

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety
Jascayd 18 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 81,1 mg laktózy (ako monohydrát).

Jascayd 18 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 162,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety

Svetložltá, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „F9“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na druhej strane (dĺžka tablety: 9,5 mm, šírka tablety: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmom obalené tablety

Svetločervená, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „F18“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na druhej strane (dĺžka tablety: 12 mm, šírka tablety: 5,9 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jascayd je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF).

Jascayd je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnou pľúcnou fibrózou (PPF).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe ochorení, pre ktoré je Jascayd schválený.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 18 mg dvakrát denne, podávaných s odstupom približne 12 hodín.

Na základe individuálnej pacientovej znášanlivosti vedľajších účinkov hnačky alebo zníženej hmotnosti (pozri časť 4.4 a časť 4.8) a na základe očakávaného prínosu liečby nerandomilastom (pozri časť 5.1), možno dávku znížiť na 9 mg dvakrát denne (okrem u pacientov, ktorí súbežne používajú pirfenidón alebo silné alebo stredne silné induktory cytochrómu P450 3A (CYP3A), pozri časť 4.5). Po ústupe alebo pri dostatočnej kontrole nežiaducej reakcie sa môže znovu začať liečba odporúčanou dávkou 18 mg dvakrát denne.

Súbežné používanie so silnými inhibítormi CYP3A

Ak sa liek používa súbežne so silnými inhibítormi CYP3A, dávka sa musí znížiť na 9 mg dvakrát denne (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A

Ak sa liek používa súbežne so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A, odporúčaná dávka je 18 mg dvakrát denne a nesmie sa znížiť na 9 mg dvakrát denne (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie s pirfenidónom

Súbežné používanie s pirfenidónom znížilo expozíciu nerandomilastu približne o 50 % (pozri časť 4.5). U pacientov používajúcich pirfenidón je odporúčaná dávka 18 mg dvakrát denne a nesmie sa znížiť na 9 mg dvakrát denne.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá, nasledujúca dávka sa má užiť v ďalšom naplánovanom čase. Pacient nemá užiť dodatočnú dávku. Odporúčaná maximálna dávka 18 mg dvakrát denne sa nesmie prekročiť.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 15$ a < 90 ml/min, na základe vzorca CKD-EPI) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Liečba pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia ($eGFR < 15$ ml/min) sa neodporúča. U týchto pacientov sa neskúmala farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť nerandomilastu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Liečba pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa neodporúča. U týchto pacientov sa neskúmala farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť nerandomilastu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Jascayd je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s vodou.

Jascayd sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Alternatívny spôsob podávania

U pacientov, ktorí majú problém s prehĺtnutím celej tablety, možno tabletu rozpustiť v pohári s približne 100 ml nesýtenej pitnej vody izbovej teploty. Nesmú sa použiť žiadne iné tekutiny. Tableta sa má vložiť do vody bez rozdrvenia a pravidelne miešať po dobu približne 15-20 minút, kým sa nerozpustí na veľmi malé častice (tablety sa nerozpustia úplne). Výsledná disperzia sa má vypiť do 2 hodín od zmiešania. Ak sa disperzia nevypije ihneď, pacienti ju musia pred vypitím znovu zamiešať. Pohár sa má vypláchnuť približne 100 ml vody, ktorá sa má tiež vypiť, aby sa zaistilo podanie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka, nevoľnosť a znížená chuť do jedla

V klinických skúšaní boli hnačka, nevoľnosť a znížená chuť do jedla často hlásenými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.8), a to najmä u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast v kombinácii s nintedanibom alebo pirfenidónom. U väčšiny pacientov boli tieto nežiaduce reakcie miernej až stredne závažnej intenzity. Pacientov je potrebné sledovať a nežiaduce reakcie sa majú liečiť primeranou symptomatickou liečbou, podľa potreby napríklad hydratáciou a antidiarikami alebo antiemetikami. Zníženie základnej liečby nintedanibom alebo pirfenidónom sa má vykonávať v súlade s odporúčaniami v príslušných Súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Opatrnosť sa odporúča u pacientov, ktorí sú oslabení, majú existujúce gastrointestinálne príznaky alebo u ktorých sa v minulosti vyskytli významné gastrointestinálne nežiaduce reakcie na nintedanib alebo pirfenidón. Ak pacienti so závažnou alebo pretrvávajúcou hnačkou, nevoľnosťou alebo zníženou chuťou do jedla nereagujú na symptomatickú liečbu, na zníženie dávky (pozri časť 4.2) alebo na prerušenie liečby, liečba nerandomilastom sa má ukončiť.

Zníženie hmotnosti

Liečba nerandomilastom je spojená so stratou hmotnosti v závislosti od dávky, najmä pri súbežnom používaní nintedanibu. Počas liečby sa má pravidelne sledovať telesná hmotnosť. Ak sa nevysvetliteľná strata hmotnosti stáva progresívnou alebo je klinicky znepokojujúca, liečba sa má prehodnotiť a má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Nerandomilast sa má používať s opatrnosťou u pacientov s podváhou alebo s ochoreniami, pri ktorých môže byť ďalšia strata hmotnosti z medicínskeho hľadiska nežiaduca (pozri časť 4.8).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické poruchy môžu byť častou komorbiditou u pacientov s IPF a PPF. V klinických štúdiách s nerandomilastom boli vo všetkých liečebných skupinách hlásené psychiatrické udalosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov samovražedných myšlienok a správania. Odporúča sa rutinné sledovanie psychiatrických porúch.

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe hodnotenia *in vitro* sa nerandomilast metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Účinky iných liekov na nerandomilast

Silné inhibítory CYP3A

Klinický účinok:	Keď sa zdravým dobrovoľníkom podala jednorazová dávka 6 mg nerandomilastu súbežne s opakovanými dávkami itakonazolu (duálny silný inhibítor CYP3A a P-gp), expozícia nerandomilastu sa zvýšila 2,2-násobne pre hodnotu AUC a 1,3-násobne pre hodnotu C_{max} .
Opatrenie:	Ak sa liek používa súbežne so silnými inhibítormi CYP3A, dávka sa musí znížiť na 9 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).
Príklady:	klaritromycín, itakonazol, ritonavir

Silné alebo stredne silné induktory CYP3A

Klinický účinok:	Keď sa zdravým dobrovoľníkom podala jednorazová dávka 18 mg nerandomilastu súbežne s opakovanými dávkami karbamazepínu (silný induktor CYP3A), expozícia nerandomilastu sa znížila o 51 % pre parameter AUC a o 31 % pre parameter C_{max} . Keď sa zdravým dobrovoľníkom podala jednorazová dávka 18 mg nerandomilastu súbežne s opakovanými dávkami bosentanu (stredne silný induktor CYP3A), expozícia nerandomilastu sa znížila o 41 % pre hodnotu AUC a o 15 % pre hodnotu C_{max} .
Opatrenie:	Ak sa liek používa súbežne so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A, odporúčaná dávka je 18 mg dvakrát denne a nesmie sa znížiť na 9 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).
Príklady:	karmabazepín, ľubovník bodkovaný, rifampicín, fenytoín, bosentan, metamizol

Pirfenidón

Klinický účinok:	Súbežné používanie s pirfenidónom znížilo expozíciu nerandomilastu o približne 50 % na základe parametra $C_{trough,ss}$ pozorovaného v skúšaní fázy 3 u pacientov s IPF. Na základe údajov <i>in vitro</i> môže pirfenidón indukovať aktivitu CYP3A, čo vedie k zníženej expozícii nerandomilastu. Keď sa nerandomilast podával súbežne s pirfenidónom pacientom s IPF v tomto skúšaní fázy 3, nepozorovala sa účinnosť pri dávke 9 mg, ale pri dávke 18 mg sa pozorovalo zníženie poklesu úsilnej vitálnej kapacity (<i>Forced Vital Capacity</i> , FVC) (pozri časť 5.1).
Opatrenie:	U pacientov používajúcich pirfenidón je odporúčaná dávka 18 mg dvakrát denne a nesmie sa znížiť na 9 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Nintedanib

Súbežné používanie s nintedanibom nezmenilo na základe minimálnych koncentrácií v rovnovážnom stave expozíciu nerandomilastu.

Účinky nerandomilastu na iné lieky

Pri súbežnom používaní s nerandomilastom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike týchto liečiv: pirfenidón, nintedanib a perorálny midazolam (substrát CYP3A4). Na základe výsledkov súbežného používania s midazolamom sa neočakáva, že nerandomilast zníži alebo zvýši systémovú expozíciu iným liekom, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A, napr. perorálne kontraceptíva.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia

Na základe zistení v štúdiách na zvieratách môže nerandomilast spôsobiť stratu gravidity (pozri časť Gravidita nižšie a časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu a počas liečby používali účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití nerandomilastu u gravidných žien. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže nerandomilast spôsobiť stratu gravidity (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby sa počas užívania Jascaydu vyhli otehotneniu. Jascayd sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pacientkam je nutné odporučiť, aby informovali svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ak počas liečby Jascaydom otehotnejú alebo majú podozrenie, že môžu byť tehotné. Tehotné ženy a ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť o možnom riziku straty plodu.

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne údaje o prítomnosti nerandomilastu v ľudskom mlieku ani o jeho účinkoch na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali vylučovanie nerandomilastu do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Jascaydom ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve nerandomilastu na fertilitu u ľudí. U samcov a samíc potkanov sa pri 4-násobku expozície u ľudí nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jascayd nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú hnačka a zníženie hmotnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza frekvencie nežiaducich reakcií na základe 52-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaní fázy III (FIBRONEER-IPF u IPF a FIBRONEER-ILD u PPF) s dávkami nerandomilastu 9 mg alebo 18 mg dvakrát denne. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Nežiaduce reakcie</i>	<i>Kategória frekvencie</i>	
		<i>IPF^b</i>	<i>PPF</i>
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	znížená chuť do jedla	časté	časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka ^a	veľmi časté	veľmi časté
	nevoľnosť	časté	časté
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	bolesť chrbta	časté	časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	znížená hmotnosť ^a	časté	časté

^a pozri časť *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

^b Frekvencie boli vypočítané s vylúčením pacientov v skupine s dávkou 9 mg, ktorí súbežne dostávali pirfenidón, keďže táto kombinácia sa neodporúča z dôvodu klinicky významnej liekovej interakcie (pozri časť 4.2 a časť 4.5).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka

U väčšiny pacientov liečených nerandomilastom bola hnačka miernej až stredne závažnej intenzity a všeobecne sa vyskytla počas prvých 3 mesiacov liečby.

Väčšina prípadov bola liečená symptomatickou liečbou antidiaroidikami a v prípade potreby znížením základnej liečby nintedanibom alebo pirfenidónom.

Závažná hnačka bola hlásená častejšie u pacientov užívajúcich nerandomilast v kombinácii s nintedanibom.

Frekvencia hnačky závisela od prítomnosti a typu základnej liečby (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Častosť výskytu hnačky podľa podskupín základnej liečby v priebehu 52 týždňov v skúšaní FIBRONEER-IPF (pacienti s IPF) a skúšaní FIBRONEER-ILD (pacienti s PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg dvakrát denne	Nerandomilast 18 mg dvakrát denne	Placebo	Nerandomilast 9 mg dvakrát denne	Nerandomilast 18 mg dvakrát denne
Bez základnej liečby	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Základná liečba nintedanibom	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Základná liečba pirfenidónom	8 %	n.a. ^a	23 %	n.a. ^b	n.a. ^b	n.a. ^b

^a Neuplatňuje sa, pretože dávka 9 mg nerandomilastu dvakrát denne sa neodporúča pre pacientov užívajúcich pirfenidón.

^b Neuplatňuje sa, pretože pirfenidón nebol povolený ako základná liečba v skúšaní FIBRONEER-ILD.

IPF

U pacientov liečených v skúšaní FIBRONEER-IPF bez základnej liečby IPF nebola hlásená závažná hnačka. Pri základnej liečbe nintedanibom bola závažná hnačka hlásená u 5 % pri dávke 18 mg, u 2 % pri 9 mg a u < 1 % pri placebe, pri základnej liečbe pirfenidónom nebola hlásená hnačka.

Hnačka bola najčastejšou nežiaducou reakciou spojenou s ukončením liečby a vyskytovala sa najčastejšie pri základnej liečbe nintedanibom. Bez základnej liečby IPF došlo k ukončeniu liečby v 1 % pri 18 mg a žiadne ukončenie nebolo hlásené pri 9 mg ani pri placebe. Pri základnej liečbe nintedanibom bolo ukončenie liečby hlásené u 13 % pri 18 mg, u 2 % pri 9 mg a u 1 % pri placebe. Pri základnej liečbe pirfenidónom nebolo hlásené žiadne ukončenie liečby pri 18 mg ani pri placebe.

PPF

U pacientov liečených v skúšaní FIBRONEER-ILD nebola pri liečbe bez základnej liečby nintedanibom hlásená závažná hnačka. Pri základnej liečbe nintedanibom bola závažná hnačka hlásená u 2 % pri 18 mg, u 1 % pri 9 mg a u < 1 % pri placebe.

Hnačka bola najčastejšou nežiaducou reakciou spojenou s ukončením liečby a vyskytovala sa najčastejšie pri základnej liečbe nintedanibom. Bez základnej liečby nintedanibom došlo k ukončeniu liečby u 1 % pri 18 mg a pri 9 mg ani pri placebe nebolo hlásené žiadne ukončenie liečby. Pri základnej liečbe nintedanibom došlo k ukončeniu liečby u 4 % pri 18 mg, u 3 % pri 9 mg a u 1 % pri placebe.

Zníženie hmotnosti

V klinických skúšaniach sa zníženie hmotnosti začalo po druhom týždni liečby a stabilizovalo sa po 12 týždňoch liečby.

IPF

V skúšaní FIBRONEER-IPF bola priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti od východiskového stavu do 52. týždňa -2,6 kg u pacientov liečených nerandomilastom 18 mg, -2,4 kg u pacientov liečených nerandomilastom 9 mg a -1,8 kg u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Frekvencia zníženia hmotnosti závisela od prítomnosti a typu základnej liečby IPF: bez základnej liečby IPF bolo zníženie hmotnosti hlásené u 7 % pri 18 mg, u 1 % pri 9 mg a u 6 % pri placebe. Pri základnej liečbe nintedanibom u 16 % pri 18 mg, u 13 % pri 9 mg a u 11 % pri placebe. Pri základnej liečbe pirfenidónom u 5 % pri 18 mg aj pri placebe.

V skúšaní FIBRONEER-ILD bola priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti od východiskového stavu do 52. týždňa -3,2 kg u pacientov liečených nerandomilastom 18 mg, -2,0 kg u pacientov liečených nerandomilastom 9 mg a -2,0 kg u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Frekvencia zníženia hmotnosti závisela od prítomnosti alebo neprítomnosti základnej liečby nintedanibom: bez základnej liečby nintedanibom bolo zníženie hmotnosti hlásené u 10 % pri 18 mg, u 5 % pri 9 mg a u 4 % pri placebe. Pri základnej liečbe nintedanibom u 11 % pri 18 mg, u 9 % pri 9 mg a u 8 % pri placebe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V klinických skúšaní sa u zdravých dobrovoľníkov skúmali jednorazové dávky až do 48 mg nerandomilastu bez preukázania hraničnej dávky pre toxicitu. Boli hlásené prípady náhodného predávkovania u pacientov, ktorí dostávali dávky až do 72 mg/deň po dobu až 17 dní.

Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom nerandomilastu.

Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta z hľadiska akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a podať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA61

Mechanizmus účinku

Nerandomilast je selektívny inhibítor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s preferenciou inhibície izoenzýmu PDE4B pred PDE4A, C a D. Na základe údajov *in vitro* je selektivita 9-násobná oproti PDE4D, 24-násobná oproti PDE4A a 870-násobná oproti PDE4C. Pri odporúčaných dávkach sa môže očakávať inhibícia PDE4B a slabšia inhibícia PDE4D. PDE4 hydrolyzuje a inaktivuje cyklický adenosínmonofosfát (cAMP). Nerandomilast má antifibrotické aj imunomodulačné účinky, pretože inhibícia uprednostňujúca PDE4B zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP a znižuje expresiu profibrotických rastových faktorov a zápalových cytokínov, ktoré sú nadmerne exprimované pri fibrotickom ochorení pľúc.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Pri jednorazových dávkach nerandomilastu až do 48 mg (2,2-násobok odhadovanej expozície $C_{max,ss}$ pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí) sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie intervalu QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie (FIBRONEER-IPF) hodnotilo klinickú účinnosť a bezpečnosť nerandomilastu u dospelých pacientov s IPF so základnou liečbou nintedanibom alebo pirfenidónom, alebo bez nej. Pacienti museli mať hodnotu úsilnej vitálnej kapacity (*Forced Vital Capacity*, FVC) väčšiu alebo rovnú 45 % predpokladanej hodnoty a difúziu kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý (DLCO) väčšiu alebo rovnú 25 % predpokladanej normálnej hodnoty korigovanej pre hemoglobín (Hb). 1 177 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na podávanie nerandomilastu 9 mg dvakrát denne, nerandomilastu 18 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne, počas najmenej 52 týždňov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti nintedanibu alebo pirfenidónu v porovnaní s neprítomnosťou týchto základných liečob vo východiskovom stave. Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bola absolútna zmena hodnoty FVC v ml od východiskového stavu v 52. týždni, v porovnaní s placebom. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu ktorejkoľvek zo zložiek zloženého koncového ukazovateľa: prvá akútna exacerbácia IPF, prvá hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania skúšania. Pacienti boli sledovaní počas mediánu času 14,6 mesiaca v čase hlavnej analýzy a 17,0 mesiacov v čase analýzy na konci skúšania.

Populáciu štúdie tvorilo 83 % mužov a 17 % žien, v priemernom veku 70 rokov (rozsah: 42 až 90 rokov). 31 % pacientov malo 75 rokov a viac. 68 % populácie štúdie boli belosi, 32 % Ázijci a 0,5 % černosí/Afroameričania. Pľúcna hypertenzia bola hlásená u 3 % pacientov vo východiskovom stave. 78 % pacientov dostávalo stabilnú liečbu nintedanibom (46 %) alebo pirfenidónom (32 %) a 22 % nedostávalo žiadnu z týchto liečob (15 % pacientov nebolo predtým liečených a 8 % predtým ukončilo liečbu nintedanibom alebo pirfenidónom). Na začiatku bola priemerná hodnota FVC 2 843 ml, čo je 78 % predpokladanej normálnej hodnoty. Pacienti, ktorí dostávali základnú liečbu nintedanibom alebo pirfenidónom, mali na začiatku pokročilejšie ochorenie v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali základnú liečbu, čo sa prejavilo nižším priemerným predpokladaným % hodnoty FVC (77 % oproti 82 %), nižším priemerným predpokladaným % hodnoty DLCO (50 % oproti 55 %), dlhším priemerným časom od prvej diagnózy (3,7 roka oproti 2,8 roka) a častejším používaním doplnkového kyslíka (23 % oproti 16 %).

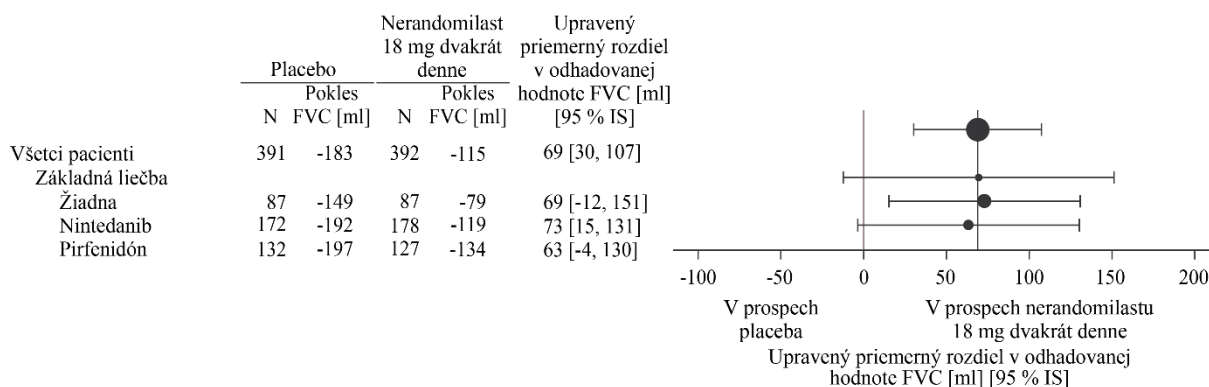
Zmena hodnoty FVC od východiskového stavu

Celkovo sa primárny koncový ukazovateľ absolútnej zmeny hodnoty FVC (v ml) od východiskového stavu v 52. týždni u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast štatisticky významne zlepšil v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Upravený priemerný pokles u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg alebo 9 mg dvakrát denne bol -115 ml a -139 ml, v uvedenom poradí, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval upravený priemerný pokles -183 ml. Príslušný rozdiel v liečbe v porovnaní so skupinou s placebom bol 69 ml (95 % IS: 30, 107; p-hodnota: 0,0005) a 45 ml (95 % IS: 6, 83; p-hodnota: 0,0222).

U pacientov, ktorí dostávali pirfenidón ako základnú liečbu IPF, sa pozorovala lieková interakcia (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa nepozoroval žiadny liečebný účinok, keď dostávali 9 mg nerandomilastu dvakrát denne.

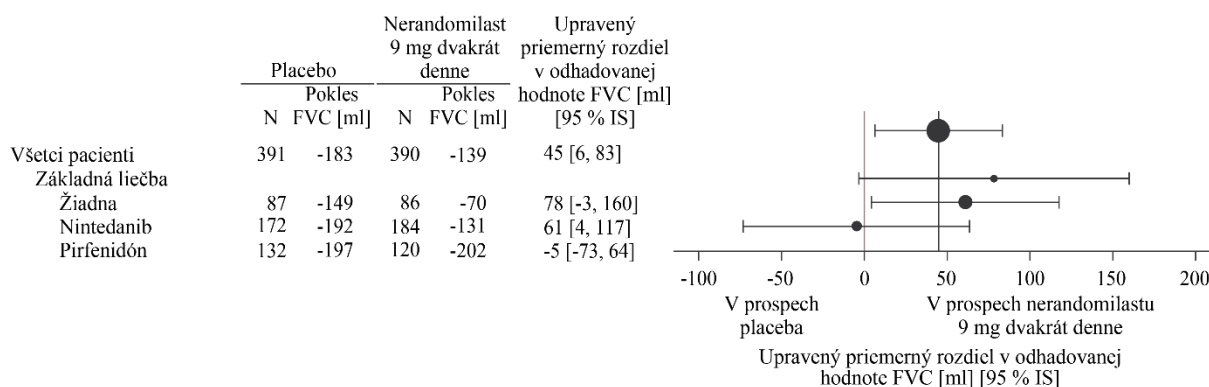
Výsledky pre primárny koncový ukazovateľ v celkovej populácii a podľa základnej liečby IPF pre dávky nerandomilastu 18 mg a 9 mg v porovnaní s príslušným placebom sú v uvedenom poradí zobrazené na obrázku 1 a obrázku 2.

Obrázok 1. Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v 52.týždni v štúdiu FIBRONEER-IPF u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Pacientom, ktorí zomreli pred 52. týždňom, bola priradená zmena 10. percentilu od východiskovej hodnoty.

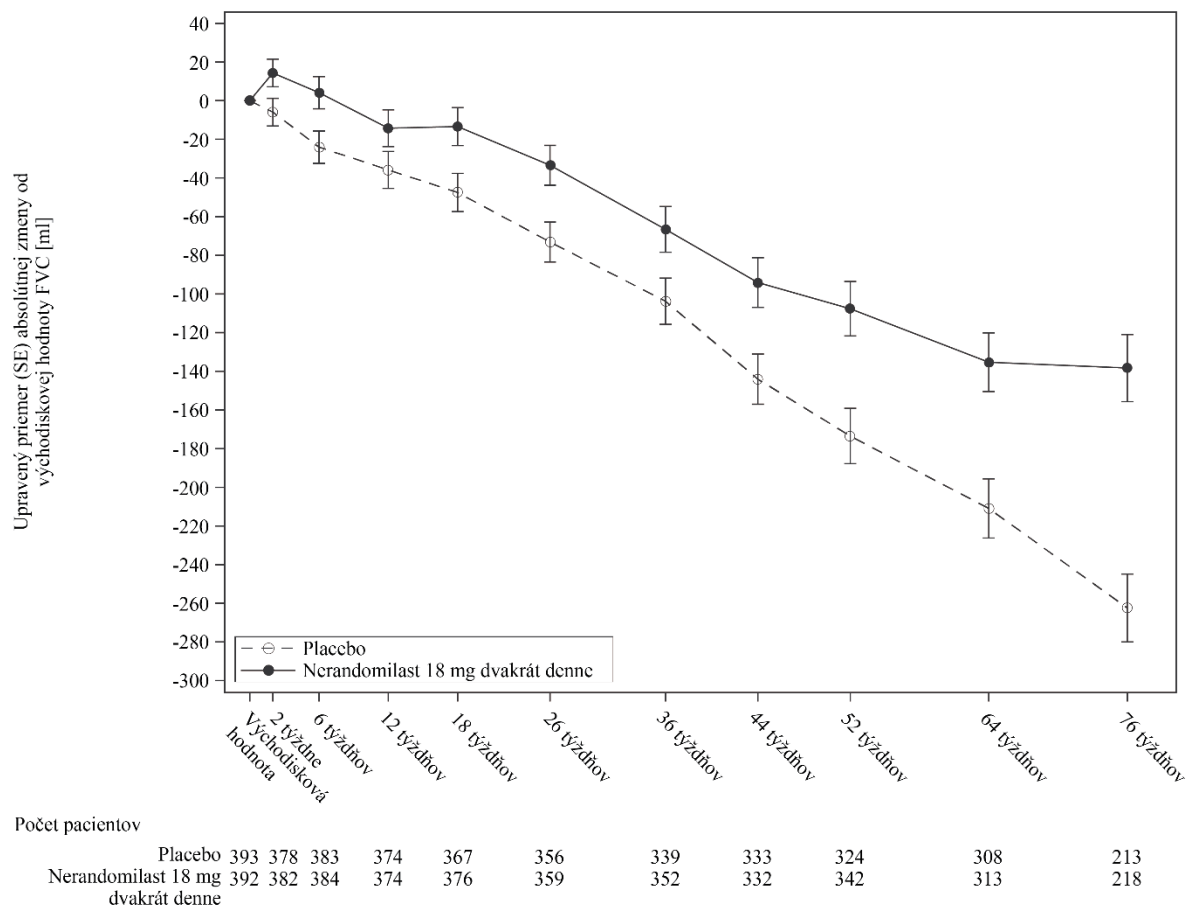
Obrázok 2. Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v 52.týždni v štúdiu FIBRONEER-IPF u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.



Pacientom, ktorí zomreli pred 52. týždňom, bola priradená zmena 10. percentilu od východiskovej hodnoty.

Obrázok 3 zobrazuje zmenu hodnoty FVC od východiskového stavu v čase u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg dvakrát denne, v porovnaní s príslušným placebom. Keď sa priemerná upravená zmena hodnoty FVC od východiskového stavu zobrazila graficky v čase, krivky sa začali oddeľovať v 2. týždni a naďalej sa rozchádzali až do 52. týždňa a ďalej. Tento účinok v čase sa pozoroval konzistentne vo všetkých podskupinách podľa základnej liečby IPF.

Obrázok 3. Zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v čase v štúdiu FIBRONEER-IPF u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



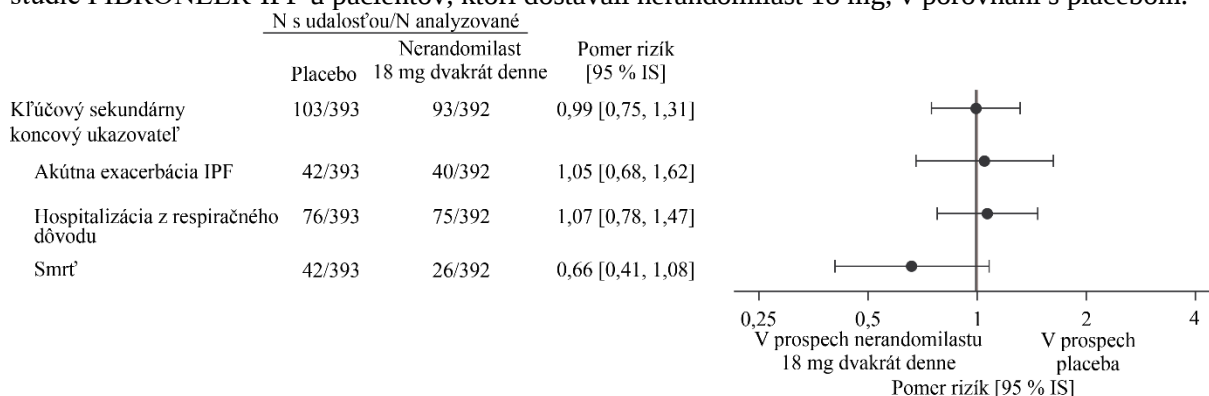
Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF, prvej hospitalizácie z respiračného dôvodu alebo úmrtia

Kľúčovým sekundárnym zloženým koncovým ukazovateľom bol čas do prvej udalosti akútnej exacerbácie IPF, hospitalizácie z respiračného dôvodu alebo úmrtia počas trvania skúšania. Akútna exacerbácia IPF bola definovaná ako akútne zhoršenie alebo rozvoj dyspnoe, zvyčajne trvajúce menej ako 1 mesiac, zobrazenie počítačovou tomografiou s nálezom nových obojstranných opacít mliečneho skla a/alebo konsolidácií, superponovaných na pozadí vzoru, ktoré zodpovedalo IPF, a zhoršenie, ktoré nebolo úplne vysvetlené srdcovým zlyhávaním alebo objemovým preťažením. Akútne exacerbácie IPF ani hospitalizácie z respiračného dôvodu neboli nezávisle posúdené.

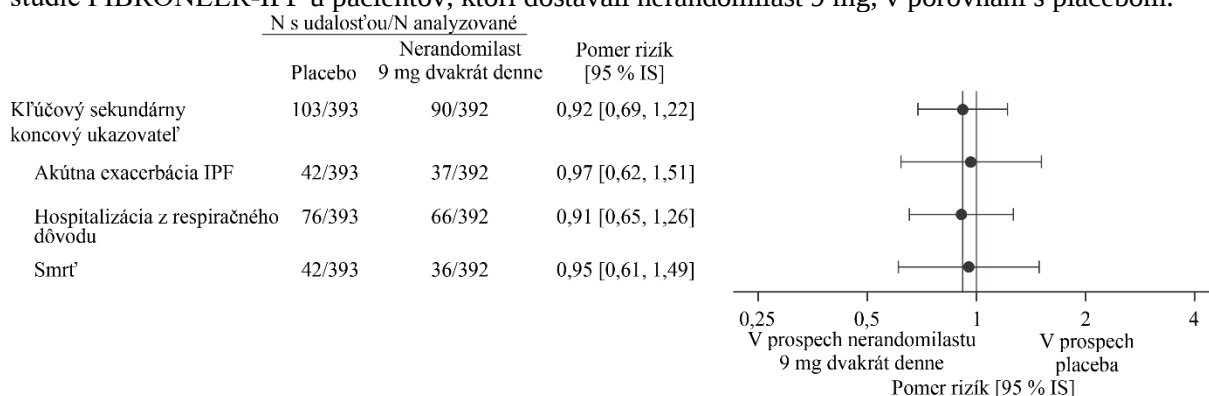
Celkovo sa nestanovil štatisticky významný rozdiel v liečbe pre skupiny s nerandomilastom 18 mg alebo 9 mg v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o kľúčový sekundárny zložený koncový ukazovateľ. V čase hlavnej analýzy sa udalosti kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa vyskytli u 85 pacientov (22 %) v skupine s 18 mg, u 79 pacientov (20 %) v skupine s 9 mg a u 80 pacientov (20 %) v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bol pomer rizík (HR) pre čas do prvej udalosti 1,17 (95 % IS: 0,86; 1,59, $p = 0,3102$) pre dávku 18 mg a 1,03 (95 % IS: 0,75; 1,41, $p = 0,8568$) pre dávku 9 mg.

Výsledky pre nerandomilast 18 mg a 9 mg v porovnaní s placebom pre kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ a jeho zložky počas trvania štúdie FIBRONEER-IPF v čase analýzy na konci skúšania nájdete na obrázku 4 a obrázku 5.

Obrázok 4. Akútna exacerbácia IPF, hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania štúdie FIBRONEER-IPF u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Obrázok 5. Akútna exacerbácia IPF, hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania štúdie FIBRONEER-IPF u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.

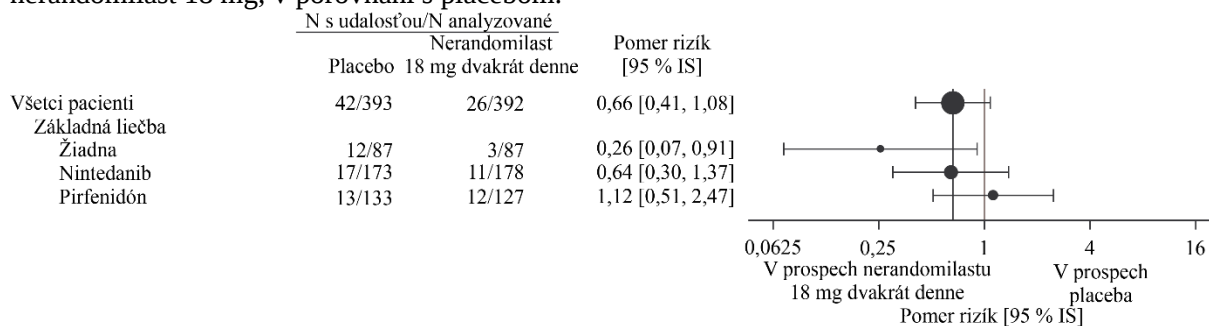


Výsledky sú zobrazené pre celkovú populáciu užívajúcu nerandomilast 9 mg dvakrát denne v porovnaní s príslušným placebom.

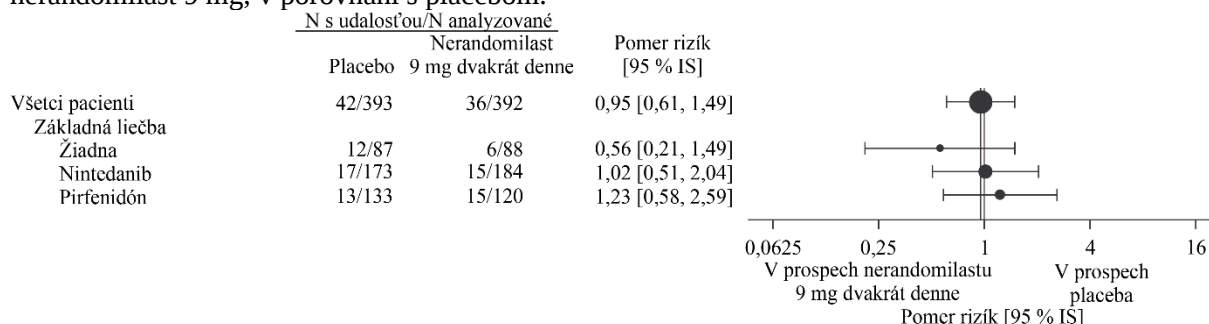
V analýze na konci skúšania sa úmrtia vyskytli u 26 pacientov (7 %) v skupine s 18 mg, u 36 pacientov (9 %) v skupine s 9 mg a u 42 pacientov (11 %) v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bol pomer rizík pre čas do úmrtia 0,66 (95 % IS: 0,41; 1,08) pre dávku 18 mg a 0,95 (95 % IS: 0,61; 1,49) pre dávku 9 mg.

Obrázok 6 a obrázok 7 zobrazujú analýzu času do úmrtia počas celého skúšania (analýza na konci skúšania) v skupinách s dávkou nerandomilastu 18 mg a 9 mg, v porovnaní s príslušným placebom pre podskupiny podľa základnej liečby.

Obrázok 6. Čas do úmrtia počas trvania štúdie FIBRONEER-IPF u pacientov užívajúcich nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Obrázok 7. Čas do úmrtia počas trvania štúdie FIBRONEER-IPF u pacientov užívajúcich nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.



Výsledky sú zobrazované pre celkovú populáciu užívajúcu nerandomilast 9 mg dvakrát denne v porovnaní s príslušným placebom.

Progresívna pľúcna fibróza (PPF)

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie (FIBRONEER-ILD) hodnotilo klinickú účinnosť a bezpečnosť nerandomilastu u dospelých pacientov s PPF. Pacienti s PPF boli vybraní, pokiaľ mali relevantnú fibrózu (väčšiu ako 10 % fibrotických znakov) na zobrazení počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (*High Resolution Computed Tomography*, HRCT) a vykazovali klinické prejavy progresie (definované ako pokles hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) väčší alebo rovný 10 %, pokles hodnoty FVC väčší alebo rovný 5 % a menej ako 10 % so zhoršením respiračných príznakov alebo výsledkov zobrazovacích vyšetrení alebo zhoršenie respiračných príznakov a výsledkov zobrazovacích vyšetrení, všetky počas 24 mesiacov pred skrútingom). Pacienti museli mať hodnotu FVC väčšiu alebo rovnú 45 % predpokladanej hodnoty a difúznú kapacitu pľúc pre oxid uhoľnatý (DLCO) väčšiu alebo rovnú 25 % predpokladanej normálnej hodnoty korigovanej pre hemoglobín (Hb). Spôsobilí pacienti buď boli alebo neboli liečení stabilnou základnou liečbou nintedanibom. 1 178 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na podávanie nerandomilastu 9 mg dvakrát denne, nerandomilastu 18 mg dvakrát denne alebo placeba dvakrát denne, počas najmenej 52 týždňov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti alebo neprítomnosti základnej liečby nintedanibom a podľa vzoru na zobrazení počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (HRCT) (fibrotický vzor bežnej intersticiálnej pneumónie (*Usual Interstitial Pneumonia*, UIP) alebo podobný UIP oproti iným fibrotickým vzorom) podľa centrálneho hodnotenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bola absolútna zmena FVC v ml od východiskového stavu v 52. týždni, v porovnaní s placebom. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu ktorejkoľvek zo zložiek zloženého koncového ukazovateľa: prvá akútna exacerbácia intersticiálneho ochorenia pľúc (*Interstitial Lung Disease*, ILD), prvá hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania skúšania. Pacienti boli sledovaní počas mediánu času 15,4 mesiaca v čase hlavnej analýzy a 17,2 mesiacov v čase analýzy na konci skúšania.

Populáciu štúdie tvorilo 56 % mužov a 44 % žien, v priemernom veku 66 rokov (rozsah: 26 až 88 rokov). 20 % pacientov malo 75 rokov a viac. 58 % populácie štúdie boli belosi, 39 % Ázijci a 1 % černosi alebo Afroameričania. Pľúcna hypertenzia bola hlásená u 5 % pacientov vo východiskovom stave.

44 % pacientov dostávalo stabilnú liečbu nintedanibom a 56 % nebolo liečených nintedanibom (44 % pacientov nebolo predtým liečených a 12 % predtým ukončilo liečbu nintedanibom). Na východiskovom zobrazení HRCT malo 71 % pacientov fibrotický vzor UIP alebo podobný UIP a 29 % pacientov malo iné fibrotické vzory. Základnými klinickými diagnózami ILD boli autoimunitné ILD (28 %), hypersenzitívna pneumonitída (20 %), neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia (20 %), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia (19 %) a iné ILD (14 %). Vo východiskovom stave bola priemerná hodnota FVC 2 353 ml, čo predstavuje 70 % predpokladanej normálnej hodnoty. Pacienti, ktorí dostávali základnú liečbu nintedanibom, mali vo východiskovom stave pokročilejšie ochorenie v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali základnú liečbu, čo sa prejavilo mierne nižším priemerným predpokladaným % FVC (69 % oproti 71 %), nižším priemerným predpokladaným % hodnoty DLCO (45 % oproti 52 %), mierne dlhším

priemerným časom od prvej diagnózy ILD (4,4 roka oproti 4,0 roka) a častejším používaním doplnkového kyslíka (38 % oproti 19 %).

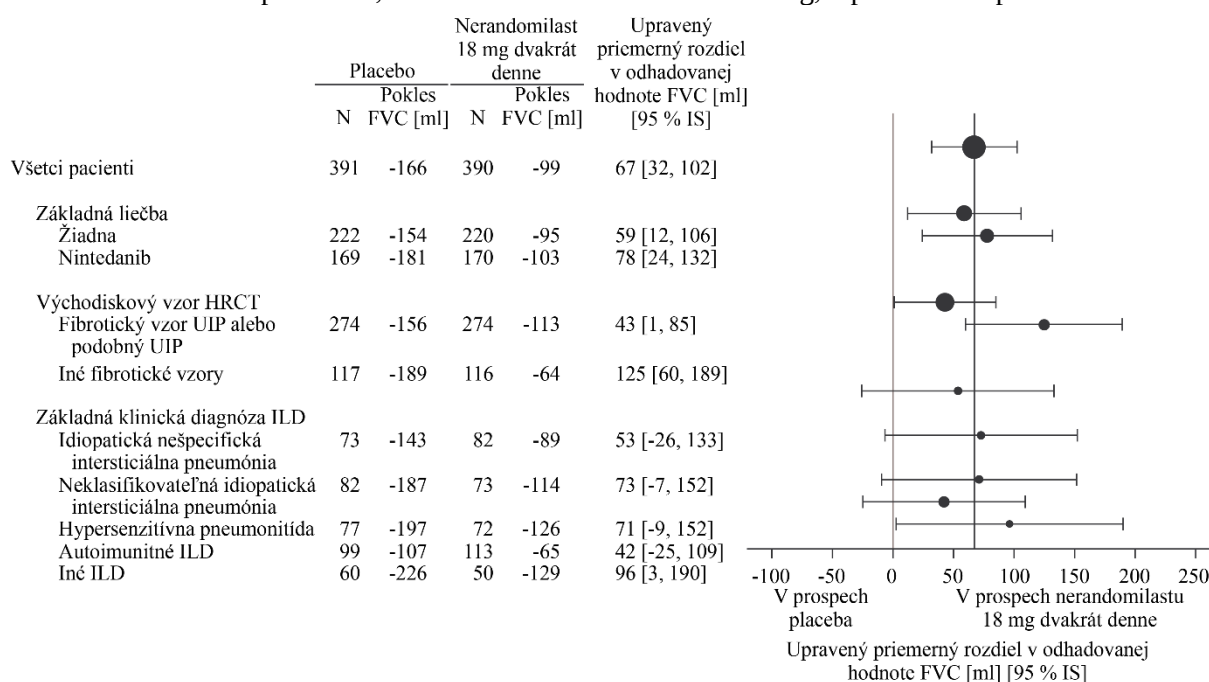
Zmena hodnoty FVC od východiskového stavu

Celkovo sa primárny koncový ukazovateľ absolútnej zmeny hodnoty FVC (v ml) od východiskového stavu v 52. týždni u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast štatisticky významne zlepšil v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Upravený priemerný pokles u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg alebo 9 mg dvakrát denne bol -99 ml a -85 ml, v uvedenom poradí, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval upravený priemerný pokles -166 ml. Príslušný rozdiel v liečbe v porovnaní so skupinou s placebom bol 67 ml (95 % IS: 32, 102; p-hodnota: 0,0002) a 81 ml (95 % IS: 46, 116; p-hodnota: < 0,0001).

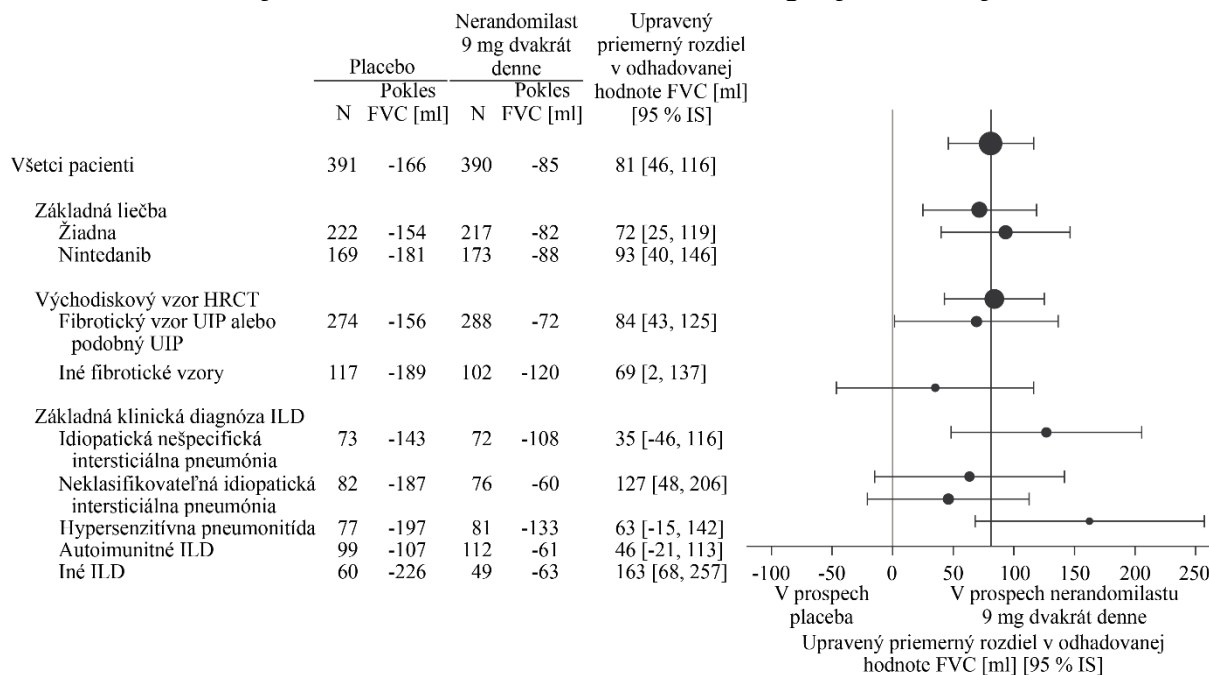
Primárna analýza bola konzistentná vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách podľa prítomnosti alebo neprítomnosti základnej liečby nintedanibom, vzorca na zobrazení HRCT a základných klinických diagnóz ILD. Pozri obrázok 8 a obrázok 9.

Obrázok 8. Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v 52. týždni v štúdiu FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Pacientom, ktorí zomreli pred 52. týždňom, bola priradená zmena 10. percentilu od východiskovej hodnoty.

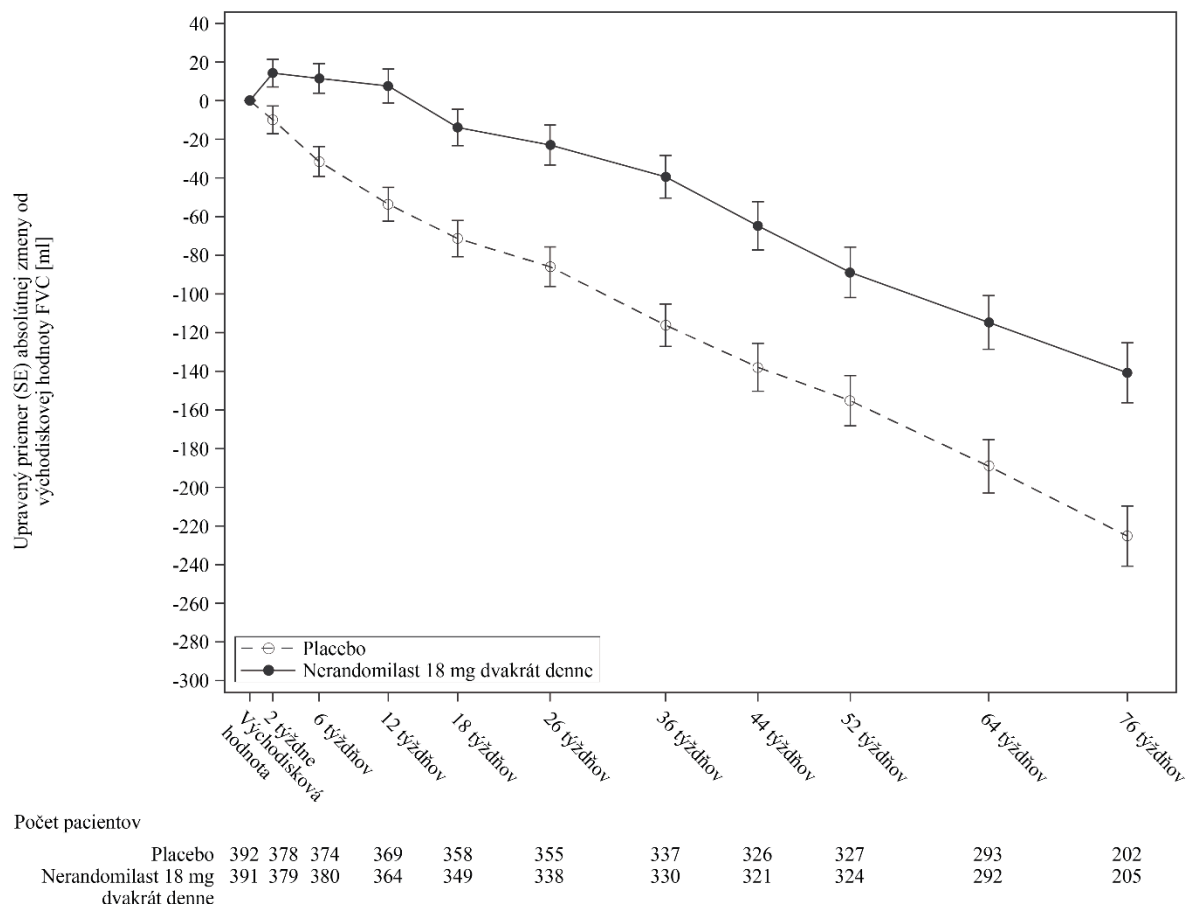
Obrázok 9. Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v 52. týždni v štúdií FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.



Pacientom, ktorí zomreli pred 52. týždňom, bola priradená zmena 10. percentilu od východiskovej hodnoty.

Obrázok 10 zobrazuje zmenu hodnoty FVC od východiskového stavu v čase u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg dvakrát denne, v porovnaní s príslušným placebom. Keď sa priemerná upravená zmena hodnoty FVC od východiskového stavu zobrazila graficky v priebehu času, krivky sa začali oddeľovať v 2. týždni a oddelené zostali až do 52. týždňa a ďalej. Tento účinok v čase sa pozoroval konzistentne bez ohľadu na základnú liečbu nintedanibom.

Obrázok 10. Zmena hodnoty FVC (ml) od východiskového stavu v čase v štúdiu FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



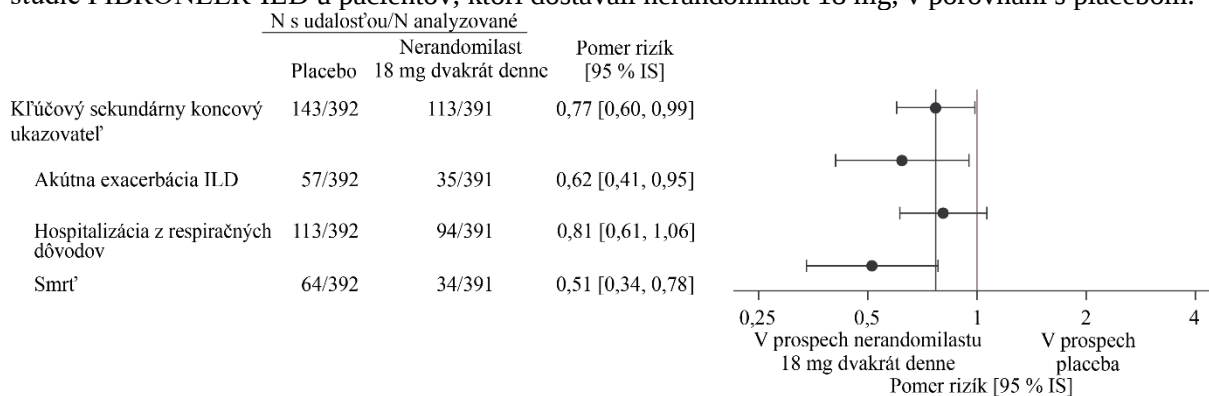
Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD, prvej hospitalizácie z respiračného dôvodu alebo úmrtia

Kľúčovým sekundárnym zloženým koncovým ukazovateľom bol čas do prvej udalosti akútnej exacerbácie ILD, hospitalizácie z respiračného dôvodu alebo úmrtia počas trvania skúšania. Akútna exacerbácia ILD bola definovaná ako akútne zhoršenie alebo rozvoj dyspnoe, zvyčajne trvajúce menej ako 1 mesiac, zobrazenie počítačovou tomografiou s nálezom nových obojstranných opacít mliečného skla a/alebo konsolidácií, superponovaných na pozadí vzoru, ktoré zodpovedalo fibrotizujúcej ILD, a zhoršenie, ktoré nebolo úplne vysvetlené srdcovým zlyhávaním alebo objemovým preťažením. Akútne exacerbácie ILD ani hospitalizácie z respiračného dôvodu neboli nezávisle posúdené.

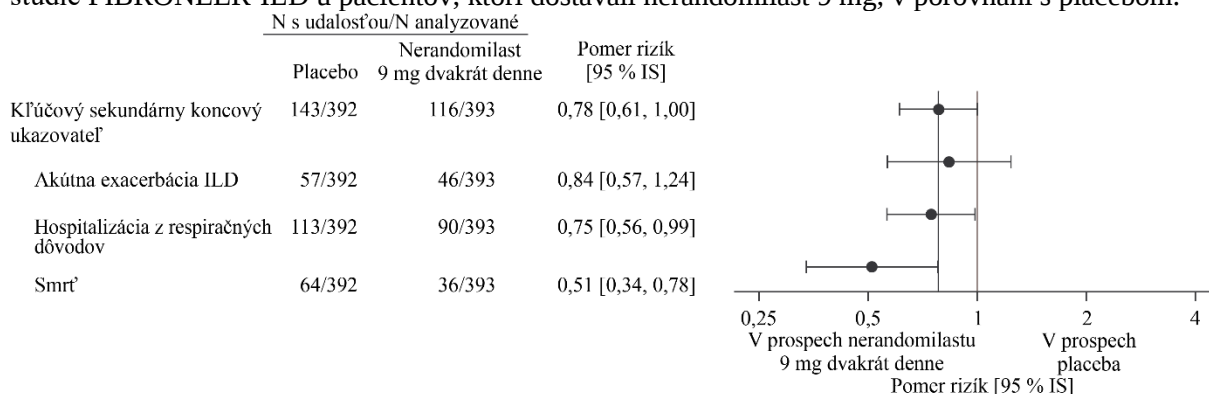
Riziko kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa bolo numericky nižšie pre obe dávkové skupiny nerandomilastu v porovnaní s placebom. V čase hlavnej analýzy sa udalosti kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa vyskytli u 95 pacientov (24 %) v skupine s 18 mg, u 110 pacientov (28 %) v skupine s 9 mg a u 122 pacientov (31 %) v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bol pomer rizík pre čas do prvej udalosti 0,77 (95 % IS: 0,59; 1,01, p-hodnota = 0,0602) pre dávku 18 mg a 0,88 (95 % IS: 0,68; 1,14, p-hodnota = 0,3398) pre dávku 9 mg.

Výsledky pre nerandomilast 18 mg a 9 mg v porovnaní s placebom pre kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ a jeho zložky počas trvania štúdie FIBRONEER-ILD v analýze na konci skúšania nájdete na obrázku 11 a obrázku 12.

Obrázok 11. Akútna exacerbácia ILD, hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania štúdie FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Obrázok 12. Akútna exacerbácia ILD, hospitalizácia z respiračného dôvodu alebo úmrtie počas trvania štúdie FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.

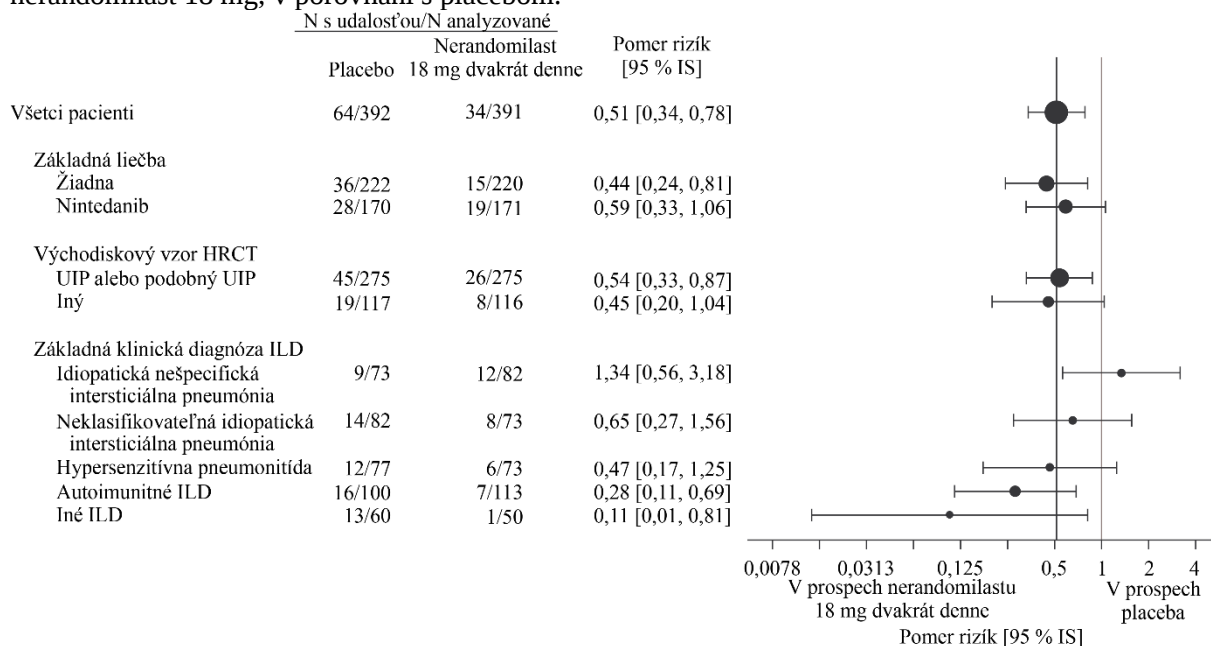


Výsledky kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa boli vo všeobecnosti konzistentné bez ohľadu na základnú liečbu nintedanibom alebo na vzor na zobrazení HRCT.

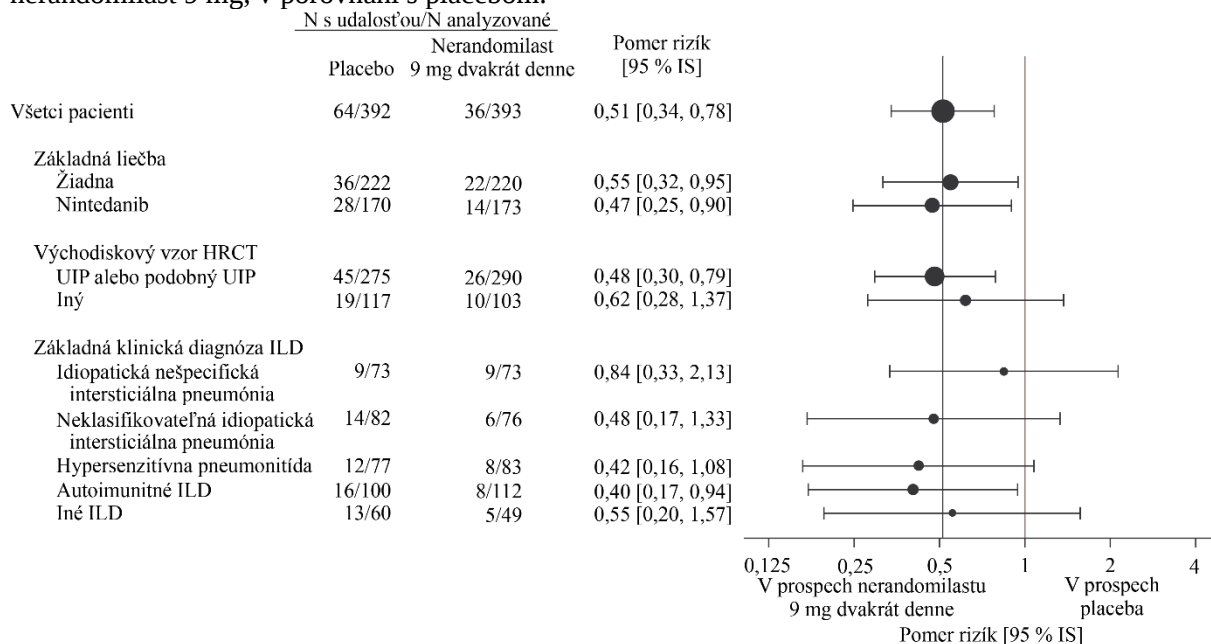
V analýze na konci skúšania sa úmrtia vyskytli u 34 pacientov (9 %) v skupine s 18 mg, u 36 pacientov (9 %) v skupine s 9 mg a u 64 pacientov (16 %) v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bol pomer rizík pre čas do úmrtia 0,51 (95 % IS: 0,34; 0,78) pre dávku 18 mg a 0,51 (95 % IS: 0,34; 0,78) pre dávku 9 mg.

Obrázok 13 a obrázok 14 zobrazujú analýzu času do úmrtia počas celého skúšania (analýza na konci skúšania) v skupinách s dávkou nerandomilastu 18 mg a 9 mg v porovnaní s príslušným placebom pre podskupiny podľa základnej liečby a vzoru HRCT, ako aj podľa základnej klinickej diagnózy ILD.

Obrázok 13. Čas do úmrtia počas trvania štúdie FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 18 mg, v porovnaní s placebom.



Obrázok 14. Čas do úmrtia počas trvania štúdie FIBRONEER-ILD u pacientov, ktorí dostávali nerandomilast 9 mg, v porovnaní s placebom.



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jascaydom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s fibrotizujúcim intersticiálnym ochorením pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika nerandomilastu bola charakterizovaná u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF a pacientov s PPF. Medzi týmito populáciami sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike nerandomilastu.

Absorpcia

Nerandomilast dosiahol vrcholové plazmatické koncentrácie (C_{max}) za medián času (T_{max}) 1,00 - 1,25 h (v rozsahu 0,5-4 hodiny) po perorálnom podaní dávok 9 mg a 18 mg. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní nerandomilastu bola 73 % (90 % IS: 67-79 %).

Podanie 18 mg nerandomilastu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií nezmenilo expozíciu nerandomilastu v klinicky významnom rozsahu (hodnota AUC sa zvýšila približne o 15 %, zatiaľ čo hodnota C_{max} sa znížila približne o 14 %).

Distribúcia

Po jednorazovom intravenóznom podaní nerandomilastu bol geometrický priemerný distribučný objem V_{ss} približne 94 l (gCV 32,0 %). *In vitro* bol nerandomilast substrátom transportného proteínu P-gp, nie však substrátom BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT2.

Väzba nerandomilastu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola 77 % nezávisle od koncentrácie.

U zdravých dobrovoľníkov bol nerandomilast preferenčne distribuovaný do plazmy s pomerom krv/plazma 0,6-0,8.

Biotransformácia

Nerandomilast sa metabolizuje hlavne oxidáciou prostredníctvom CYP3A a glukuronidáciou viacerými enzýmami uridín-5'-difosfoglukuronozyltransferázy.

Po jednorazovom perorálnom podaní bol nerandomilast primárnou cirkulujúcou zložkou predstavujúcou približne 50 % cirkulujúcej rádioaktivity.

Po opakovanom perorálnom podaní 12 mg nerandomilastu dvakrát denne bol jediným hlavným metabolitom identifikovaným v plazme v rovnovážnom stave dioxidačný metabolit BI 764333/M480(4). Tento farmakologicky neaktívny metabolit predstavoval 12 % celkového plazmatického materiálu v rovnovážnom stave pozostávajúcom z pôvodnej zlúčeniny a všetkých jej metabolitov.

Nerandomilast má chirálny atóm síry a Jascayd obsahuje prevažne chirálne čistý nerandomilast (R-enantiomér). Po perorálnom podaní nerandomilastu dochádza prostredníctvom metabolizmu k chirálnej inverzii z R-enantioméru na S-enantiomér. S-enantiomér bol identifikovaný ako minoritný (3 % celkovej cirkulujúcej rádioaktivity) metabolit nerandomilastu a je farmakologicky neaktívny. Farmakologicky aktívny R-enantiomér zostal hlavným cirkulujúcim enantiomérom.

Eliminácia

Po opakovaných perorálnych dávkach 18 mg nerandomilastu dvakrát denne bol terminálny polčas približne 10 až 17 h a geometrický priemer zjavného plazmatického klírensu v rovnovážnom stave bol 274 ml/min s variabilitou (gCV %) 23,6 % medzi jednotlivcami. Po perorálnom podaní jednorazovej 18 mg dávky rádioaktívne označeného nerandomilastu sa približne 95 % dávky vylúčilo do 9 dní po podaní, pričom 58 % sa vylúčilo stolicou (13 % v nezmenenej forme) a 36 % močom (12 % v nezmenenej forme).

Linearita/nelinearita

Nerandomilast vykazoval farmakokinetiku úmernú dávke po perorálnom podaní jednorazových dávok (0,06 až 48 mg) aj opakovaných dávok (1 až 18 mg dvakrát denne).

Po perorálnom podávaní 18 mg nerandomilastu dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahol do 4 dní s pomerom akumulácie až 1,38 na základe hodnoty AUC a C_{max} .

Farmakokinetika u osobitných populácií

Vek, pohlavie, etnická príslušnosť, porucha funkcie obličiek alebo pečene

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike nerandomilastu na základe veku (18-90 rokov), pohlavia, etnickej príslušnosti (hispánska/Latinskoamerická alebo iná ako hispánska/iná ako Latinskoamerická), miernej, stredne závažnej a závažnej poruchy funkcie obličiek ($eGFR \geq 15$ a < 90 ml/min na základe vzorca CKD-EPI) alebo miernej (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnej (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchy funkcie pečene. Osoby v konečnom štádiu renálneho ochorenia a osoby so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) neboli skúmané.

Rasa

Ázijskí pacienti majú až o 47 % vyššiu minimálnu koncentráciu nerandomilastu v porovnaní s pacientmi belochmi. Neočakáva sa, že by tento účinok mal klinický význam.

Telesná hmotnosť

Populačná farmakokinetická analýza naznačovala vyššiu expozíciu nerandomilastu u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou a nižšiu expozíciu u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou. Neočakáva sa, že by vplyv telesnej hmotnosti na plazmatické koncentrácie nerandomilastu mal klinický význam.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Zvýšenia minimálnych koncentrácií nerandomilastu v rovnovážnom stave boli spojené s lepšou účinnosťou u pacientov s IPF a PPF, čo sa vyznačuje menším znížením absolútnej úsilnej vitálnej kapacity (FVC) oproti východiskovej hodnote v priebehu 52 týždňov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neexistujú žiadne dôkazy o fototoxickom potenciáli.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa vykonali na potkanoch, miniprasatách a opiciach. Vaskulopatia (zápal, krvácanie a nekróza krvných ciev) bola primárnym nálezom pozorovaným u potkanov a miniprasiat. U opíc, ktorým sa podávala dávka až do 30 mg/kg/deň (10-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) (pozri časť 4.2)), sa nepozorovali žiadne nežiaduce cievne účinky. Nežiaduce cievne účinky pozorované u potkanov a miniprasiat postihovali rôzne tkanivá (t.j. mezenterium a gastrointestinálny trakt u potkanov, srdce a pľúca u miniprasiat). V dlhodobých štúdiách sa nepozorovali žiadne nežiaduce cievne zmeny u potkanov pri dávke 2 mg/kg/deň a cievne zmeny sa pozorovali u jedného miniprasaťa pri dávke 3 mg/kg/deň (obe zodpovedajúce expozícii u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD). Rozsah expozície u opíc, ktoré sa považujú za najrelevantnejší druh pre ľudí, naznačuje, že primáty sú menej citlivé na cievne účinky ako iné druhy.

V toxikologických štúdiách na opiciach pri expozíciách vyšších ako 10-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD sa pozorovala eméza a srdcové nálezy (fokálna degenerácia alebo nekróza nesprevádzaná cievnyimi zmenami).

Reprodukčná a vývojová toxikológia

Fertilita a skorý embryonálny vývoj

V štúdiu fertility na samcoch potkanov nepreukázalo podávanie nerandomilastu v dávke 6 mg/kg/deň (približne 4-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD) žiadny vplyv na párenie, fertilitu ani indexy spermií.

U samíc potkanov sa pri najvyššej testovanej dávke 9 mg/kg/deň (približne 9-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD) pozorovali znížené indexy párenia a fertility, ktoré súviseli so všeobecnou toxicitou. Tieto nežiaduce účinky sa nepozorovali pri hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effects Level*, NOAEL) v dávke 6 mg/kg/deň (približne 4-násobok expozície u ľudí pri MRHD). V štúdiách fertility a včasného embryonálneho vývoja a embryofetálneho vývoja sa u potkanov pri dávkach ≥ 6 mg/kg/deň pozorovalo zvýšenie skorých resorpcií. Pri dávke NOAEL 3 mg/kg/deň (približne 3-násobok ľudskej expozície pri MRHD) sa takéto účinky nepozorovali.

Pohlavne zrelé samice opíc, ktorým bol podávaný nerandomilast počas 39 týždňov, preukázali sporadické predĺženie menštruačného cyklu pri hladinách dávok 10 mg/kg/deň a 30 mg/kg/deň (približne 3- alebo 10-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD). Menštruačné cykly neboli u opíc ovplyvnené pri dávke 3 mg/kg/deň (čo zodpovedá expozícii u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD).

U potkanov sa nepozorovali žiadne zmeny estrálnych cyklov.

Embryofetálny vývoj

Po podaní rádioaktívne označeného nerandomilastu gravidným potkanom bola rádioaktivita zistená v placentе, embryofetálnej krvi a tkanivách, čo naznačuje prenos cez placentárnu bariéru.

Štúdie embryofetálneho vývoja na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadnu teratogenitu, žiadne skeletálne zmeny ani žiadnu fetotoxicitu až do najvyšších testovaných hladín dávok 9 mg/kg/deň a 15 mg/kg/deň, čo zodpovedá 7-násobku a 4-násobku expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD, v uvedenom poradí. U potkanov sa pri dávke 6 mg/kg/deň (5-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD) podávanej od 6. do 17. dňa gravidity pozorovala embryofetálna úmrtnosť v dôsledku postimplantačnej straty súvisiacej so zvýšením skorých resorpcií. U potkanov a králikov sa pri dávke NOAEL 3 mg/kg/deň a 15 mg/kg/deň (približne 3- a 4-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD, v uvedenom poradí) nepozorovala žiadna embryofetálna úmrtnosť.

Prenatálny a postnatálny vývoj

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja na potkanoch zameranej na stanovenie rozsahu dávok viedla materská dávka 6 mg/kg/deň (približne 5- až 6-násobok expozície u ľudí pri MRHD) od 6. dňa gravidity do 6. dňa laktácie k nižšej hmotnosti mláďat. V pívotnej štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja nemal nerandomilast podávaný gravidným samiciam potkanov od 6. dňa gravidity do 20. dňa laktácie žiadne nežiaduce účinky na materskú výkonnosť alebo toxicitu, ani na vývoj, správanie a reprodukčnú výkonnosť generácie F1 (potomkov) až do najvyššej testovanej dávky 3 mg/kg/deň (približne 2-násobok expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri MRHD). V tejto štúdiu bol nerandomilast prítomný v plazme mláďat potkanov počas obdobia laktácie.

V štúdiu vylučovania jednorazovej dávky do mlieka u laktujúcich potkanov, ktorým bol perorálne podaný rádioaktívne značený nerandomilast, sa v mlieku a plazme laktujúcich samíc pozorovali podobné koncentrácie celkovej rádioaktivity, pričom maximálna koncentrácia rádioaktivity sa pozorovala 1 hodinu po podaní dávky a do 24 hodín po podaní dávky sa významne znížila. Koncentrácia celkovej rádioaktivity v mlieku zvierat nemusí nutne predpovedať koncentráciu liečiva v ľudskom mlieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

9 mg filmom obalené tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearát horečnatý
Hypromelóza 2910
Mastenec
Manitol
Makrogol 8000
Žltý oxid železitý (E172)

18 mg filmom obalené tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearát horečnatý
Hypromelóza 2910
Mastenec
Manitol
Makrogol 8000
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami.
Veľkosti balenia: 10 × 1, 30 × 1 alebo 60 × 1 filmom obalená tableta.

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom.
Veľkosti balenia: 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety
nerandomilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
10 × 1 filmom obalená tableta
30 × 1 filmom obalená tableta
60 × 1 filmom obalená tableta
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/004 60 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2040/005 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jascayd 9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jascayd 9 mg tablety
nerandomilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety
nerandomilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2040/004 60 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2040/005 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Jascayd 18 mg filmom obalené tablety
nerandomilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
10 × 1 filmom obalená tableta
30 × 1 filmom obalená tableta
60 × 1 filmom obalená tableta
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/26/2040/009 60 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2040/010 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jascayd 18 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jascayd 18 mg tablety
nerandomilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Jascayd 18 mg filmom obalené tablety
nerandomilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2040/009 60 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2040/010 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jascayd 9 mg filmom obalené tablety Jascayd 18 mg filmom obalené tablety nerandomilast

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jascayd a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jascayd
3. Ako užívať Jascayd
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jascayd
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jascayd a na čo sa používa

Jascayd obsahuje liečivo nerandomilast.

Je to liek nazývaný inhibítor fosfodiesterázy 4B, ktorý pomáha regulovať aktivitu vášho imunitného systému a znížiť zjazvenie tkaniva.

Jascayd sa používa:

- na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) u dospelých,
- na liečbu progresívnej pľúcnej fibrózy (PPF) u dospelých.

IPF a PPF sú pľúcne ochorenia, pri ktorých tkanivo v pľúcach časom hrubne, tuhne a zjazvuje sa. Zjazvenie zhoršuje prenos kyslíka z pľúc do krvného obehu, čím sa sťažuje schopnosť zhlboka dýchať. Jascayd pomáha zmierniť ďalšie zjazvenie a tuhnutie pľúc, čím vám uľahčuje dýchanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jascayd

Neužívajte Jascayd

- ak ste alergický na nerandomilast alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jascayd, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak užívate nintedanib alebo pirfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko určitých vedľajších účinkov,
- ak máte problémy so žalúdkom alebo črevami,
- ak máte alebo ste v minulosti mali problémy so žalúdkom alebo črevami počas užívania nintedanibu alebo pirfenidónu,
- ak máte problémy s duševným zdravím.

Počas užívania Jascaydu sa obráťte na svojho lekára:

- ak sa u vás vyskytne hnačka, nevoľnosť alebo strata chuti do jedla,
- ak neúmyselne schudnete.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajúte tento liek deťom alebo dospelávajúcim, pretože nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný v tejto populácii.

Iné lieky a Jascayd

Jascayd môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok Jascaydu.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Toto zahŕňa lieky, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu, a rastlinné lieky.

Toto je obzvlášť dôležité, ak užívate pirfenidón (iný liek na liečbu IPF), pretože ten môže znížiť účinok Jascaydu.

Okrem toho povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu znížiť účinok Jascaydu:

- karbamazepín: liek na liečbu epilepsie a určitých nervových bolestí,
- ľubovník bodkovaný: rastlinný liek používaný na pomoc pri miernej depresii, príznakoch menopauzy a určitých stavoch súvisiacich s náladou, ako je úzkosť,
- rifampicín: antibiotikum na liečbu tuberkulózy a iných bakteriálnych infekcií,
- fenytoín: liek na liečbu epilepsie,
- bosentan: liek na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie,
- metamazol: liek na úľavu od bolesti a zníženie horúčky.

Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z liekov uvedených nižšie. Váš lekár vám môže znížiť dávku Jascaydu, ak užívate niektorý z týchto liekov, pretože môžu zvýšiť hladiny Jascaydu vo vašej krvi:

- klaritromycín: antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií,
- itakonazol: liek na liečbu hubových infekcií,
- ritonavir: liek na liečbu infekcií COVID-19 a HIV.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek môže spôsobiť stratu gravidity (potrat). Počas liečby Jascaydom používajte účinnú antikoncepciu. Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Vy a váš lekár rozhodnete, či je prínos lieku väčší ako riziko pre vaše dieťa.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Počas liečby Jascaydom nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Jascayd obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Jascayd obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Jascayd

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám povie, koľko Jascaydu máte užívať a kedy ho máte užívať.

Odporúčaná dávka je 1 tableta Jascaydu 18 mg dvakrát denne. Užívajte tablety s odstupom približne 12 hodín.

Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť vašu dávku Jascaydu na 9 mg dvakrát denne v závislosti od:

- vašej znášanlivosti Jascaydu,
- akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré užívate.

Užitie tohto lieku

- Tablety prehltajte celé a zapite vodou.
- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.

Ak nedokážete prehltnúť tablety Jascayd celé:

- Do pohára nalejte približne 100 ml nesýtenej (neperlivej) vody izbovej teploty. Nepoužívajte žiadne iné tekutiny.
- Vhodte tabletu do vody bez rozdrvenia.
- Pravidelne miešajte približne 15 až 20 minút, kým sa tableta nerozpustí na veľmi malé kúsky (nerozpustí sa úplne).
- Zmes Jascaydu a vody vypite do 2 hodín od zmiešania.
- Ak zmes nevypijete ihneď, pred vypitím ju ešte raz premiešajte.
- Pohár naplňte znovu približne 100 ml vody a vypite ju. Tým zaistíte, že ste užili celú dávku.

Ak užijete viac Jascaydu, ako máte

Ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Jascayd

Ak zabudnete užiť dávku, užite ďalšiu dávku v pravidelnom čase. **Neužívajte** vynechanú dávku. **Neužívajte** viac ako 2 tablety Jascaydu 18 mg za 1 deň.

Ak prestanete užívať Jascayd

V užívaní Jascaydu pokračujte, kým vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať. Neprestaňte užívať Jascayd bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla,
- nevoľnosť (nauzea),
- bolesť chrbta,
- znížená hmotnosť.

Progresívna pľúcna fibróza (PPF)

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla,
- nevoľnosť (nauzea),
- bolesť chrbta,
- znížená hmotnosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jascayd

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení blistra alebo fľaše a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jascayd obsahuje

Jascayd 9 mg tablety

- Liečivo je nerandomilast. Jedna tableta obsahuje 9 mg nerandomilastu.
- Ďalšie zložky sú:
 - monohydrát laktózy,
 - mikrokryštalická celulóza,
 - hydroxypropylcelulóza,
 - sodná soľ kroskarmelózy,
 - stearát horečnatý,
 - hypromelóza 2910,
 - mastenec,
 - manitol,
 - makrogol 8000,
 - žltý oxid železitý (E172).

Jascayd 18 mg tablety

- Liečivo je nerandomilast. Jedna tableta obsahuje 18 mg nerandomilastu.
- Ďalšie zložky sú:
 - monohydrát laktózy,
 - mikrokryštalická celulóza,
 - hydroxypropylcelulóza,
 - sodná soľ kroskarmelózy,
 - stearát horečnatý,
 - hypromelóza 2910,
 - mastenec,
 - manitol,
 - makrogol 8000,
 - červený oxid železitý (E172),
 - čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Jascayd a obsah balenia

Filmom obalené tablety Jascayd 9 mg sú svetložlté, oválne a dvojvypuklé. Na jednej strane majú nápis „F9“ a na druhej strane logo spoločnosti Boehringer Ingelheim. Tablety majú dĺžku 9,5 mm a šírku 4,6 mm.

Filmom obalené tablety Jascayd 18 mg sú svetločervené, oválne a dvojvypuklé. Na jednej strane majú nápis „F18“ a na druhej strane logo spoločnosti Boehringer Ingelheim. Tablety majú dĺžku 12 mm a šírku 5,9 mm.

Tablety Jascayd sú dostupné v:

- PVC/hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.
Veľkosti balenia sú 10 × 1, 30 × 1 alebo 60 × 1 filmom obalená tableta.
- HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom.
Veľkosti balenia sú 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.