

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película
Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 9 mg de nerandomilast.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 81,1 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 18 mg de nerandomilast.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 162,2 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo claro, oval, biconvexo, com a gravação “F9” num dos lados e o logótipo da Boehringer Ingelheim no outro (comprimento do comprimido: 9,5 mm, largura do comprimido: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película vermelho claro, oval, biconvexo, com a gravação “F18” num dos lados e o logótipo da Boehringer Ingelheim no outro (comprimento do comprimido: 12 mm, largura do comprimido: 5,9 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Jascayd é indicado para o tratamento de doentes adultos com fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Jascayd é indicado para o tratamento de doentes adultos com fibrose pulmonar progressiva (FPP).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de doenças para as quais Jascayd está aprovado.

Posologia

A dose recomendada é de 18 mg duas vezes ao dia, administrada com um intervalo de aproximadamente 12 horas.

Com base na tolerabilidade individual do doente aos efeitos indesejáveis de diarreia ou peso diminuído (ver secção 4.4 e secção 4.8), e com base no benefício previsto do tratamento com nerandomilast (ver secção 5.1), a dose pode ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (exceto em doentes que utilizem concomitantemente pirfenidona ou indutores potentes ou moderados do citocromo P450 3A (CYP3A); ver secção 4.5). Assim que a reação adversa estiver resolvida ou devidamente controlada, o tratamento pode ser retomado na dose recomendada de 18 mg duas vezes ao dia.

Utilização concomitante com inibidores potentes do CYP3A

Se utilizado concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A, a dose deve ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.5).

Utilização concomitante com indutores potentes ou moderados do CYP3A

Se utilizado concomitantemente com indutores potentes ou moderados do CYP3A, a dose recomendada é de 18 mg duas vezes ao dia e não deve ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.5).

Utilização concomitante com pirfenidona

A utilização concomitante com pirfenidona diminuiu a exposição ao nerandomilast em aproximadamente 50% (ver secção 4.5). Em doentes que utilizam pirfenidona, a dose recomendada é de 18 mg duas vezes ao dia, não devendo ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte deve ser tomada à hora prevista. O doente não deve tomar uma dose adicional. A dose máxima recomendada de 18 mg duas vezes ao dia não deve ser excedida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajustar a dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (TFGe ≥ 15 e < 90 ml/min, com base na fórmula CKD-EPI) (ver secção 5.2).

O tratamento de doentes com doença renal em fase terminal (TFGe < 15 ml/min) não é recomendado. A farmacocinética, segurança e eficácia de nerandomilast nestes doentes não foram investigadas.

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

O tratamento de doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) não é recomendado. A farmacocinética, segurança e eficácia de nerandomilast nestes doentes não foram investigadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Jascayd destina-se à via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Jascayd pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Modo de administração alternativo

Para doentes com dificuldade em engolir o comprimido inteiro, o comprimido pode ser disperso num copo com aproximadamente 100 ml de água potável sem gás à temperatura ambiente. Não devem ser utilizados outros líquidos. O comprimido deve ser colocado na água sem ser esmagado e mexido regularmente durante cerca de 15-20 minutos até que o comprimido se disperse em pedaços muito pequenos (os comprimidos não se dissolvem completamente). A dispersão resultante deve ser bebida até 2 horas após a mistura. Se a dispersão não for bebida imediatamente, os doentes devem mexer novamente antes de beber. O copo deve ser enxaguado com aproximadamente 100 ml de água, que também deve ser bebida para garantir que a dose completa é administrada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Diarreia, náuseas e apetite diminuído

Nos ensaios clínicos, diarreia, náuseas e apetite diminuído foram reações adversas notificadas com frequência (ver secção 4.8), sobretudo em doentes que receberam nerandomilast em associação com nintedanib ou pirfenidona. Na maioria dos doentes, estas reações adversas foram de intensidade ligeira a moderada. Os doentes devem ser monitorizados e as reações adversas devem ser tratadas com terapêuticas sintomáticas adequadas, tais como hidratação e medicamentos antidiarreicos ou antieméticos, conforme o caso. A redução na terapêutica de base com nintedanib ou pirfenidona deve ser gerida de acordo com as recomendações constantes dos respetivos resumos das características do medicamento (RCM). Recomenda-se precaução em doentes debilitados, com sintomas gastrointestinais pré-existent ou que tenham desenvolvido anteriormente reações adversas gastrointestinais relevantes com nintedanib ou pirfenidona. Se os doentes com diarreia grave ou persistente, náuseas ou apetite diminuído não responderem ao tratamento sintomático, à redução da dose (ver secção 4.2) ou à interrupção do tratamento, o tratamento com nerandomilast deve ser descontinuado.

Peso diminuído

O tratamento com nerandomilast tem sido associado a diminuição do peso dependente da dose, sobretudo quando utilizado em conjunto com nintedanib. O peso corporal deve ser monitorizado regularmente durante a terapêutica. Se uma diminuição inexplicável do peso se tornar progressiva ou clinicamente preocupante, o tratamento deve ser reavaliado e deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento. O nerandomilast deve ser utilizado com precaução em doentes com peso insuficiente ou que apresentem condições em que uma diminuição do peso adicional possa ser clinicamente indesejável (ver secção 4.8).

Perturbações do foro psiquiátrico

As perturbações do foro psiquiátrico podem constituir uma comorbilidade frequente em doentes com FPI e FPP. Foram notificados acontecimentos psiquiátricos, incluindo casos muito raros de ideação e comportamento suicidas, em estudos clínicos com nerandomilast em todos os grupos de tratamento. Recomenda-se o acompanhamento regular das perturbações psiquiátricas.

Excipientes com efeito conhecido

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base na avaliação *in vitro*, o nerandomilast é metabolizado principalmente pelo CYP3A e é um substrato da glicoproteína-P (gp-P).

Efeitos de outros medicamentos no nerandomilast

Inibidores potentes do CYP3A

Impacto clínico:	Quando uma dose única de 6 mg de nerandomilast foi coadministrada com doses múltiplas de itraconazol (um potente inibidor duplo do CYP3A e da gp-P) em voluntários saudáveis, a exposição ao nerandomilast apresentou um aumento de 2,2 vezes na AUC e de 1,3 vezes na C_{max} .
Intervenção:	Se utilizado concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A, a dose deve ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.2).
Exemplos:	Claritromicina, itraconazol, ritonavir

Indutores potentes ou moderados do CYP3A

Impacto clínico:	Quando uma dose única de 18 mg de nerandomilast foi administrada em simultâneo com doses múltiplas de carbamazepina (um indutor potente do CYP3A) em voluntários saudáveis, a exposição ao nerandomilast diminuiu 51% em termos da AUC e 31% em termos da C_{max} . Quando uma dose única de 18 mg de nerandomilast foi administrada em simultâneo com doses múltiplas de bosentano (um indutor moderado do CYP3A) em voluntários saudáveis, a exposição ao nerandomilast diminuiu 41% em termos da AUC e 15% em termos da C_{max} .
Intervenção:	Se utilizado concomitantemente com indutores potentes ou moderados do CYP3A, a dose recomendada é de 18 mg duas vezes ao dia e não deve ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.2).
Exemplos:	Carbamazepina, hipericão (erva de S. João), rifampicina, fenitoína, bosentano, metamizol

Pirfenidona

Impacto clínico:	A utilização concomitante com pirfenidona diminuiu a exposição ao nerandomilast em aproximadamente 50%, com base na $C_{trough,ss}$ observada no estudo de Fase 3 em doentes com FPI. Com base nos dados <i>in vitro</i> , a pirfenidona pode induzir a atividade do CYP3A, levando a uma diminuição da exposição ao nerandomilast. Quando o nerandomilast foi coadministrado com pirfenidona em doentes com FPI neste ensaio de Fase 3, não se observou eficácia com a dose de 9 mg, mas observou-se uma redução no declínio da capacidade vital forçada (CVF) com a dose de 18 mg (ver secção 5.1).
Intervenção:	Em doentes que utilizam pirfenidona, a dose recomendada é de 18 mg duas vezes ao dia, não devendo ser reduzida para 9 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

Nintedanib

A utilização concomitante com nintedanib não alterou a exposição ao nerandomilast com base nas concentrações de vale no estado estacionário ($C_{trough,ss}$).

Efeitos do nerandomilast noutros medicamentos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética das seguintes substâncias ativas quando utilizadas concomitantemente com nerandomilast: pirfenidona, nintedanib e midazolam oral (substrato do CYP3A4). Com base nos resultados da utilização concomitante com midazolam, não se espera que o nerandomilast diminua ou aumente a exposição sistémica a outros medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A, p. ex., contraceptivos orais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção

Com base nos resultados de estudos em animais, nerandomilast pode causar perda da gravidez (ver secção “Gravidez” abaixo e secção 5.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar e a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de nerandomilast em mulheres grávidas. Com base nos resultados de estudos em animais, nerandomilast pode causar perda da gravidez (ver secção 5.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a tomar Jascayd. Jascayd não é recomendado durante a gravidez e nas mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção.

As doentes do sexo feminino devem ser aconselhadas a informar o seu profissional de saúde se engravidarem ou suspeitarem que podem estar grávidas durante o tratamento com Jascayd. As mulheres grávidas e as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o possível risco de perda do feto.

Amamentação

Não existem dados sobre a presença de nerandomilast no leite humano ou sobre os seus efeitos no lactente amamentado ou na produção de leite. Estudos em ratos demonstraram evidência de excreção de nerandomilast no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído risco para o lactente amamentado. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Jascayd.

Fertilidade

Não existem dados sobre o impacto de nerandomilast na fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com uma exposição 4 vezes superior à exposição humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jascayd sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são diarreia e peso diminuído.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 apresenta as frequências das reações adversas com base nos dados às 52 semanas provenientes de dois ensaios clínicos de Fase III aleatorizados, controlados por placebo e em dupla ocultação (FIBRONEER-IPF na FPI e FIBRONEER-ILD na FPP) com doses de 9 mg ou 18 mg de nerandomilast duas vezes ao dia. As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Categoria de frequência	
		FPI ^b	FPP
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^a	Muito frequentes	Muito frequentes
	Náuseas	Frequentes	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequentes	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Peso diminuído ^a	Frequentes	Frequentes

^a Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas

^b As frequências foram calculadas excluindo os doentes do grupo da dose de 9 mg que recebiam pirfenidona concomitantemente, uma vez que esta combinação não é recomendada devido a uma interação medicamentosa clinicamente relevante (ver secção 4.2 e secção 4.5).

Descrição de reações adversas selecionadas

Diarreia

Na maioria dos doentes tratados com nerandomilast, a diarreia foi de intensidade ligeira a moderada e ocorreu geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento.

A maioria dos casos foi tratada com terapêutica sintomática, recorrendo a medicamentos antidiarreicos e, quando aplicável, com a redução no tratamento de base com nintedanib ou pirfenidona.

Casos de diarreia grave têm sido notificados com mais frequência em doentes que receberam nerandomilast em associação com nintedanib.

A frequência da diarreia dependeu da presença e do tipo de tratamento de base (ver Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de diarreia por subgrupos de tratamento de base ao longo de 52 semanas no ensaio FIBRONEER-IPF (doentes com FPI) e no ensaio FIBRONEER-ILD (doentes com FPP).

	FPI (FIBRONEER-IPF)			FPP (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid	Placebo	Nerandomilast 9 mg bid	Nerandomilast 18 mg bid
Sem tratamento de base	8%	17%	26%	16%	15%	27%
Tratamento de base com nintedanib	27%	49%	62%	36%	48%	49%
Tratamento de base com pirfenidona	8%	n.a. ^a	23%	n.a. ^b	n.a. ^b	n.a. ^b

^a Não aplicável, uma vez que a dose de 9 mg duas vezes ao dia de nerandomilast não é recomendada para doentes que recebem pirfenidona.

^b Não aplicável, uma vez que a pirfenidona não estava autorizada como tratamento de base no FIBRONEER-ILD.

bid = duas vezes ao dia

FPI

Nos doentes tratados no ensaio FIBRONEER-IPF, sem tratamento de base para a FPI, não foram notificados casos de diarreia grave; com o tratamento de base com nintedanib, estes casos foram notificados em 5% dos doentes que receberam 18 mg, 2% dos que receberam 9 mg e < 1% dos que receberam placebo; com o tratamento de base com pirfenidona, não foram notificados casos de diarreia grave.

A diarreia foi a reação adversa mais frequente associada à descontinuação do tratamento e ocorreu com mais frequência em doentes com tratamento de base com nintedanib. Sem tratamento de base para a FPI, ocorreu descontinuação do tratamento em 1% dos doentes que receberam 18 mg, não tendo sido notificados casos de descontinuação nos que receberam 9 mg nem no grupo do placebo; com o tratamento de base com nintedanib, em 13% nos que receberam 18 mg, 2% nos que receberam 9 mg e 1% no grupo do placebo; com o tratamento de base com pirfenidona, não foi notificada a descontinuação do tratamento nos que receberam 18 mg nem no grupo do placebo.

FPP

Nos doentes tratados no ensaio clínico FIBRONEER-ILD, sem tratamento de base com nintedanib, não foram notificados casos de diarreia grave; com tratamento de base com nintedanib, esses casos foram notificados em 2% dos doentes que receberam 18 mg, 1% dos que receberam 9 mg e < 1% dos que receberam placebo.

A diarreia foi a reação adversa mais frequente associada à descontinuação do tratamento e ocorreu com mais frequência em doentes com tratamento de base com nintedanib. Sem tratamento de base com nintedanib, ocorreu descontinuação do tratamento em 1% dos doentes que receberam 18 mg, não tendo sido notificados casos de descontinuação nos que receberam 9 mg nem no grupo do placebo; com o tratamento de base com nintedanib, em 4% dos que receberam 18 mg, 3% dos que receberam 9 mg e 1% no grupo do placebo.

Diminuição do peso

Nos ensaios clínicos, a diminuição de peso começou após a segunda semana de tratamento e estabilizou após 12 semanas de tratamento.

FPI

No ensaio FIBRONEER-IPF, a variação média absoluta do peso corporal desde o início até à semana 52 foi de -2,6 kg nos doentes tratados com nerandomilast 18 mg, -2,4 kg nos doentes tratados com nerandomilast 9 mg e -1,8 kg nos doentes que receberam placebo.

A frequência da perda de peso dependeu da presença e do tipo de tratamento de base para a FPI: sem tratamento de base para a FPI, 7% no grupo de 18 mg, 1% no grupo de 9 mg e 6% no grupo do placebo; com o tratamento de base com nintedanib, 16% no grupo de 18 mg, 13% no grupo de 9 mg e 11% no grupo do placebo; com o tratamento de base com pirfenidona, 5% no grupo de 18 mg e no grupo do placebo.

FPP

No ensaio FIBRONEER-ILD, a variação média absoluta do peso corporal desde o início até à semana 52 foi de -3,2 kg nos doentes tratados com nerandomilast 18 mg, -2,0 kg nos doentes tratados com nerandomilast 9 mg e -2,0 kg nos doentes que receberam placebo.

A frequência da perda de peso dependeu da presença ou ausência de tratamento de base com nintedanib: sem tratamento de base com nintedanib, 10% no grupo de 18 mg, 5% no grupo de 9 mg e 4% no grupo de placebo; com o tratamento de base com nintedanib, 11% no grupo de 18 mg, 9% no grupo de 9 mg e 8% no grupo do placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em ensaios clínicos, foram estudadas doses únicas de até 48 mg de nerandomilast em voluntários saudáveis, sem evidência de toxicidades limitativas da dose. Foram comunicados casos de sobredosagem acidental em doentes que receberam doses de até 72 mg/dia durante um máximo de 17 dias.

As reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do nerandomilast.

Terapêutica

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a eventuais sinais ou sintomas de reações adversas e que seja administrado tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA61

Mecanismo de ação

O nerandomilast é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE4), com uma inibição preferencial da isoenzima PDE4B face às PDE4A, C e D. A seletividade é 9 vezes superior em relação à PDE4D, 24 vezes superior em relação à PDE4A e 870 vezes superior em relação à PDE4C com base em dados *in vitro*. Nas doses recomendadas, é de esperar uma inibição da PDE4B e uma inibição mais fraca da PDE4D. A PDE4 hidrolisa e inativa o adenosina monofosfato cíclico (AMPC). O nerandomilast exerce efeitos antifibróticos e imunomoduladores, uma vez que a inibição preferencial da PDE4B eleva os níveis intracelulares de AMPC e reduz a expressão de fatores de crescimento pró-fibróticos e de citocinas inflamatórias, que manifestam uma sobre-expressão na doença pulmonar fibrótica.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Com doses únicas de nerandomilast até 48 mg (2,2 vezes a exposição $C_{max,ss}$ estimada na dose máxima recomendada em humanos), não foi observado um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (FIBRONEER-IPF) avaliou a eficácia e a segurança clínicas de nerandomilast em doentes adultos com FPI, com ou sem tratamento de base com nintedanib ou pirfenidona. Os doentes deveriam apresentar uma capacidade vital forçada (CVF) superior ou igual a 45% do valor previsto e uma capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) superior ou igual a 25% do valor normal previsto, corrigido para a hemoglobina (Hb). 1177 doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1:1 para receberem nerandomilast 9 mg duas vezes ao dia, nerandomilast 18 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia durante pelo menos 52 semanas. A aleatorização foi estratificada pela presença de nintedanib ou pirfenidona *versus* a ausência desses tratamentos de base no início do estudo. O objetivo de avaliação primário do ensaio foi a variação absoluta face ao valor basal na CVF em ml às 52 semanas, em

comparação com o placebo. O principal objetivo de avaliação secundário foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer um dos componentes do objetivo de avaliação composto: primeira exacerbação aguda da FPI, primeira hospitalização por causa respiratória ou morte durante o período do ensaio. Os doentes foram seguidos por um tempo mediano de 14,6 meses à data da análise principal e de 17,0 meses na análise de fim de ensaio.

A população do estudo consistiu em 83% de homens e 17% de mulheres, com uma idade média de 70 anos (intervalo: 42 a 90 anos). 31% dos doentes tinham 75 anos ou mais. 68% da população do estudo era caucasiana, 32% asiática e 0,5% negra/afroamericana. A hipertensão pulmonar foi notificada em 3% dos doentes no início do estudo. 78% dos doentes estavam em tratamento estável com nintedanib (46%) ou com pirfenidona (32%) e 22% não recebiam nenhum destes tratamentos (15% dos doentes nunca tinham recebido tratamento prévio e 8% tinham descontinuado previamente o tratamento com nintedanib ou pirfenidona). No início do estudo, a CVF média foi de 2843 ml e 78% do valor normal previsto. Os doentes que recebiam tratamento de base com nintedanib ou pirfenidona apresentavam uma doença mais avançada no início do estudo, em comparação com os doentes que não recebiam tratamento de base, conforme refletido por uma média da % CVF prevista inferior (77% *versus* 82%), uma média da % DLCO prevista inferior (50% *versus* 55%), um tempo médio mais longo desde o primeiro diagnóstico (3,7 anos *versus* 2,8 anos) e uma utilização mais frequente de oxigénio suplementar (23% *versus* 16%).

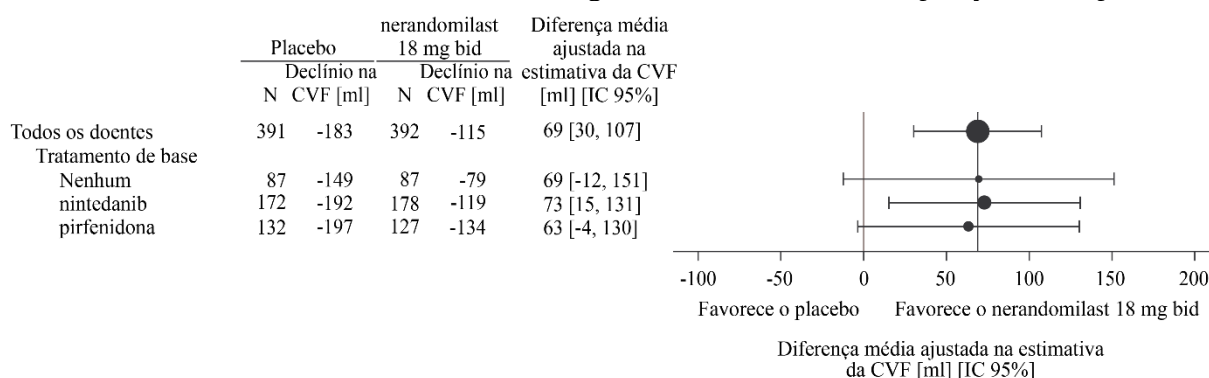
Variação face ao valor basal na CVF

No geral, o objetivo de avaliação primário da variação absoluta face ao valor basal na CVF (em ml) às 52 semanas em doentes que receberam nerandomilast apresentou uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com os doentes que receberam placebo. O declínio médio ajustado nos doentes que receberam 18 mg ou 9 mg de nerandomilast duas vezes ao dia foi de -115 ml e -139 ml, respetivamente, ao passo que no grupo do placebo se observou um declínio médio ajustado de -183 ml. A respetiva diferença de tratamento em comparação com o grupo do placebo foi de 69 ml (IC de 95%: 30; 107; valor-p: 0,0005) e de 45 ml (IC de 95%: 6; 83; valor-p: 0,0222).

Observou-se uma interação fármaco-fármaco em doentes a receberem pirfenidona como tratamento de base para a FPI (ver secção 4.5). Nestes doentes, não se observou qualquer efeito terapêutico com a administração de 9 mg de nerandomilast duas vezes ao dia.

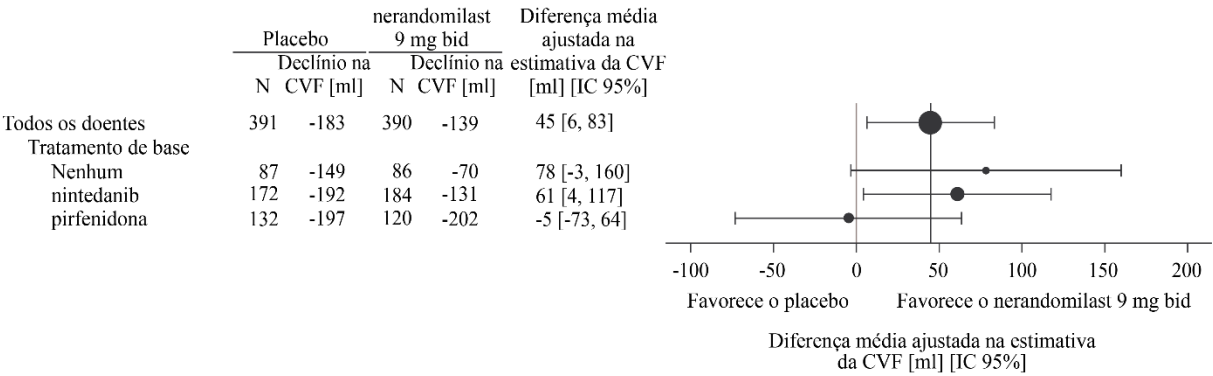
Os resultados do objetivo de avaliação primário na população geral e por tratamento de base para FPI, para as doses de 18 mg e 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo correspondente, são apresentados na Figura 1 e na Figura 2, respetivamente.

Figura 1. Variação absoluta face ao valor basal na CVF (ml) às 52 semanas no estudo FIBRONEER-IPF nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo.



Aos doentes que faleceram antes da semana 52, foi atribuído o valor correspondente ao percentil 10 da variação face ao valor basal.
bid = duas vezes ao dia

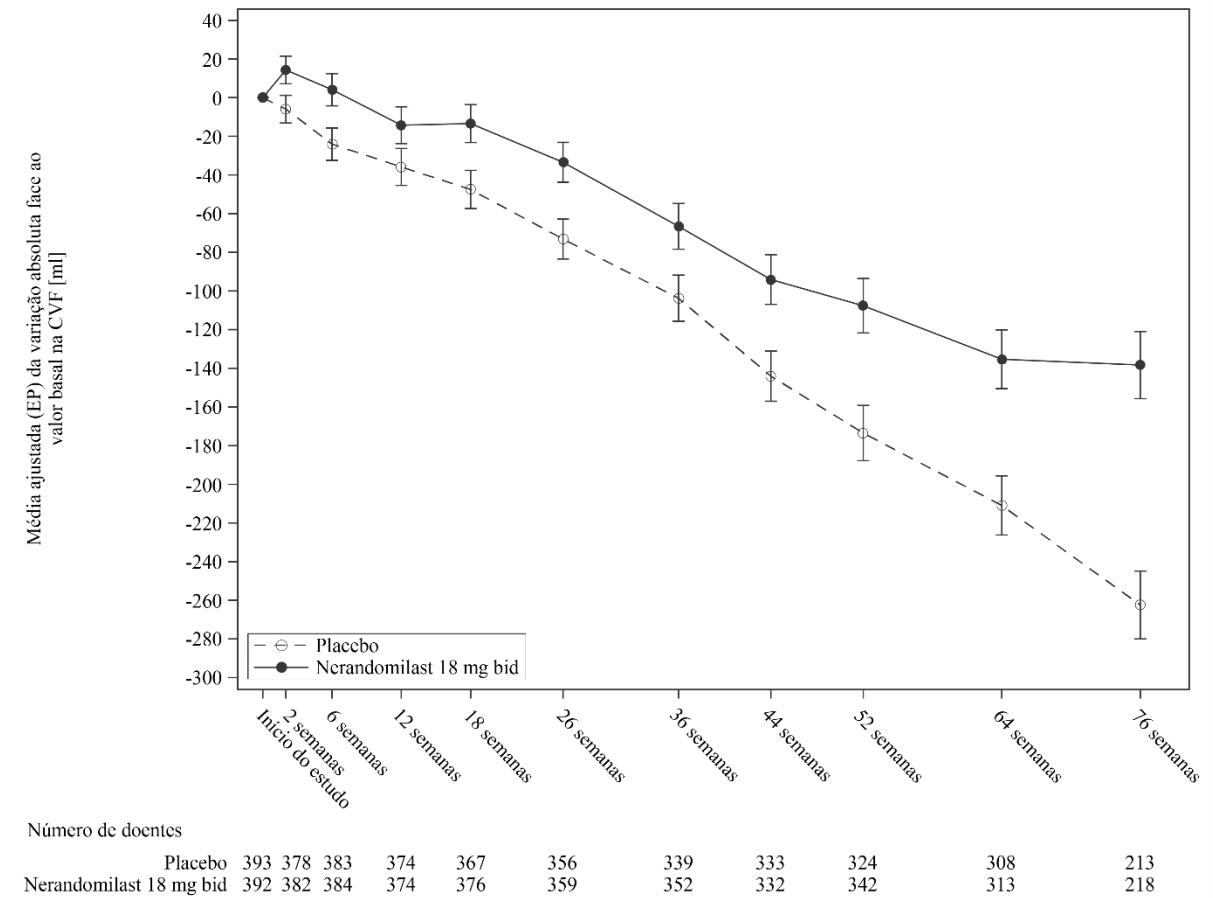
Figura 2. Variação absoluta face ao valor basal na CVF (ml) às 52 semanas no estudo FIBRONEER-IPF nos doentes a receberem 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo.



Aos doentes que faleceram antes da semana 52, foi atribuído o valor correspondente ao percentil 10 da variação face ao valor basal.
bid = duas vezes ao dia

A Figura 3 apresenta a variação na CVF face ao valor basal ao longo do tempo em doentes a receberem nerandomilast 18 mg duas vezes ao dia, em comparação com o placebo correspondente. Quando a variação média ajustada na CVF face ao valor basal foi representada graficamente ao longo do tempo, as curvas começaram a separar-se na semana 2 e continuaram a divergir até à semana 52 e para além desta. Este efeito ao longo do tempo foi observado de forma consistente em todos os subgrupos, de acordo com o tratamento de base para FPI.

Figura 3. Variação face ao valor basal na CVF (ml) ao longo do tempo nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, no estudo FIBRONEER-IPF.



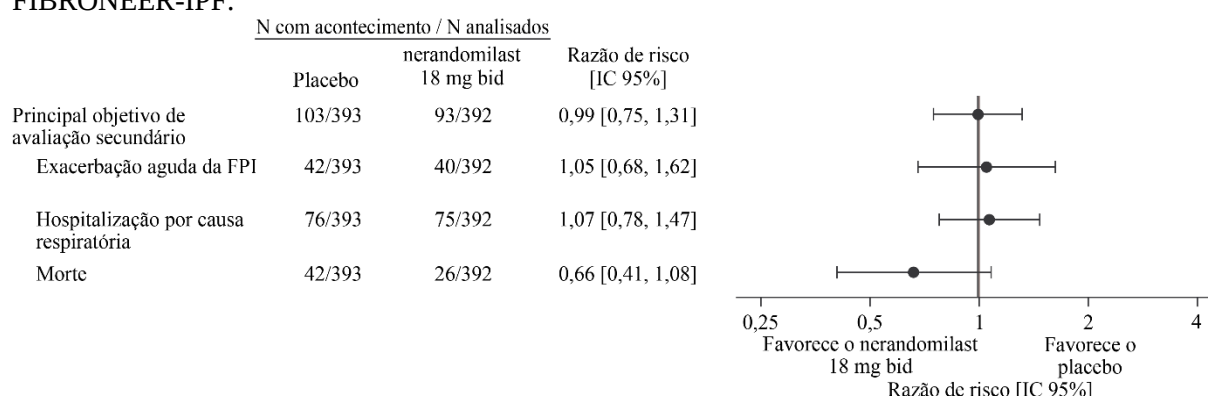
bid = duas vezes ao dia

Tempo até à primeira exacerbação aguda da FPI, primeira hospitalização por causa respiratória ou morte

O principal objetivo de avaliação composto secundário foi o tempo até à primeira exacerbação aguda da FPI, primeira hospitalização por causa respiratória ou morte durante o período do ensaio. A exacerbação aguda da FPI foi definida como agravamento agudo ou desenvolvimento de dispneia com duração típica inferior a 1 mês, tomografia computadorizada com nova opacidade bilateral em vidro despolido e/ou consolidação sobreposta num padrão de fundo consistente com FPI, e deterioração não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de líquido. Não foram adjudicadas exacerbações agudas da FPI nem hospitalizações por causa respiratória. Em geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com nerandomilast 18 mg ou 9 mg e o grupo tratado com placebo no que diz respeito ao principal objetivo de avaliação composto secundário. No momento da análise principal, os acontecimentos do principal objetivo de avaliação secundário ocorreram em 85 doentes (22%) no grupo de 18 mg, em 79 doentes (20%) no grupo de 9 mg e em 80 doentes (20%) no grupo do placebo. Em comparação com o placebo, a razão de risco (RR) para o tempo até ao primeiro acontecimento foi de 1,17 (IC de 95%: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) na dose de 18 mg e de 1,03 (IC de 95%: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) na dose de 9 mg.

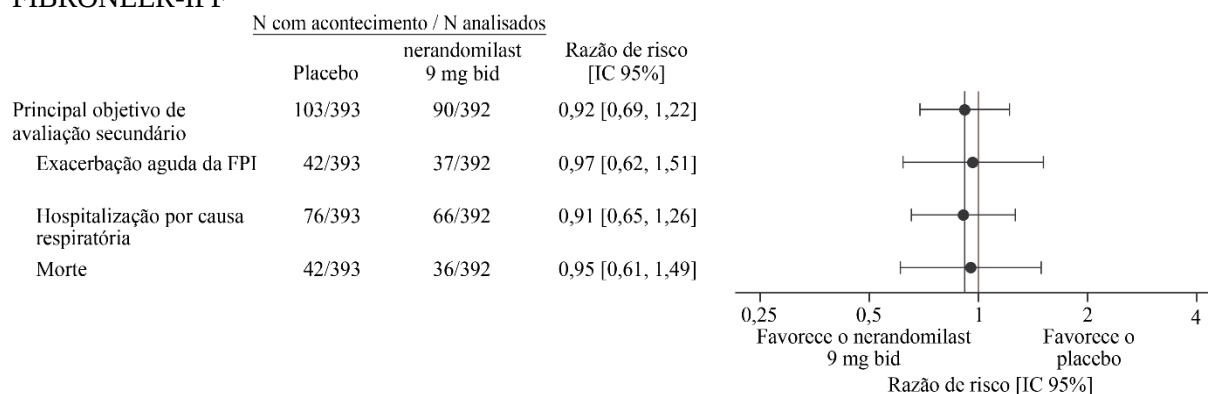
Consulte a Figura 4 e a Figura 5 para resultados de nerandomilast 18 mg e 9 mg em comparação com o placebo, relativamente ao principal objetivo de avaliação secundário e respetivos componentes durante o período do estudo FIBRONEER-IPF à data da análise de fim de ensaio.

Figura 4. Exacerbação aguda da FPI, hospitalização por causa respiratória ou morte nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, durante o período do estudo FIBRONEER-IPF.



bid = duas vezes ao dia

Figura 5. Exacerbação aguda da FPI, hospitalização por causa respiratória ou morte nos doentes a receberem 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, durante o período do estudo FIBRONEER-IPF



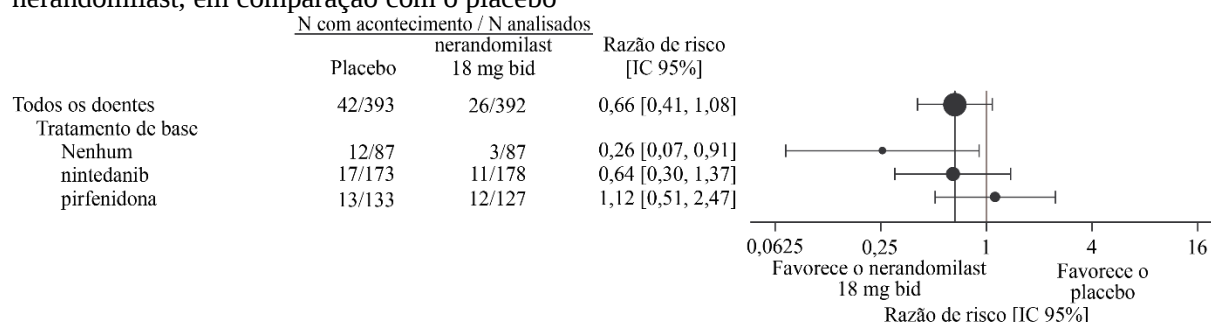
São apresentados os resultados relativos à população geral que recebeu 9 mg de nerandomilast duas vezes ao dia, em comparação com o placebo correspondente,.

bid = duas vezes ao dia

Na análise de fim de ensaio, ocorreram mortes em 26 doentes (7%) no grupo de 18 mg, em 36 doentes (9%) no grupo de 9 mg e em 42 doentes (11%) no grupo do placebo. Em comparação com o placebo, a razão de risco para o tempo até à morte foi de 0,66 (IC de 95%: 0,41; 1,08) na dose de 18 mg e de 0,95 (IC de 95%: 0,61; 1,49) na dose de 9 mg.

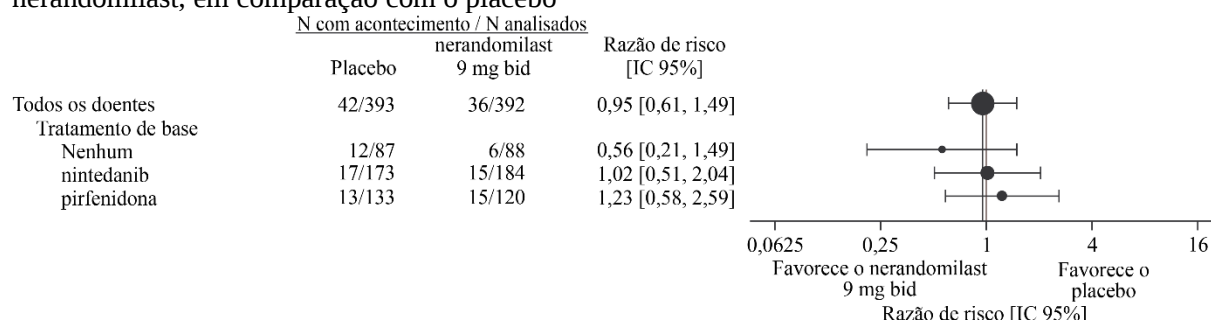
A Figura 6 e a Figura 7 apresentam a análise do tempo até à morte ao longo de todo o ensaio (análise de fim de ensaio) nos grupos das doses de 18 mg e 9 mg de nerandomilast, respetivamente, em comparação com o placebo correspondente nos subgrupos definidos pelo tratamento de base.

Figura 6. Tempo até à morte ao longo do estudo FIBRONEER-IPF nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo



bid = duas vezes ao dia

Figura 7. Tempo até à morte ao longo do estudo FIBRONEER-IPF nos doentes a receberem 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo



São apresentados os resultados relativos à população geral que recebeu 9 mg de nerandomilast duas vezes ao dia, em comparação com o placebo correspondente.

bid = duas vezes ao dia

Fibrose pulmonar progressiva (FPP)

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (FIBRONEER-ILD) avaliou a eficácia e a segurança clínicas do nerandomilast em doentes adultos com FPP. Os doentes com FPP foram selecionados se apresentassem fibrose relevante (superior a 10% de características fibróticas) na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e apresentassem sinais clínicos de progressão (definida como declínio da capacidade vital forçada [CVF] igual ou superior a 10%, declínio da CVF igual ou superior a 5% e inferior a 10% com agravamento dos sintomas respiratórios ou da imagiologia, ou agravamento dos sintomas respiratórios e agravamento da imagiologia, tudo nos 24 meses anteriores à aleatorização). Os doentes deveriam apresentar uma CVF superior ou igual a 45% do valor previsto e uma capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) superior ou igual a 25% do valor normal previsto, corrigida para a hemoglobina (Hb). Os doentes elegíveis estavam ou não em tratamento de base estável com nintedanib. 1178 doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1:1 para receberem nerandomilast 9 mg duas vezes ao dia, nerandomilast 18 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia durante pelo menos 52 semanas. A aleatorização foi estratificada pela presença ou ausência de tratamento de base com nintedanib e pelo padrão da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (padrão fibrótico de pneumonia intersticial usual [UIP] ou do tipo UIP *versus*. outros padrões fibróticos) utilizando uma revisão central.

O objetivo de avaliação primário do ensaio foi a variação absoluta face ao valor basal na CVF em ml às 52 semanas, em comparação com o placebo. O principal objetivo de avaliação secundário foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer um dos componentes do objetivo de avaliação composto: primeira exacerbação aguda da doença pulmonar intersticial (DPI), primeira hospitalização por causa respiratória ou morte durante o período do ensaio. Os doentes foram seguidos por um tempo mediano de 15,4 meses à data da análise principal e durante 17,2 meses na análise de fim de ensaio.

A população do estudo consistiu em 56% de homens e 44% de mulheres, com uma idade média de 66 anos (intervalo: 26 a 88 anos). 20% dos doentes tinham 75 anos ou mais. 58% da população do estudo era caucasiana, 39% asiática e 1% negra ou afro-americana. A hipertensão pulmonar foi notificada em 5% dos doentes no início do estudo.

44% dos doentes estavam em tratamento estável com nintedanib e 56% não recebiam tratamento com nintedanib (44% dos doentes nunca tinham recebido tratamento prévio e 12% haviam descontinuado previamente o tratamento com nintedanib). Na TCAR inicial, 71% dos doentes apresentavam padrão fibrótico UIP ou do tipo UIP e 29% dos doentes apresentavam outros padrões fibróticos. Os diagnósticos clínicos subjacentes de DPI foram DPI autoimune (28%), pneumonite de hipersensibilidade (20%), pneumonia intersticial idiopática inclassificável (20%), pneumonia intersticial não específica idiopática (19%) e outras DPIs (14%). No início do estudo, a CVF média foi de 2353 ml e 70% do valor normal previsto. Os doentes que recebiam tratamento de base com nintedanib apresentavam uma doença mais avançada no início do estudo, em comparação com os doentes que não recebiam tratamento de base, conforme refletido por uma média da % CVF prevista ligeiramente inferior (69% *versus* 71%), uma média da % DLCO prevista inferior (45% *versus* 52%), um tempo médio ligeiramente mais longo desde o primeiro diagnóstico de DPI (4,4 anos *versus* 4,0 anos) e uma utilização mais frequente de oxigénio suplementar (38% *versus* 19%).

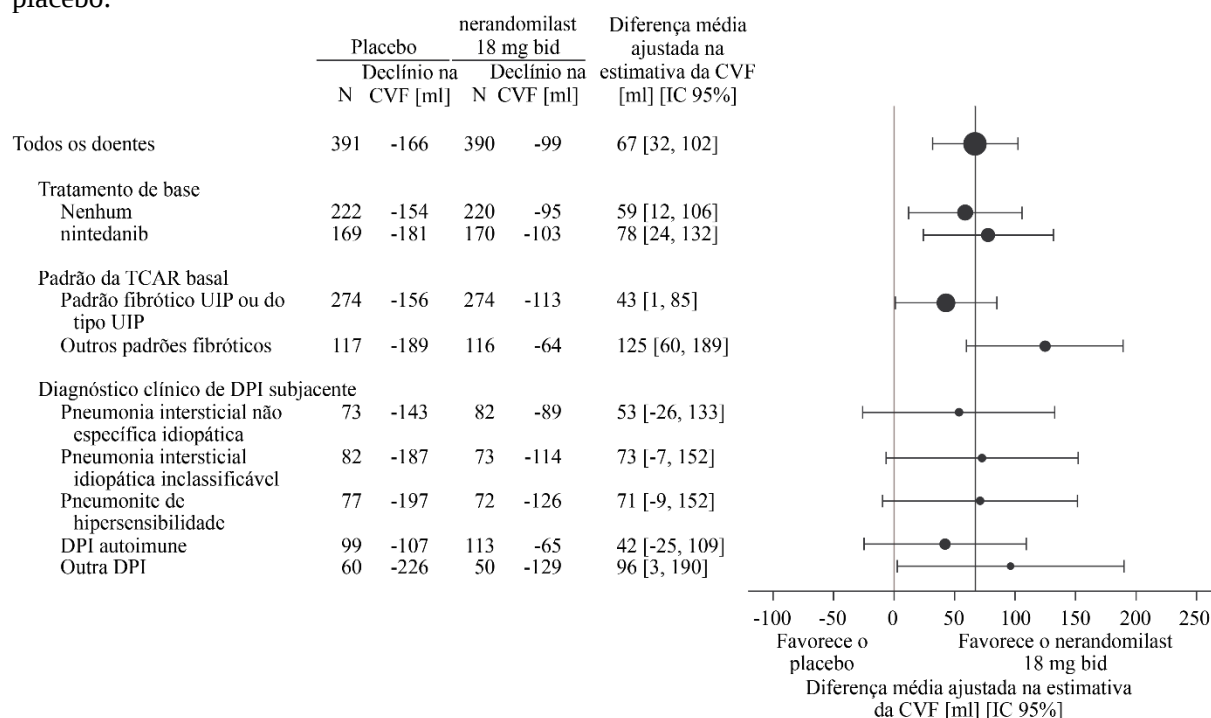
Variação face ao valor basal na CVF

No geral, o objetivo de avaliação primário da variação absoluta face ao valor inicial na CVF (em ml) às 52 semanas em doentes que receberam nerandomilast apresentou uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com os doentes que receberam placebo.

O declínio médio ajustado nos doentes que receberam 18 mg ou 9 mg de nerandomilast duas vezes ao dia foi de -99 ml e -85 ml, respetivamente, ao passo que no grupo do placebo se observou um declínio médio ajustado de -166 ml. A respetiva diferença de tratamento em comparação com o grupo do placebo foi de 67 ml (IC de 95%: 32; 102; valor-p: 0,0002) e de 81 ml (IC de 95%: 46; 116; valor-p: < 0,0001).

A análise primária foi consistente entre os subgrupos pré-especificados pela presença ou ausência de tratamento de base com nintedanib, padrão da TCAR e diagnósticos clínicos subjacentes de DPI. Ver Figura 8 e Figura 9.

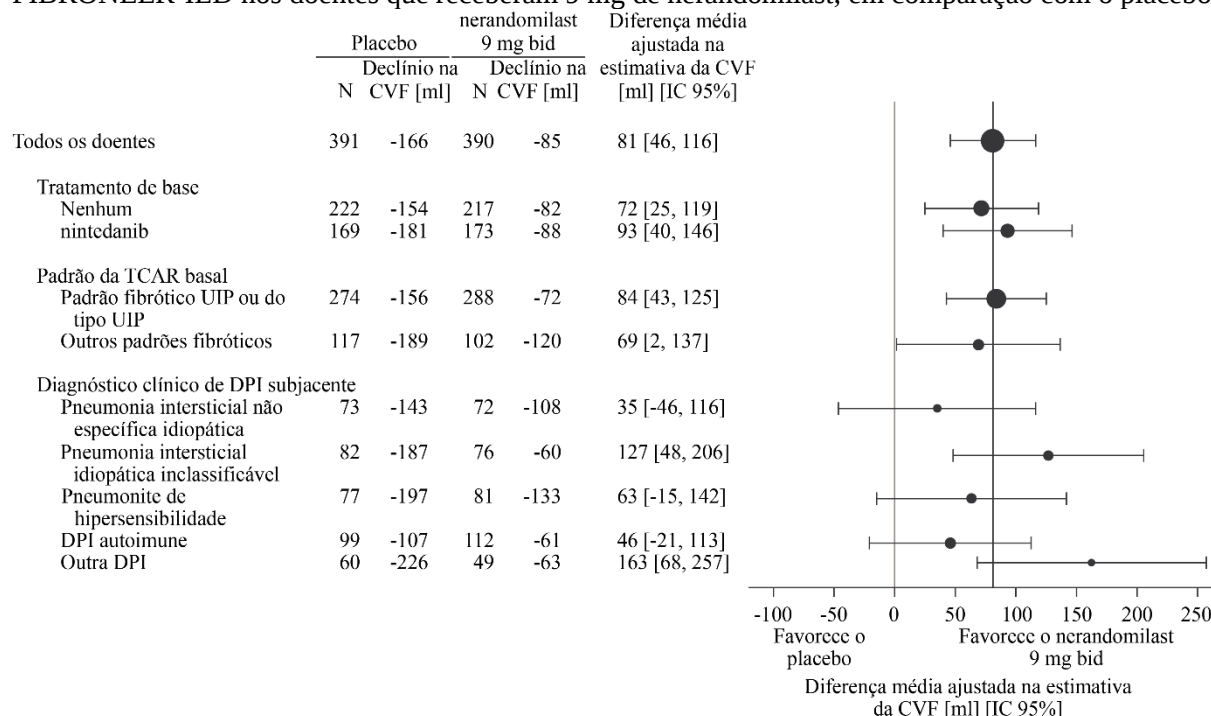
Figura 8. Variação absoluta face ao valor basal na CVF (ml) às 52 semanas no estudo FIBRONEER-ILD nos doentes que receberam 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo.



Aos doentes que faleceram antes da semana 52, foi atribuído o valor correspondente ao percentil 10 da variação face ao valor basal.

bid = duas vezes ao dia

Figura 9. Variação absoluta face ao valor basal na CVF (ml) às 52 semanas no estudo FIBRONEER-ILD nos doentes que receberam 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo



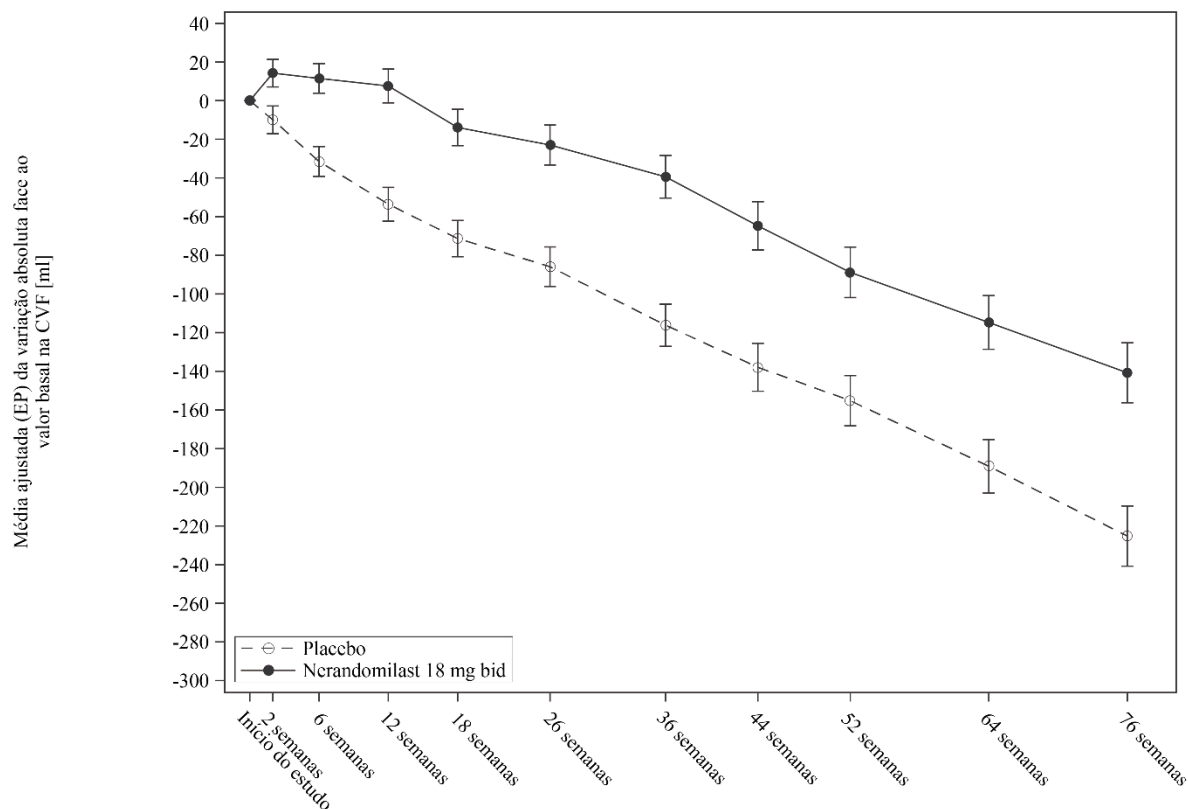
Aos doentes que faleceram antes da semana 52, foi atribuído o valor correspondente ao percentil 10 da variação face ao valor basal.

bid = duas vezes ao dia

A Figura 10 apresenta a variação na CVF face ao valor inicial ao longo do tempo em doentes que receberam nerandomilast 18 mg duas vezes ao dia, em comparação com o placebo correspondente.

Quando a variação média ajustada na CVF face ao valor basal foi representada graficamente ao longo do tempo, as curvas começaram a separar-se na semana 2 e a separação manteve-se até à semana 52 e para além desta. Este efeito ao longo do tempo foi observado de forma consistente, independentemente do tratamento de base com nintedanib.

Figura 10. Variação face ao valor basal na CVF (ml) ao longo do tempo nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, no estudo FIBRONEER-ILD



Número de doentes

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

bid = duas vezes ao dia

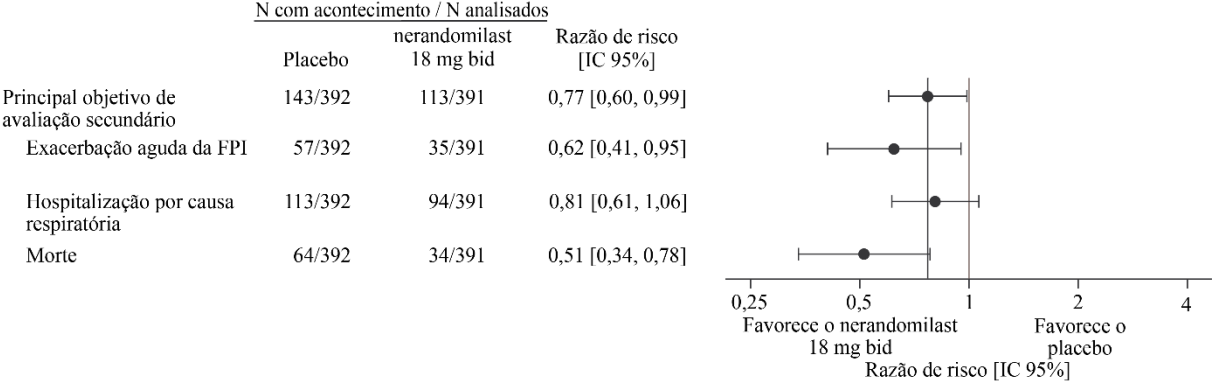
Tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI, primeira hospitalização por causa respiratória ou morte

O principal objetivo de avaliação composto secundário foi o tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI, primeira hospitalização por causa respiratória ou morte durante o período do ensaio. A exacerbação aguda da DPI foi definida como agravamento agudo ou desenvolvimento de dispneia com duração típica inferior a 1 mês, tomografia computadorizada com nova opacidade bilateral em vidro despolido e/ou consolidação sobreposta num padrão de fundo consistente com DPI fibrosante e deterioração não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de líquido. Não foram adjudicadas exacerbações agudas da DPI nem hospitalizações por causa respiratória.

O risco do principal objetivo de avaliação secundário foi numericamente inferior em ambos os grupos da dose de nerandomilast, em comparação com placebo. No momento da análise principal, os acontecimentos do principal objetivo de avaliação secundário ocorreram em 95 doentes (24%) no grupo de 18 mg, em 110 doentes (28%) no grupo de 9 mg e em 122 doentes (31%) no grupo do placebo. Em comparação com o placebo, a razão de risco para o tempo até ao primeiro evento foi de 0,77 (IC de 95%: 0,59; 1,01; valor-p: 0,0602) na dose de 18 mg e de 0,88 (IC de 95%: 0,68; 1,14; valor-p: 0,3398) na dose de 9 mg.

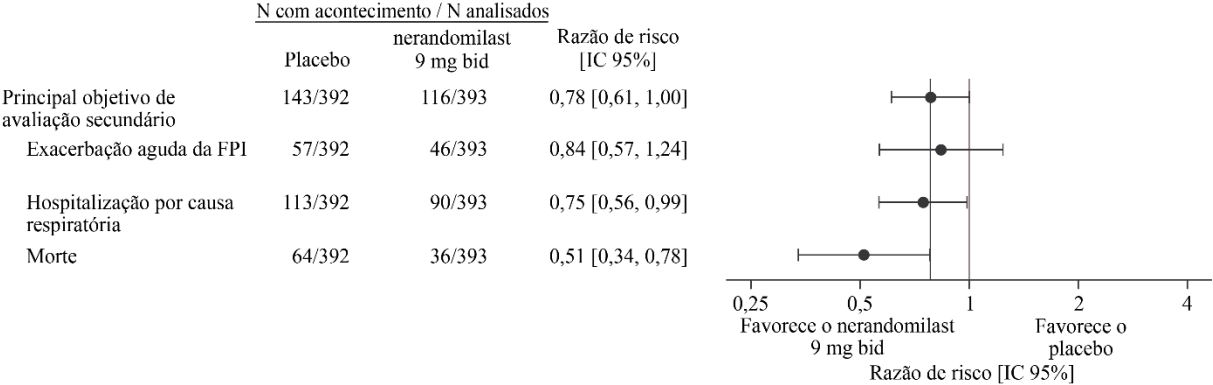
Consulte a Figura 11 e a Figura 12 para resultados de nerandomilast 18 mg e 9 mg em comparação com o placebo relativamente ao principal objetivo de avaliação secundário e respetivos componentes durante o período do estudo FIBRONEER-ILD na análise de fim de ensaio.

Figura 11. Exacerbação aguda da DPI, hospitalização por causa respiratória ou morte nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, durante o período do estudo FIBRONEER-ILD.



bid = duas vezes ao dia

Figura 12. Exacerbação aguda da DPI, hospitalização por causa respiratória ou morte nos doentes a receberem 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo, durante o período do estudo FIBRONEER-ILD.



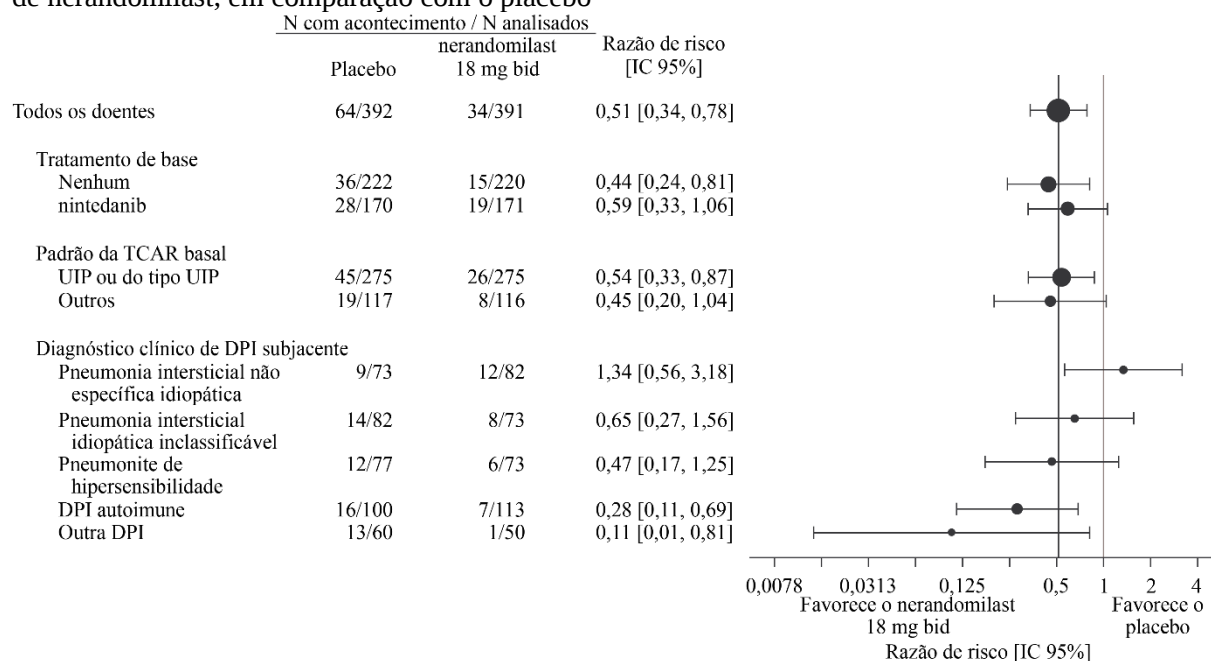
bid = duas vezes ao dia

Os resultados do principal objetivo de avaliação secundário foram geralmente consistentes, independentemente do tratamento de base com nintedanib ou do padrão da TCAR.

Na análise de fim de ensaio, ocorreram mortes em 34 doentes (9%) no grupo de 18 mg, em 36 doentes (9%) no grupo de 9 mg e em 64 doentes (16%) no grupo do placebo. Em comparação com o placebo, a razão de risco para o tempo até à morte foi de 0,51 (IC de 95%: 0,34; 0,78) na dose de 18 mg e de 0,51 (IC de 95%: 0,34; 0,78) na dose de 9 mg.

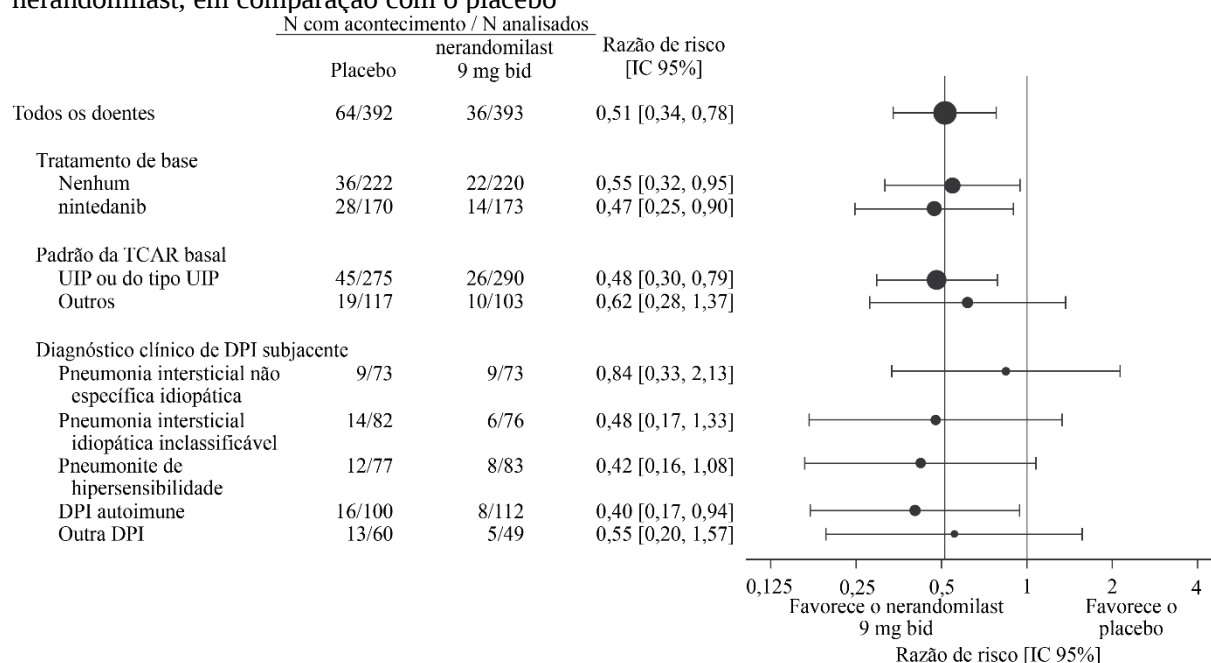
A Figura 13 e a Figura 14 apresentam a análise do tempo até à morte ao longo de todo o ensaio (análise de fim de ensaio) nos grupos das doses de 18 mg e 9 mg de nerandomilast, respetivamente, em comparação com o placebo correspondente nos subgrupos definidos pelo tratamento de base e pelo padrão da TCAR, bem como pelo diagnóstico clínico subjacente de DPI.

Figura 13. Tempo até à morte ao longo do estudo FIBRONEER-ILD nos doentes a receberem 18 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo



bid = duas vezes ao dia

Figura 14. Tempo até à morte ao longo do estudo FIBRONEER-ILD nos doentes a receberem 9 mg de nerandomilast, em comparação com o placebo



bid = duas vezes ao dia

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Jascayd em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença pulmonar intersticial fibrosante (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do nerandomilast foi caracterizada em voluntários saudáveis, em doentes com FPI e em doentes com FPP. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do nerandomilast entre estas populações.

Absorção

Nerandomilast atingiu concentrações plasmáticas máximas ($C_{\max}$) num tempo mediano ($T_{\max}$) de 1,00-1,25 h (intervalo entre 0,5-4 horas) após a administração oral das doses de 9 mg e 18 mg. A biodisponibilidade oral absoluta do nerandomilast foi de 73% (IC de 90%: 67%-79%).

A administração de 18 mg de nerandomilast com uma refeição de elevado teor lipídico e calórico não alterou a exposição ao nerandomilast de forma clinicamente relevante (a AUC aumentou cerca de 15%, enquanto a $C_{\max}$ diminuiu cerca de 14%).

Distribuição

Após uma única administração intravenosa de nerandomilast, a média geométrica do volume de distribuição V_{ss} foi de aproximadamente 94 l (gCV 32,0%). *In vitro*, o nerandomilast demonstrou ser um substrato da proteína transportadora gp-P, mas não de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT2.

A ligação *in vitro* do nerandomilast às proteínas plasmáticas humanas foi de 77%, sem dependência da concentração.

Em voluntários saudáveis, o nerandomilast foi distribuído preferencialmente no plasma, com uma relação sangue/plasma de 0,6-0,8.

Biotransformação

O nerandomilast é metabolizado principalmente por via oxidativa pelo CYP3A e por glucuronidação por múltiplas enzimas uridina-5'-difosfato-glucuronosiltransferase.

Após uma única administração oral, o nerandomilast foi o principal componente circulante, representando aproximadamente 50% da radioatividade circulante.

Após múltiplas administrações orais de 12 mg de nerandomilast duas vezes ao dia, o único metabolito relevante identificado no plasma no estado estacionário foi o metabolito dioxidado BI 764333/M480(4). Este metabolito farmacologicamente inativo representou 12% do material plasmático total no estado estacionário, consistindo no composto original e em todos os seus metabolitos.

Nerandomilast tem um átomo de enxofre quiral e Jascayd contém predominantemente nerandomilast quiralmente puro (enantiómero R). Após a administração oral de nerandomilast, ocorre uma inversão quiral do enantiómero R para o enantiómero S através do metabolismo. O enantiómero S foi identificado como um metabolito menor (3% da radioatividade circulante total) do nerandomilast e é farmacologicamente inativo. O enantiómero R farmacologicamente ativo permaneceu como o enantiómero circulante predominante.

Eliminação

Após múltiplas doses orais de 18 mg de nerandomilast duas vezes ao dia, a semivida terminal foi de aproximadamente 10 a 17 horas e a média geométrica da depuração plasmática aparente no estado estacionário foi de 274 ml/min, com uma variabilidade interindividual (gCV%) de 23,6%. Após a administração oral de uma dose única de 18 mg de nerandomilast radiomarcado, aproximadamente 95% da dose foi recuperada no prazo de 9 dias após a administração, com 58% recuperada nas fezes (13% inalterada) e 36% recuperada na urina (12% inalterada).

Linearidade/não-linearidade

O nerandomilast apresentou uma farmacocinética proporcional à dose após a administração oral tanto de doses únicas (0,06 a 48 mg) como de doses múltiplas (1 a 18 mg duas vezes ao dia). Após a administração oral de 18 mg de nerandomilast duas vezes ao dia, o estado estacionário foi alcançado em 4 dias, com uma razão de acumulação de até 1,38 com base na AUC e na C_{max} .

Farmacocinética em populações especiais

Idade, sexo, etnia, compromisso renal ou hepático

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do nerandomilast com base na idade (18-90 anos), sexo, etnia (hispânico/latino ou não-hispânico/latino), compromisso renal ligeiro, moderado e grave ($TFGe \geq 15$ e < 90 ml/min, com base na fórmula CKD-EPI) ou compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B). Não foram estudados indivíduos com doença renal em fase terminal nem indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C).

Raça

Os doentes asiáticos apresentam uma concentração de vale (C_{trough}) de nerandomilast até 47% superior, em comparação com os doentes caucasianos. Não se espera que este efeito seja clinicamente significativo.

Peso corporal

Uma análise farmacocinética populacional indicou uma exposição mais elevada ao nerandomilast em doentes com menor peso corporal e uma exposição menor em doentes com maior peso corporal. Não se espera que o impacto do peso corporal nas concentrações plasmáticas do nerandomilast seja clinicamente significativo.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

O aumento das concentrações de vale no estado estacionário de nerandomilast foi associado a uma melhor eficácia em doentes com FPI e FPP, conforme indicado por uma menor redução da Capacidade Vital Forçada (CVF) absoluta em relação ao valor basal ao longo de 52 semanas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e carcinogenicidade. Não existem evidências de potencial fototóxico.

Foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, mini-porcos e macacos. A vasculopatia (inflamação, hemorragia e necrose dos vasos sanguíneos) foi o principal achado observado nos ratos e mini-porcos. Não foram observados efeitos vasculares adversos nos macacos que receberam até 30 mg/kg/dia (10 vezes a exposição humana com base na AUC com a dose máxima recomendada em humanos (MRHD, *maximum recommended human dose*) (ver secção 4.2)). Os efeitos adversos vasculares observados nos ratos e mini-porcos afetaram vários tecidos (ou seja, mesentério e trato gastrointestinal nos ratos, coração e pulmão nos mini-porcos). Em estudos de longo prazo, não foram observadas alterações vasculares adversas nos ratos com 2 mg/kg/dia e foram observadas alterações vasculares num mini porco com 3 mg/kg/dia (ambas equivalentes à exposição humana, com base na AUC com a MRHD). A margem de exposição em macacos, considerados a espécie mais relevante para os humanos, sugere que os primatas são menos sensíveis aos efeitos vasculares do que outras espécies.

Em estudos toxicológicos em macacos, com exposições superiores a 10 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD, foram observadas êmese e alterações cardíacas (degeneração focal ou necrose não acompanhada de alterações vasculares).

Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento

Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade em ratos machos, a administração de nerandomilast numa dose de 6 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD) não demonstrou qualquer efeito nos índices de acasalamento, fertilidade ou espermáticos.

Em ratos fêmeas, foram observados índices reduzidos de acasalamento e fertilidade com a dose mais alta testada de 9 mg/kg/dia (aproximadamente 9 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD) e estavam relacionados com a toxicidade geral. Não foram observados efeitos desse tipo com a dose correspondente ao Nível de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL, *No Observed Adverse Effects Level*) de 6 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a exposição humana com a MRHD). Nos estudos sobre fertilidade, desenvolvimento embrionário precoce e desenvolvimento embriofetal, observou-se um aumento das reabsorções precoces em ratos com doses ≥ 6 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos desse tipo com a dose NOAEL de 3 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição humana com a MRHD).

As fêmeas de macacos sexualmente maduras que receberam nerandomilast durante 39 semanas apresentaram um prolongamento esporádico do ciclo menstrual com níveis posológicos de 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia (aproximadamente 3 ou 10 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD). Os ciclos menstruais não foram afetados nos macacos com 3 mg/kg/dia (equivalente à exposição humana com base na AUC com a MRHD). Não foram observadas alterações nos ciclos estrais em ratos.

Desenvolvimento embriofetal

Após a administração de nerandomilast radiomarcado a ratos gestantes, foi detetada radioatividade na placenta, no sangue e nos tecidos embriofetais, sugerindo transferência através da barreira placentária.

Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos não revelaram teratogenicidade, variações esqueléticas ou fetotoxicidade até aos níveis posológicos mais elevados testados de 9 mg/kg/dia e 15 mg/kg/dia, equivalentes a 7 e 4 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD, respetivamente. Observou-se letalidade embriofetal devido a perda pós-implantação relacionada com um aumento nas reabsorções precoces em ratos com a dose de 6 mg/kg/dia (5 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD), administrada do 6.º ao 17.º dia de gestação. Não se observou letalidade embriofetal em ratos e coelhos com a dose NOAEL de 3 mg/kg/dia e de 15 mg/kg/dia (aproximadamente 3 e 4 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD, respetivamente).

Desenvolvimento pré e pós-natal

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos para determinação do intervalo de doses, uma dose materna de 6 mg/kg/dia (aproximadamente 5 a 6 vezes a exposição humana com a MRHD), do 6.º dia de gestação ao 6.º dia de lactação, resultou em pesos inferiores das crias. No estudo clínico principal de desenvolvimento pré e pós-natal, o nerandomilast administrado a ratos gestantes, desde o 6.º dia de gestação até ao 20.º dia de lactação, não teve efeitos adversos no desempenho materno ou toxicidade, nem no desenvolvimento, comportamento e desempenho reprodutivo da geração F1 (descendentes) até à dose mais elevada testada de 3 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição humana com base na AUC com a MRHD). Neste estudo, o nerandomilast foi detetado no plasma de crias de ratos durante o período de lactação.

Num estudo de secreção de leite de dose única em ratos fêmea lactantes que receberam nerandomilast radiomarcado por via oral, observaram-se concentrações semelhantes de radioatividade total no leite e no plasma das fêmeas lactantes, tendo a concentração máxima de radioatividade sido observada 1 hora após a administração, concentração essa que se reduziu significativamente 24 horas após a administração. A concentração da radioatividade total no leite animal não prevê necessariamente a concentração da substância ativa no leite humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película de 9 mg

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Hipromelose 2910
Talco
Manitol
Macrogol 8000
Óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimidos revestidos por película de 18 mg

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Hipromelose 2910
Talco
Manitol
Macrogol 8000
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados para dose unitária em PVC/alumínio.
Embalagens de 10 × 1, 30 × 1 ou 60 × 1 comprimidos revestidos por película.

Frasco de PEAD com fecho resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação (e manuseamento)

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película
nerandomilast

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 9 mg de nerandomilast.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
10 × 1 comprimidos revestidos por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película
60 × 1 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2040/001 10 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/002 30 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/003 60 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/004 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/005 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jascayd 9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jascayd 9 mg comprimidos
nerandomilast

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película
nerandomilast

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 9 mg de nerandomilast.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2040/004 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/005 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película
nerandomilast

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 18 mg de nerandomilast.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
10 × 1 comprimidos revestidos por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película
60 × 1 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2040/006 10 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/007 30 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/008 60 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/009 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/010 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jascayd 18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jascayd 18 mg comprimidos
nerandomilast

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película
nerandomilast

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 18 mg de nerandomilast.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2040/009 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2040/010 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Jascayd 9 mg comprimidos revestidos por película Jascayd 18 mg comprimidos revestidos por película nerandomilast

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Jascayd e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jascayd
3. Como tomar Jascayd
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jascayd
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Jascayd e para que é utilizado

Jascayd contém a substância ativa nerandomilast.

Trata-se de um medicamento chamado inibidor da fosfodiesterase 4B, que ajuda a regular a atividade do seu sistema imunitário e a reduzir a formação de cicatrizes nos tecidos.

Jascayd é utilizado:

- para tratar fibrose pulmonar idiopática (FPI) em adultos;
- para tratar fibrose pulmonar progressiva (FPP) em adultos.

A FPI e a FPP são doenças pulmonares em que o tecido dos pulmões fica espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo (fibrose pulmonar). As cicatrizes dificultam a passagem do oxigénio dos pulmões para a corrente sanguínea, tornando-se difícil respirar fundo. Jascayd ajuda a reduzir a formação adicional de cicatrizes e rigidez dos pulmões (fibrose pulmonar), ajudando, assim, a respirar melhor.

2. O que precisa de saber antes de tomar Jascayd

Não tome Jascayd

- se tem alergia ao nerandomilast ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Jascayd:

- se estiver a tomar nintedanib ou pirfenidona, uma vez que isso pode aumentar o risco de certos efeitos indesejáveis;
- se tiver problemas de estômago ou intestinais;
- se tem, ou teve no passado, problemas de estômago ou intestinais ao tomar nintedanib ou pirfenidona;
- se tiver problemas de saúde mental.

Fale com o seu médico enquanto estiver a tomar Jascayd:

- se tiver diarreia, enjoos (náuseas) ou perder o apetite;
- se perder peso de forma não intencional.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças ou adolescentes, pois não se sabe se é seguro e eficaz nesta população.

Outros medicamentos e Jascayd

Jascayd pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam e outros medicamentos podem afetar o modo como Jascayd funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar pirfenidona (outro medicamento para tratar a FPI), pois pode reduzir a eficácia de Jascayd.

Adicionalmente, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois prevê-se que estes possam reduzir a eficácia de Jascayd:

- carbamazepina: um medicamento para tratar a epilepsia e certos tipos de dor nos nervos;
- hipericão (Erva de S. João): um medicamento à base de plantas utilizado para ajudar no tratamento da depressão ligeira, dos sintomas da menopausa e de certas condições relacionadas com o humor, como a ansiedade;
- rifampicina: um antibiótico para tratar a tuberculose e outras infeções bacterianas;
- fenitoína: um medicamento para tratar a epilepsia;
- bosentano: um medicamento para tratar a hipertensão arterial pulmonar;
- metamazol: um medicamento para aliviar a dor e reduzir a febre.

Além disso, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos indicados abaixo. O seu médico poderá reduzir a sua dose de Jascayd se tomar algum destes medicamentos, uma vez que podem aumentar os níveis de Jascayd no sangue:

- claritromicina: um antibiótico para tratar infeções bacterianas;
- itraconazol: um medicamento para tratar infeções fúngicas;
- ritonavir: um medicamento para tratar infeções por COVID-19 e VIH.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento pode causar perda da gravidez (aborto espontâneo). Deve utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento com Jascayd. Se engravidar enquanto estiver a tomar este

medicamento, informe imediatamente o seu médico. Você e o seu médico decidirão se o benefício de tomar o medicamento é maior do que o risco para o seu bebê.

Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Não amamente durante o tratamento com Jascayd.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Jascayd influencie a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Jascayd contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Jascayd contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Jascayd

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá indicar-lhe a quantidade de Jascayd que deve tomar e quando deve tomá-lo.

A dose recomendada é de 1 comprimido de Jascayd 18 mg duas vezes ao dia. Tome os comprimidos com aproximadamente 12 horas de intervalo.

O seu médico poderá decidir reduzir a sua dose de Jascayd para 9 mg duas vezes ao dia, dependendo:

- da sua tolerância ao medicamento;
- de outros medicamentos que esteja a tomar.

Tomar este medicamento

- Engula os comprimidos inteiros com água.
- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Se não conseguir engolir os comprimidos de Jascayd inteiros:

- Encha um copo com cerca de 100 ml de água sem gás, que esteja à temperatura ambiente. Não utilize quaisquer outros líquidos.
- Deixe o comprimido cair na água sem o esmagar.
- Mexa regularmente durante cerca de 15 a 20 minutos até que o comprimido fique desfeito em pedaços muito pequenos (o comprimido não se dissolve completamente).
- Beba a mistura de Jascayd e água no prazo de 2 horas após a preparação.
- Se não beber a mistura imediatamente, mexa-a novamente antes de beber.
- Encha o copo com mais 100 ml de água e beba. Deste modo, garante que tomou a dose completa.

Se tomar mais Jascayd do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Jascayd

Se se esquecer de uma dose, tome a dose seguinte à hora habitual. **Não** tome a dose esquecida. **Não** tome mais de 2 comprimidos de 18 mg de Jascayd num dia.

Se parar de tomar Jascayd

Deve continuar a tomar Jascayd até que o seu médico lhe diga para parar.
Não pare de tomar Jascayd sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale com o seu médico se tiver algum efeito indesejável.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diarreia;

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- apetite diminuído;
- sensação de enjojo (náuseas);
- dor de costas;
- perda de peso.

Fibrose pulmonar progressiva (FPP)

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diarreia.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- apetite diminuído;
- sensação de enjojo (náuseas);
- dor de costas;
- perda de peso.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Jascayd

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Jascayd

Jascayd 9 mg comprimidos

- A substância ativa é o nerandomilast. Cada comprimido contém 9 mg de nerandomilast.
- Os outros componentes são:
 - lactose mono-hidratada;
 - celulose microcristalina;
 - hidroxipropilcelulose;
 - croscarmellose sódica;
 - estearato de magnésio;
 - hipromelose 2910;
 - talco;
 - manitol;
 - macrogol 8000;
 - óxido de ferro amarelo (E172).

Jascayd 18 mg comprimidos

- A substância ativa é o nerandomilast. Cada comprimido contém 18 mg de nerandomilast.
- Os outros componentes são:
 - lactose mono-hidratada;
 - celulose microcristalina;
 - hidroxipropilcelulose;
 - croscarmellose sódica;
 - estearato de magnésio;
 - hipromelose 2910;
 - talco;
 - manitol;
 - macrogol 8000;
 - óxido de ferro vermelho (E172);
 - óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Jascayd e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Jascayd 9 mg são de cor amarelo-claro, ovais e biconvexos. Têm a gravação “F9” num dos lados e o logótipo da Boehringer Ingelheim no outro. Os comprimidos têm 9,5 mm de comprimento e 4,6 mm de largura.

Os comprimidos revestidos por película de Jascayd 18 mg são de cor vermelho-claro, ovais e biconvexos. Têm a gravação “F18” num dos lados e o logótipo da Boehringer Ingelheim no outro. Os comprimidos têm 12 mm de comprimento e 5,9 mm de largura.

Os comprimidos de Jascayd estão disponíveis em:

- Blisters perfurados para dose unitária em PVC/alumínio.
As embalagens são de 10 × 1, 30 × 1 ou 60 × 1 comprimidos revestidos por película.
- Frasco de PEAD com fecho resistente à abertura por crianças.
As embalagens são de 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.