczych (od 0,06 do 48 mg), jak i wielokrotnych (od 1 do 18 mg dwa razy na dobę).

Po doustnym podaniu nerandomilastu w dawce 18 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 4 dni ze współczynnikiem kumulacji do 1,38 na podstawie AUC i C_{max} .

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek, płeć, pochodzenie etniczne, zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce nerandomilastu w zależności od wieku (18-90 lat), płci, pochodzenia etnicznego (pochodzenie iberyjskie/latynoamerykańskie lub inne niż iberyjskie/latynoamerykańskie), łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek ($eGFR \geq 15$ i < 90 ml/min na podstawie wzoru CKD-EPI) lub łagodnych (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanych (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeń czynności wątroby. Nie badano osób ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Rasa

U pacjentów rasy azjatyckiej minimalne stężenie nerandomilastu jest nawet o 47% większe niż u pacjentów rasy białej. Nie oczekuje się, aby efekt ten miał znaczenie kliniczne.

Masa ciała

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała większą ekspozycję na nerandomilast u pacjentów z mniejszą masą ciała i mniejszą ekspozycję u pacjentów z większą masą ciała. Nie oczekuje się, aby wpływ masy ciała na stężenie nerandomilastu w osoczu miał znaczenie kliniczne.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zwiększenie stężenia nerandomilastu w stanie stacjonarnym wiązało się z lepszą skutecznością u pacjentów z IPF i PPF, na co wskazuje mniejsze zmniejszenie bezwzględnej natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) od punktu początkowego w ciągu 52 tygodni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia ogólna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie ma dowodów na działanie fototoksyczne.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach, świnkach miniaturowych i małpach. U szczurów i świnek miniaturowych zaobserwowano przede wszystkim waskulopatię (stan zapalny, krwotok i martwicę naczyń krwionośnych). U małp, którym podawano dawkę do 30 mg/kg mc./dobę (10-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) (patrz punkt 4.2)), nie zaobserwowano niepożądanego działania na naczynia krwionośne. Niepożądane działania na naczynia krwionośne zaobserwowano u szczurów i świnek miniaturowych dotyczyły różnych tkanek (tzn. krezki i układu pokarmowego u szczurów, serca i płuc u świnek miniaturowych). W badaniach długoterminowych nie zaobserwowano niepożądanych zmian naczyniowych u szczurów przy dawce 2 mg/kg mc./dobę, a zmiany naczyniowe zaobserwowano u jednej świnki miniaturowej przy dawce 3 mg/kg mc./dobę (obie te dawki odpowiadają ekspozycji u ludzi, na podstawie AUC przy MRHD). Margines ekspozycji u małp, uważanych za gatunek najbardziej zbliżony do ludzi, sugeruje, że naczelnie są mniej wrażliwe na działanie na naczynia krwionośne niż inne gatunki.

W badaniach toksykologicznych na małpach przy ekspozycji większej niż 10-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD obserwowano wymioty i zmiany w sercu (ogniskowe zwyrodnienie lub martwica, którym nie towarzyszyły zmiany naczyniowe).

Toksykologia reprodukcyjna i rozwojowa

Płodność i wczesny rozwój zarodka

W badaniu płodności u samców szczurów podawanie nerandomilastu w dawce 6 mg/kg/dobę (około 4-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD) nie wykazało wpływu na krycie, płodność ani wskaźniki nasienia.

U samic szczurów zaobserwowano zmniejszone wskaźniki krycia i płodności przy największej badanej dawce 9 mg/kg/dobę (około 9-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD) i były one związane z ogólną toksycznością. Nie zaobserwowano takich skutków przy dawce, po której nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. no observed adverse effects level, NOAEL), wynoszącej 6 mg/kg/dobę (około 4-krotność ekspozycji u ludzi przy MRHD). W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka oraz rozwoju zarodka i płodu zaobserwowano wzrost wczesnych resorpcji u szczurów przy dawkach ≥ 6 mg/kg/dobę. Nie zaobserwowano takich skutków przy dawce NOAEL wynoszącej 3 mg/kg/dobę (około 3-krotność ekspozycji u ludzi przy MRHD).

Dojrzałe płciowo samice małp, którym podawano nerandomilast przez 39 tygodni, wykazywały sporadyczne wydłużenie cyklu miesięczkowego przy dawkach 10 mg/kg mc./dobę i 30 mg/kg mc./dobę (około 3- lub 10-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD). Cykle miesięczkowe u małp nie były zaburzone przy dawce 3 mg/kg mc./dobę (odpowiednik ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD). U szczurów nie zaobserwowano zmian w cyklach rujowych.

Rozwój zarodka i płodu

Po podaniu znakowanego radioaktywnie nerandomilastu ciężarnym samicom szczurów wykryto radioaktywność w łożysku, we krwi i tkankach zarodka i płodu, co sugeruje przenikanie przez barierę łożyskową.

Badania dotyczące rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików prowadzone aż do największych badanych dawek 9 mg/kg/dobę i 15 mg/kg/dobę, co odpowiada odpowiednio 7- i 4-krotności ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD, nie wykazały działania teratogennego, zmian w układzie kostnym ani toksycznego wpływu na płód. Śmiertelność zarodków i płodów z powodu utraty ciąży po zagnieżdżeniu zarodka związanej ze wzrostem wczesnych resorpcji obserwowano u szczurów przy dawce 6 mg/kg/dobę (5-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD), podawanej od 6. do 17. dnia ciąży. Nie zaobserwowano śmiertelności zarodków i płodów u szczurów i królików przy dawce NOAEL wynoszącej 3 mg/kg/dobę i 15 mg/kg/dobę (odpowiednio około 3- i 4-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD).

Rozwój przed- i pourodzeniowy

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów, mającym na celu ustalenie zakresu dawek, dawka podawana matce wynosząca 6 mg/kg/dobę (około 5- do 6-krotność ekspozycji u ludzi przy MRHD) od 6. dnia ciąży do 6. dnia laktacji powodowała zmniejszenie masy potomstwa.

W kluczowym badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego nerandomilast podawany ciężarnym samicom szczurów od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji aż do największej badanej dawki 3 mg/kg/dobę (około 2-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy MRHD), nie wywierał niepożądanego wpływu na opiekę nad potomstwem ani toksyczność u matek, jak również na rozwój, zachowanie ani zdolności rozrodcze pokolenia F1 (potomstwa). W tym badaniu nerandomilast był obecny w osoczu potomstwa szczurów w okresie laktacji.

W badaniu wydzielania mleka u szczurów w okresie laktacji, którym podawano jednorazową dawkę znakowanego radioaktywnie nerandomilastu drogą doustną, zaobserwowano podobne stężenia całkowitej radioaktywności w mleku i osoczu samic w okresie laktacji, przy czym maksymalne stężenie radioaktywności zaobserwowano po 1 godzinie od podania dawki, które znacznie zmniejszyło

się po 24 godzinach od podania dawki. Stężenie całkowitej radioaktywności w mleku zwierzęcym niekoniecznie pozwala przewidzieć stężenie substancji czynnej w mleku ludzkim.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane 9 mg

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Hypromeloza 2910
Talk
Mannitol
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletki powlekane 18 mg

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Hypromeloza 2910
Talk
Mannitol
Makrogol 8000
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister perforowany PVC/Aluminium podzielny na dawki pojedyncze.
Opakowania po 10 × 1, 30 × 1 lub 60 × 1 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.
Opakowania po 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania [i przygotowania produktu leczniczego do stosowania]

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jascayd 9 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jascayd 9 mg tabletki powlekane
nerandomilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 9 mg nerandomilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
10 × 1 tabletki powlekane
30 × 1 tabletki powlekane
60 × 1 tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2040/001 10 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/002 30 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/003 60 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/004 60 tabletek powlekanych
EU/1/26/2040/005 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jascayd 9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jascayd 9 mg tabletki
nerandomilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jascayd 9 mg tabletki powlekane
nerandomilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 9 mg nerandomilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2040/004 60 tabletek powlekanych
EU/1/26/2040/005 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jascayd 18 mg tabletki powlekane
nerandomilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 18 mg nerandomilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
10 × 1 tabletka powlekana
30 × 1 tabletka powlekana
60 × 1 tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2040/006 10 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/007 30 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/008 60 × 1 tabletka powlekana
EU/1/26/2040/009 60 tabletek powlekanych
EU/1/26/2040/010 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jascayd 18 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jascayd 18 mg tabletki
nerandomilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jascayd 18 mg tabletki powlekane
nerandomilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 18 mg nerandomilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2040/009 60 tabletek powlekanych
EU/1/26/2040/010 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Jascayd 9 mg tabletki powlekane Jascayd 18 mg tabletki powlekane nerandomilast

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jascayd i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jascayd
3. Jak przyjmować lek Jascayd
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jascayd
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jascayd i w jakim celu się go stosuje

Lek Jascayd zawiera substancję czynną nerandomilast.

Jest to lek zwany inhibitorem fosfodiesterazy 4B, który pomaga regulować aktywność układu immunologicznego i zmniejszać bliznowacenie tkanek.

Jascayd stosuje się:

- w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych,
- w leczeniu postępującego włóknienia płuc (ang. progressive pulmonary fibrosis, PPF) u osób dorosłych.

IPF i PPF są chorobami płuc, w których tkanka w płucach z czasem staje się pogrubiona, sztywna i zbliżowaciała. Bliznowacenie utrudnia przenikanie tlenu z płuc do krwiobiegu, co utrudnia głębokie oddychanie. Lek Jascayd pomaga zmniejszyć dalsze bliznowacenie i sztywnienie płuc, ułatwiając w ten sposób oddychanie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jascayd

Kiedy nie przyjmować leku Jascayd

- jeśli pacjent ma uczulenie na nerandomilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jascayd należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent przyjmuje nintedanib lub pirfenidon, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych,
- jeśli pacjent ma problemy żołądkowe lub jelitowe,
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości problemy żołądkowe lub jelitowe podczas przyjmowania nintedanibu lub pirfenidonu,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia zdrowia psychicznego.

Podczas przyjmowania leku Jascayd należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, nudności lub utrata apetytu,
- jeśli u pacjenta występuje niezamierzona utrata masy ciała.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom ani młodzieży, ponieważ nie wiadomo, czy jest on bezpieczny i skuteczny w tej populacji.

Lek Jascayd a inne leki

Lek Jascayd może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku Jascayd.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent przyjmuje pirfenidon (inny lek stosowany w leczeniu IPF), ponieważ może on osłabiać działanie leku Jascayd.

Ponadto należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ mogą one osłabiać działanie leku Jascayd:

- karbamazepina: lek stosowany w leczeniu padaczki i niektórych nerwobólów,
- dziurawiec zwyczajny: lek ziołowy stosowany w łagodzeniu łagodnej depresji, objawów menopauzy i niektórych stanów związanych z nastrojem, takich jak lęk,
- ryfampicyna: antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń bakteryjnych,
- fenytoina: lek stosowany w leczeniu padaczki,
- bozentan: lek stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- metamizol: lek stosowany w łagodzeniu bólu i obniżaniu gorączki.

Należy również powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z leków wymienionych poniżej. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Jascayd, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, ponieważ mogą one zwiększać stężenie leku Jascayd we krwi:

- klarytromycyna: antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- itrakonazol: lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- rytonawir: lek stosowany w leczeniu zakażeń COVID-19 i HIV.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ten lek może spowodować utratę ciąży (poronienie). Podczas leczenia lekiem Jascayd należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym

lekiem, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjentka i lekarz zdecydują, czy korzyść z przyjmowania leku jest większa niż ryzyko dla dziecka.

Nie wiadomo czy ten lek przenika do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Jascayd.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie oczekuje się, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Lek Jascayd zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Jascayd zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Jascayd

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Jascayd należy przyjmować i kiedy.

Zalecana dawka to 1 tabletka leku Jascayd 18 mg dwa razy na dobę. Tabletki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Jascayd do 9 mg dwa razy na dobę w zależności od:

- tolerancji leku Jascayd przez pacjenta,
- wszelkich innych leków przyjmowanych przez pacjenta.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie może połykać tabletek Jascayd w całości:

- Napełnić szklankę około 100 ml niegazowanej wody o temperaturze pokojowej. Nie używać żadnych innych płynów.
- Wrzucić tabletkę do wody bez rogniatania.
- Regularnie mieszać przez około 15 do 20 minut, aż tabletkę rozpadnie się na bardzo małe kawałki (tabletkę nie rozpuści się całkowicie).
- Wypić mieszaninę leku Jascayd i wody w ciągu 2 godzin od wymieszania.
- Jeśli pacjent nie wypije mieszanki od razu, należy ją ponownie wymieszać przed wypiciem.
- Napełnić szklankę kolejnymi 100 ml wody i wypić. Zapewni to przyjęcie przez pacjenta pełnej dawki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jascayd

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Jascayd

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. **Nie** przyjmować pominiętej dawki. **Nie** przyjmować więcej niż 2 tabletki leku Jascayd 18 mg w ciągu 1 doby.

Przerwanie przyjmowania leku Jascayd

Należy kontynuować przyjmowanie leku Jascayd, dopóki lekarz nie zaleci przerwania leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Jascayd bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka.

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie apetytu,
- nudności,
- ból pleców,
- zmniejszenie masy ciała.

Postępujące włóknienie płuc (PPF)

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka.

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie apetytu,
- nudności,
- ból pleców,
- zmniejszenie masy ciała.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jascayd

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub etykiecie butelki po: EXP oraz na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jascayd

Jascayd 9 mg tabletki

- Substancją czynną leku jest nerandomilast. Każda tabletka zawiera 9 mg nerandomilastu.
- Pozostałe składniki to:
 - laktoza jednowodna,
 - celuloza mikrokrystaliczna,
 - hydroksypropyloceluloza,
 - kroscarmeloza sodowa,
 - magnezu stearynian,
 - hypromeloza 2910,
 - talk,
 - mannitol,
 - makrogol 8000,
 - żelaza tlenek żółty (E172).

Jascayd 18 mg tabletki

- Substancją czynną leku jest nerandomilast. Każda tabletka zawiera 18 mg nerandomilastu.
- Pozostałe składniki to:
 - laktoza jednowodna,
 - celuloza mikrokrystaliczna,
 - hydroksypropyloceluloza,
 - kroscarmeloza sodowa,
 - magnezu stearynian,
 - hypromeloza 2910,
 - talk,
 - mannitol,
 - makrogol 8000,
 - żelaza tlenek czerwony (E172),
 - żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Jascayd i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Jascayd 9 mg są jasnożółte, owalne i obustronnie wypukłe. Mają napis „F9” z jednej strony i logo Boehringer Ingelheim z drugiej strony. Tabletki mają 9,5 mm długości i 4,6 mm szerokości.

Tabletki powlekane Jascayd 18 mg są jasnoczerwone, owalne i obustronnie wypukłe. Mają napis „F18” z jednej strony i logo Boehringer Ingelheim z drugiej strony. Tabletki mają 12 mm długości i 5,9 mm szerokości.

Tabletki Jascayd są dostępne w następujących opakowaniach:

- blister perforowany PVC/Aluminium podzielny na dawki pojedyncze.
Opakowania po 10 × 1, 30 × 1 lub 60 × 1 tabletek powlekanych.
- butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.
Opakowania po 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.