

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete
Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg nerandomilasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 81,1 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 18 mg nerandomilasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 162,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumena, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »F9« na eni strani in logotipom Boehringer Ingelheim na drugi strani (dolžina tablete: 9,5 mm, širina tablete: 4,6 mm).

Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rdeča, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »F18« na eni strani in logotipom Boehringer Ingelheim na drugi strani (dolžina tablete: 12 mm, širina tablete: 5,9 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jascayd je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF).

Zdravilo Jascayd je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivno pljučno fibrozo (PPF).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Jascayd odobreno.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 18 mg dvakrat na dan v razmaku približno 12 ur.

Glede na prenašanje neželenih učinkov driske ali zmanjšanja telesne mase (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8) in glede na pričakovano korist zdravljenja z nerandomilastom (glejte poglavje 5.1) se lahko odmerek pri posameznem bolniku zmanjša na 9 mg dvakrat na dan (razen pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo pirfenidon ali močan ali zmerni induktor citokroma P450 3A (CYP3A); glejte poglavje 4.5). Ko neželeni učinek izzveni ali je ustrezno obvladan, je mogoče nadaljevati z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 18 mg dvakrat na dan.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A

Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A je treba odmerek zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A

Pri sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A je priporočeni odmerek 18 mg dvakrat na dan in se ne sme zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s pirfenidonom

Sočasna uporaba s pirfenidonom je zmanjšala izpostavljenost nerandomilastu za približno 50 % (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki uporabljajo pirfenidon, je priporočeni odmerek 18 mg dvakrat na dan in se ne sme zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, mora naslednji odmerek vzeti ob naslednjem načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka. Največjega priporočenega odmerka 18 mg dvakrat na dan se ne sme preseči.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro ($\text{oGF} \geq 15$ in < 90 ml/min na podlagi formule CKD-EPI) ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zdravljenje bolnikov s končno ledvično odpovedjo ($\text{oGF} < 15$ ml/min) ni priporočljivo. Farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti nerandomilasta pri teh bolnikih niso raziskali.

Jetrna okvara

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) jetrno okvaro ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zdravljenje bolnikov s hudo jetrno okvaro (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) ni priporočljivo. Farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti nerandomilasta pri teh bolnikih niso raziskali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Jascayd je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

Zdravilo Jascayd se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Drug način uporabe

Za bolnike, ki težko pogoltnejo celo tableto, se tableta lahko raztopi v kozarcu s približno 100 ml negazirane pitne vode sobne temperature. Druge tekočine se ne smejo uporabiti. Nezdobljeno tableto je treba dati v vodo in redno mešati približno 15–20 minut, dokler tableta ne razpade na zelo majhne delce (tablete se ne raztopijo v celoti). Pripravljeno disperzijo je treba popiti v 2 urah po mešanju. Če bolniki disperzije ne popijejo takoj, jo morajo pred pitjem ponovno premešati. Kozarec je treba splakniti s približno 100 ml vode, ki jo je prav tako treba popiti, da se zagotovi zaužitje celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska, navzea in zmanjšanje apetita

V kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih: driska, navzea in zmanjšanje apetita (glejte poglavje 4.8), predvsem pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast v kombinaciji z nintedanibom ali pirfenidonom. Pri večini bolnikov so bili ti neželeni učinki blagi do zmerni. Bolnike je treba spremljati in neželene učinke obvladati z ustreznim simptomatskim zdravljenjem, kot so hidracija in zdravila proti driski ali bruhanju, kot je ustrezno. Pri zmanjšanju osnovnega zdravljenja z nintedanibom ali pirfenidonom je treba upoštevati navodila v ustreznem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih, ki so oslabljeni, imajo obstoječe prebavne simptome ali so že imeli pomembne prebavne neželene učinke zaradi nintedaniba ali pirfenidona, je potrebna previdnost. Če se bolniki s hudo ali vztrajno drisko, navzeo ali zmanjšanjem apetita ne odzivajo na simptomatsko zdravljenje, zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2) ali prekinitev zdravljenja, je treba zdravljenje z nerandomilastom trajno ukiniti.

Zmanjšanje telesne mase

Zdravljenje z nerandomilastom je povezano z zmanjšanjem telesne mase, odvisnim od odmerka, predvsem pri sočasni uporabi nintedaniba. Med zdravljenjem je treba redno spremljati telesno maso. Če nepojasnjeno zmanjšanje telesne mase napreduje ali postane klinično zaskrbljujoče, je treba zdravljenje ponovno oceniti in razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja. Nerandomilast je treba uporabljati previdno pri bolnikih s premajhno telesno maso ali boleznimi, pri katerih je lahko dodatno zmanjšanje telesne mase medicinsko nezaželeno (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične motnje

Pri bolnikih z IPF in PPF se lahko pogosto sočasno pojavljajo psihiatrične motnje. V kliničnih študijah nerandomilasta so v vseh zdravljenih skupinah poročali o psihiatričnih dogodkih, vključno z zelo redkimi primeri samomorilnih misli in vedenja. Priporočljivo je redno spremljanje psihiatričnih motenj.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi ocene *in vitro* se nerandomilast v glavnem presnavlja s CYP3A in je substrat P-glikoproteina (P-gp).

Učinki drugih zdravil na nerandomilast

Močni zaviralci CYP3A

Klinični vpliv:	Ko so zdravim prostovoljcem dali enkratni odmerek 6 mg nerandomilasta sočasno z večkratnimi odmerki itrakonazola (ki je močan dvojni zaviralec CYP3A in P-gp), se je izpostavljenost nerandomilastu na podlagi AUC povečala za 2,2-krat, izpostavljenost na podlagi C_{max} pa za 1,3-krat.
Ukrep:	Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A je treba odmerek zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).
Primeri:	klaritromicin, itrakonazol, ritonavir

Močni ali zmerni induktorji CYP3A

Klinični vpliv:	Ko so zdravim prostovoljcem dali enkratni odmerek 18 mg nerandomilasta sočasno z večkratnimi odmerki karbamazepina (ki je močan induktor CYP3A), se je izpostavljenost nerandomilastu na podlagi AUC zmanjšala za 51 %, izpostavljenost na podlagi C_{max} pa za 31 %. Ko so zdravim prostovoljcem dali enkratni odmerek 18 mg nerandomilasta sočasno z večkratnimi odmerki bosentana (ki je zmerni induktor CYP3A), se je izpostavljenost nerandomilastu na podlagi AUC zmanjšala za 41 %, izpostavljenost na podlagi C_{max} pa za 15 %.
Ukrep:	Pri sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A je priporočeni odmerek 18 mg dvakrat na dan in se ne sme zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).
Primeri:	karbamazepin, šentjanževka, rifampicin, fenitoin, bosentan, metamizol

Pirfenidon

Klinični vpliv:	V študiji 3. faze so pri bolnikih z IPF opazili, da je sočasna uporaba s pirfenidonom zmanjšala izpostavljenost nerandomilastu na podlagi $C_{trough,ss}$ za približno 50 %. Na podlagi podatkov <i>in vitro</i> lahko pirfenidon inducira aktivnost CYP3A, kar povzroči zmanjšano izpostavljenost nerandomilastu. Ko so nerandomilast v tem preskušanju 3. faze dajali bolnikom z IPF sočasno s pirfenidonom, niso opazili učinkovitosti pri odmerku 9 mg, opazili pa so upočasnitev upada forsirane vitalne kapacitete (FVC – forced vital capacity) pri odmerku 18 mg (glejte poglavje 5.1).
Ukrep:	Pri bolnikih, ki uporabljajo pirfenidon, je priporočeni odmerek 18 mg dvakrat na dan in se ne sme zmanjšati na 9 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Nintedanib

Sočasna uporaba z nintedanibom ni spremenila izpostavljenosti nerandomilastu na podlagi najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja.

Učinki nerandomilasta na druga zdravila

Pri sočasni uporabi z nerandomilastom niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki naslednjih učinkovin: pirfenidona, nintedaniba in peroralnega midazolama (substrat CYP3A4). Glede na rezultate, zabeležene pri sočasni uporabi z midazolamom, ni pričakovati, da bi nerandomilast zmanjšal ali povečal sistemsko izpostavljenost drugim zdravilom, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A, kot so peroralni kontraceptivi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Glede na ugotovitve iz študij na živalih lahko nerandomilast povzroči izgubo nosečnosti (glejte spodnje poglavje »Nosečnost« in poglavje 5.3).

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem izogibajo zanositvi in uporabljajo učinkovita kontracepcijska sredstva.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nerandomilasta pri nosečnicah ni. Glede na ugotovitve iz študij na živalih lahko nerandomilast povzroči izgubo nosečnosti (glejte poglavje 5.3).

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med jemanjem zdravila Jascayd izogibajo zanositvi. Zdravila Jascayd ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Bolnicam je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Jascayd zanosijo ali menijo, da bi lahko bile noseče. Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba sezniniti z morebitnim tveganjem za izgubo ploda.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti nerandomilasta v materinem mleku ali njegovih učinkih na dojenega otroka ali nastajanje mleka ni. V študijah pri podganah so dokazali, da se je nerandomilast izločal v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Jascayd je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatki o vplivu nerandomilasta na plodnost pri človeku niso na voljo. Pri podganjih samcih in samicah pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, niso opazili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jascayd nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta driska in zmanjšanje telesne mase.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedene pogostnosti neželenih učinkov, ki temeljijo na podatkih, zbranih v obdobju 52 tednov v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze (FIBRONEER-IPF pri bolnikih z IPF in FIBRONEER-ILD pri bolnikih s PPF) z odmerki nerandomilasta 9 mg ali 18 mg dvakrat na dan. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po MedDRA.

Pogostnosti so navedene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti	
		IPF^b	PPF
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšanje apetita	pogosti	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	driska ^a	zelo pogosti	zelo pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	bolečine v hrbtu	pogosti	pogosti
<i>Preiskave</i>	zmanjšanje telesne mase ^a	pogosti	pogosti

^a Glejte poglavje *Opis izbranih neželenih učinkov*.

^b Pogostnosti so bile izračunane brez upoštevanja bolnikov v skupini, ki je prejela odmerek po 9 mg sočasno s pirfenidonom, ker ta kombinacija ni priporočljiva zaradi klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.5).

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

Pri večini bolnikov, zdravljenih z nerandomilastom, je bila driska blaga do zmerna in se je večinoma pojavila v prvih 3 mesecih zdravljenja.

Večino primerov so obvladali s simptomatskim zdravljenjem z zdravili proti driski in po potrebi z zmanjšanjem osnovnega zdravljenja z nintedanibom ali pirfenidonom.

O hudi driski so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast v kombinaciji z nintedanibom.

Pogostnost driske je bila odvisna od prisotnosti in vrste osnovnega zdravljenja (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Pogostnosti driske glede na podskupine osnovnega zdravljenja v obdobju 52 tednov v preskušanju FIBRONEER-IPF (bolniki z IPF) in preskušanju FIBRONEER-ILD (bolniki s PPF).

	IPF (FIBRONEER-IPF)			PPF (FIBRONEER-ILD)		
	Placebo	Nerandomilast 9 mg dvakrat na dan	Nerandomilast 18 mg dvakrat na dan	Placebo	Nerandomilast 9 mg dvakrat na dan	Nerandomilast 18 mg dvakrat na dan
Brez osnovnega zdravljenja	8 %	17 %	26 %	16 %	15 %	27 %
Osnovno zdravljenje z nintedanibom	27 %	49 %	62 %	36 %	48 %	49 %
Osnovno zdravljenje s pirfenidonom	8 %	n. r. ^a	23 %	n. r. ^b	n. r. ^b	n. r. ^b

^a Ni relevantno, ker 9 mg nerandomilasta dvakrat na dan ni priporočen odmerek za bolnike, ki prejemajo pirfenidon.

^b Ni relevantno, ker pirfenidon ni bil dovoljen kot osnovno zdravljenje v preskušanju FIBRONEER-ILD.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Pri bolnikih, zdravljenih v preskušanju FIBRONEER-IPF, ki niso prejemali osnovnega zdravljenja IPF, niso poročali o hudi driski; v skupini, ki je prejela osnovno zdravljenje z nintedanibom, so o hudi driski poročali pri 5 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, pri 2 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 9 mg, in pri < 1 % bolnikov, ki so prejemali placebo; pri bolnikih, ki so prejemali osnovno zdravljenje s pirfenidonom, niso poročali o hudi driski.

Driska je bila najpogostejši neželeni učinek, povezan s prekinitvijo zdravljenja, in se je najpogosteje pojavila pri bolnikih, ki so prejemali osnovno zdravljenje z nintedanibom. V skupini, ki ni prejela osnovnega zdravljenja IPF, je do prekinitve prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, medtem ko pri odmerku 9 mg ali placebo o njih niso poročali; v skupini, ki je prejela osnovno zdravljenje z nintedanibom, je do prekinitve prišlo pri 13 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, pri 2 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 9 mg, in pri 1 % bolnikov, ki so prejemali placebo; pri bolnikih, ki so prejemali osnovno zdravljenje s pirfenidonom, pri odmerku 18 mg ali placebo niso poročali o prekinitvah zdravljenja.

Progresivna pljučna fibroza (PPF)

Pri bolnikih, zdravljenih v preskušanju FIBRONEER-ILD, ki niso prejemali osnovnega zdravljenja z nintedanibom, niso poročali o hudi driski; v skupini, ki je prejela osnovno zdravljenje z nintedanibom, so o hudi driski poročali pri 2 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, pri 1 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 9 mg, in pri < 1 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Driska je bila najpogostejši neželeni učinek, povezan s prekinitvijo zdravljenja, in se je najpogosteje pojavila pri bolnikih, ki so prejemali osnovno zdravljenje z nintedanibom. V skupini, ki ni prejela osnovnega zdravljenja z nintedanibom, je do prekinitve prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, medtem ko pri odmerku 9 mg ali placebo o njih niso poročali; v skupini, ki je prejela osnovno zdravljenje z nintedanibom, je do prekinitve prišlo pri 4 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 18 mg, pri 3 % bolnikov, ki so prejemali odmerek 9 mg, in pri 1 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Zmanjšanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih se je zmanjševanje telesne mase začelo po drugem tednu zdravljenja in stabiliziralo po 12 tednih zdravljenja.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

V preskušanju FIBRONEER-IPF je bila povprečna absolutna sprememba telesne mase od izhodišča do 52. tedna –2,6 kg pri bolnikih, zdravljenih z nerandomilastom 18 mg, –2,4 kg pri bolnikih, zdravljenih z nerandomilastom 9 mg, in –1,8 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pogostnost zmanjšanja telesne mase je bila odvisna od prisotnosti in vrste osnovnega zdravljenja IPF: brez osnovnega zdravljenja IPF je bila 7 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 18 mg, 1 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 9 mg, in 6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo; pri osnovnem zdravljenju z nintedanibom je bila 16 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 18 mg, 13 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 9 mg, in 11 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo; pri osnovnem zdravljenju s pirfenidonom je bila 5 % tako pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 18 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Progresivna pljučna fibroza (PPF)

V preskušanju FIBRONEER-ILD je bila povprečna absolutna sprememba telesne mase od izhodišča do 52. tedna –3,2 kg pri bolnikih, zdravljenih z nerandomilastom 18 mg, –2,0 kg pri bolnikih, zdravljenih z nerandomilastom 9 mg, in –2,0 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pogostnost zmanjšanja telesne mase je bila odvisna od prisotnosti ali odsotnosti osnovnega zdravljenja z nintedanibom: brez osnovnega zdravljenja z nintedanibom je bila 10 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 18 mg, 5 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 9 mg, in 4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo; pri osnovnem zdravljenju z nintedanibom je bila 11 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 18 mg, 9 % pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 9 mg, in 8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih preskušanjih so pri zdravih prostovoljcih preučevali enkratne odmerke nerandomilasta do 48 mg, ki niso povzročili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Poročali so o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja pri bolnikih, ki so do 17 dni prejeli odmerke do 72 mg/dan.

Opaženi neželeni učinki so bili skladni z znanim varnostnim profilom nerandomilasta.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da se bolnika spremlja glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA61

Mehanizem delovanja

Nerandomilast je selektivni zaviralec fosfodiesteraze 4 (PDE4 – phosphodiesterase 4), ki z večjo preferenco zavira izoencim PDE4B kot PDE4A, C in D. Glede na podatke *in vitro* je njegova selektivnost za ta izoencim 9-krat večja v primerjavi s PDE4D, 24-krat večja v primerjavi s PDE4A in 870-krat večja v primerjavi s PDE4C. Pri uporabi priporočenih odmerkov je mogoče pričakovati zaviranje PDE4B in šibkejše zaviranje PDE4D. PDE4 hidrolizira in inaktivira ciklični adenozinmonofosfat (cAMP – cyclic adenosine monophosphate). Nerandomilast ima tako antifibrotične kot imunomodulatorne učinke, saj močnejše zaviranje PDE4B zviša ravni znotrajceličnega cAMP in zmanjša izražanje profibrotičnih rastnih dejavnikov ter vnetnih citokinov, ki so pri fibrozni pljučni bolezni prekomerno izraženi.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Pri enkratnih odmerkih nerandomilasta do 48 mg (kar ustreza 2,2-kratni ocenjeni izpostavljenosti na podlagi $C_{max,ss}$ pri največjem priporočenem odmerku za človeka) niso opazili klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju (FIBRONEER-IPF) so ocenili klinično učinkovitost in varnost nerandomilasta pri odraslih bolnikih z IPF, ki so prejeli osnovno zdravljenje z nintedanibom ali pirfenidonom ali pa ga niso prejeli. Bolniki so morali imeti forsirano vitalno kapaciteto (FVC – forced vital capacity) 45 % predvidene vrednosti ali več in difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid (DLCO – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) 25 % predvidene normalne vrednosti, popravljene glede na hemoglobin (Hb), ali več. 1177 bolnikov je bilo v razmerju 1 : 1 : 1 randomiziranih tako, da so najmanj 52 tednov prejeli nerandomilast 9 mg dvakrat na dan, nerandomilast 18 mg dvakrat na dan ali placebo dvakrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost zdravljenja z nintedanibom ali pirfenidonom v primerjavi z odsotnostjo osnovnega zdravljenja s tema zdraviloma ob izhodišču. Primarni opazovani dogodek v preskušanju je bil absolutna sprememba FVC v ml od izhodišča do 52. tedna v primerjavi s placebom. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava katere koli od naslednjih komponent sestavljenega opazovanega dogodka: prvo akutno poslabšanje IPF, prva hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt v času trajanja preskušanja. V času glavne analize je bil mediani čas spremljanja bolnikov 14,6 meseca, v času analize ob koncu preskušanja pa 17,0 meseca.

Preiskovano populacijo je sestavljalo 83 % moških in 17 % žensk, povprečna starost pa je bila 70 let (razpon: od 42 do 90 let). 31 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. V preiskovani populaciji je bilo 68 % belcev, 32 % Azijcev in 0,5 % temnopoltih/Afroameričanov. Pri 3 % bolnikov so ob izhodišču poročali o pljučni hipertenziji. 78 % bolnikov je prejelo stabilno zdravljenje z nintedanibom (46 %) ali pirfenidonom (32 %), 22 % bolnikov pa ni prejelo nobenega od teh zdravil (15 % bolnikov se še ni zdravilo, 8 % bolnikov pa je predhodno prekinilo zdravljenje z nintedanibom ali pirfenidonom). Povprečna vrednost FVC ob izhodišču je bila 2843 ml oziroma 78 % predvidene normalne vrednosti. Bolniki, ki so prejeli osnovno zdravljenje z nintedanibom ali pirfenidonom, so ob izhodišču imeli bolj napredovalo bolezen v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli osnovnega zdravljenja, kar kaže nižji povprečni odstotek predvidene vrednosti FVC (77 % v primerjavi z 82 %), nižji povprečni odstotek predvidene vrednosti DLCO (50 % v primerjavi s 55 %), daljši povprečni čas od prve postavitve diagnoze (3,7 leta v primerjavi z 2,8 leti) in pogostejša uporaba dodatnega kisika (23 % v primerjavi s 16 %).

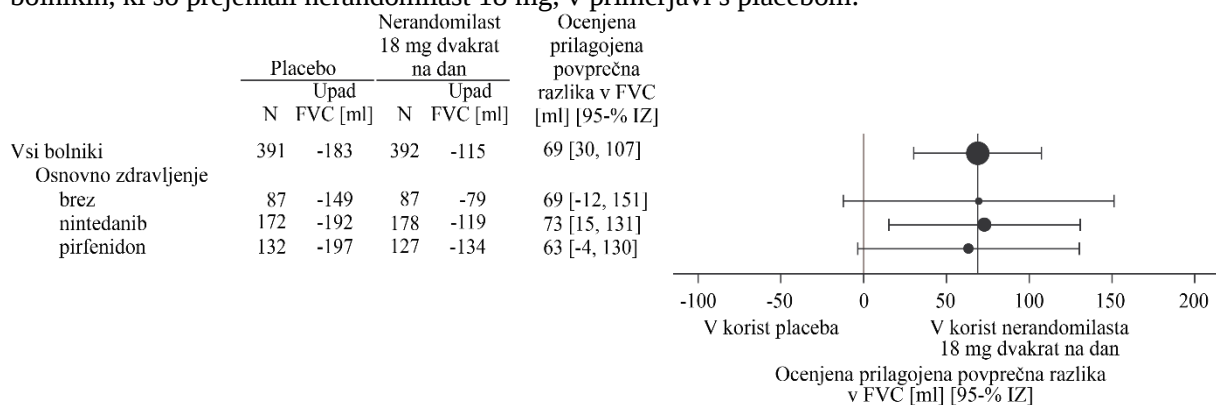
Sprememba FVC od izhodišča

Na splošno so pri primarnem opazovanem dogodku, absolutni spremembi FVC (v ml) od izhodišča do 52. tedna, pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast, zabeležili statistično pomembno izboljšanje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Prilagojeno povprečno zmanjšanje pri bolnikih, ki so prejeli 18 mg oziroma 9 mg nerandomilasta dvakrat na dan, je bilo –115 ml oziroma –139 ml, medtem ko je opaženo prilagojeno povprečno zmanjšanje v skupini, ki je prejela placebo, znašalo –183 ml. Razlika med zdravljenima skupinama in skupino s placebom je bila 69 ml (95-% IZ: 30; 107; vrednost p: 0,0005) oziroma 45 ml (95-% IZ: 6; 83; vrednost p: 0,0222).

Pri bolnikih, ki so prejeli osnovno zdravljenje IPF s pirfenidonom, so opazili medsebojno delovanje zdravil (glejte poglavje 4.5). Pri teh bolnikih pri odmerku nerandomilasta 9 mg dvakrat na dan niso opazili učinka zdravila.

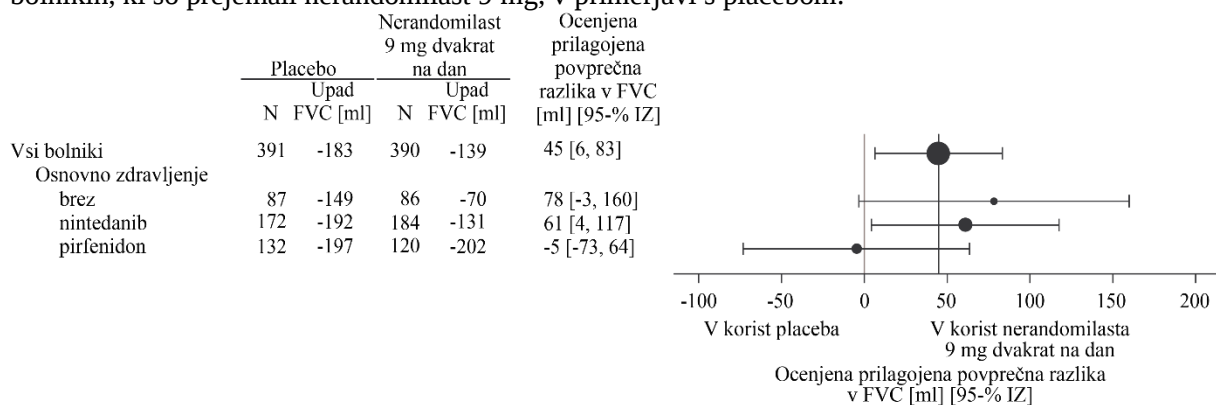
Rezultati za primarni opazovani dogodek v celotni populaciji in glede na osnovno zdravljenje IPF pri odmerkih nerandomilasta 18 mg in 9 mg v primerjavi z ujemajočimi odmerki placeba so prikazani na sliki 1 oziroma na sliki 2.

Slika 1. Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča do 52. tedna v študiji FIBRONEER-IPF pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom.



Bolnikom, ki so umrli pred 52. tednom, so pripisali spremembo od izhodišča, enako 10. percentilu.

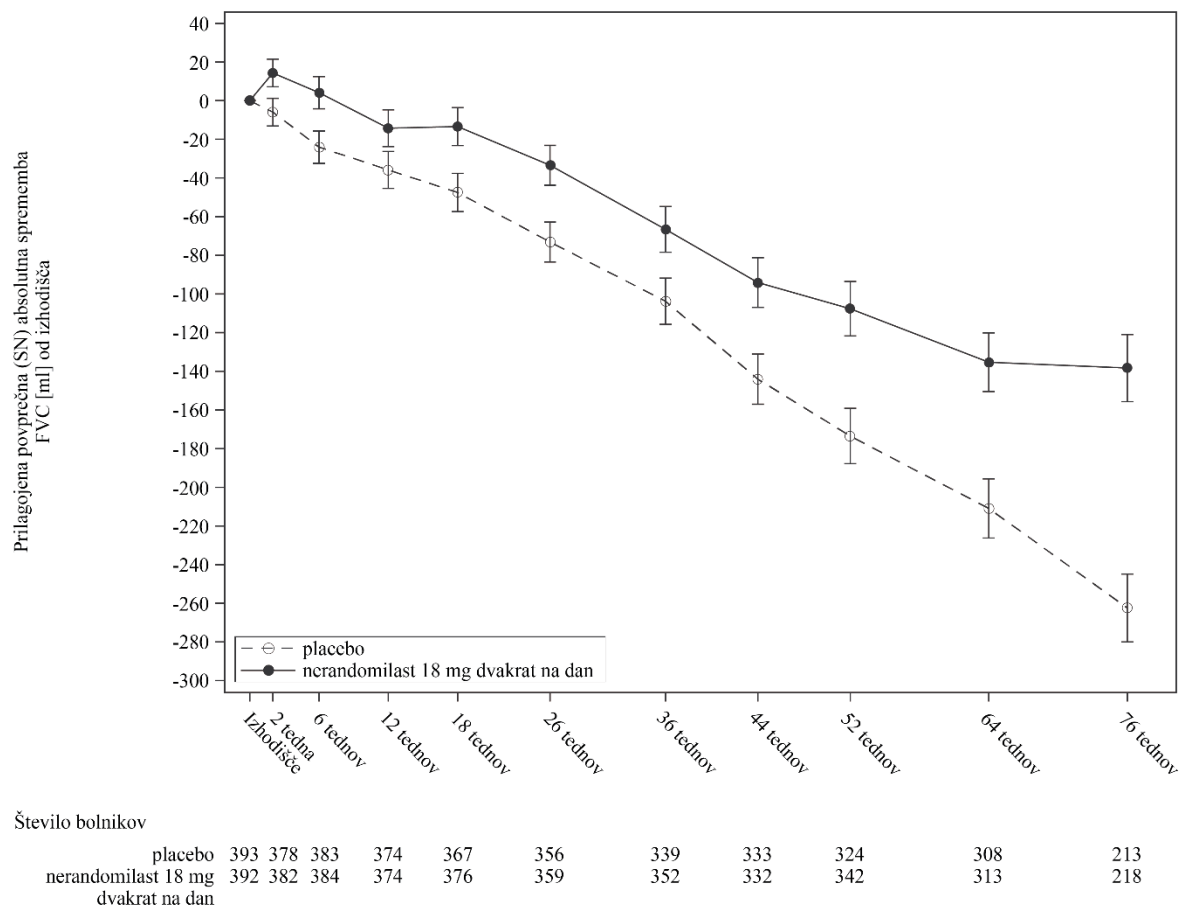
Slika 2. Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča do 52. tedna v študiji FIBRONEER-IPF pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 9 mg, v primerjavi s placebom.



Bolnikom, ki so umrli pred 52. tednom, so pripisali spremembo od izhodišča, enako 10. percentilu.

Slika 3 prikazuje spremembo FVC od izhodišča skozi čas pri bolnikih, ki so prejeli 18 mg nerandomilasta dvakrat na dan, v primerjavi z ujemajočim odmerkom placeba. Izrisani krivulji, ki prikazujeta povprečno prilagojeno spremembo FVC od izhodišča skozi čas, sta se v 2. tednu ločili in se še naprej oddaljevali do 52. tedna ter po njem. Ta pojav skozi čas so konsistentno opažali v vseh podskupinah glede na osnovno zdravljenje IPF.

Slika 3. Sprememba FVC (ml) od izhodišča skozi čas pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom v študiji FIBRONEER-IPF.

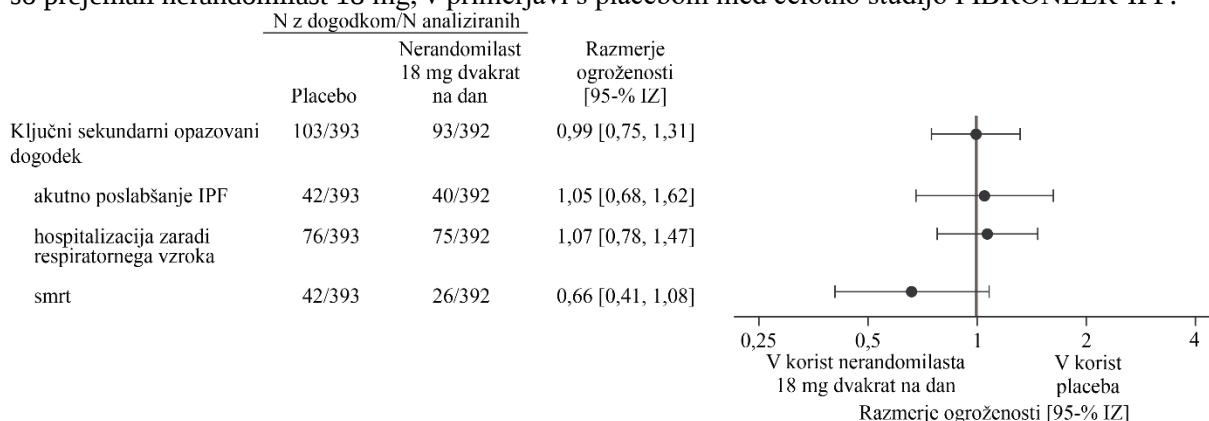


Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF, prve hospitalizacije zaradi respiratornega vzroka ali smrti

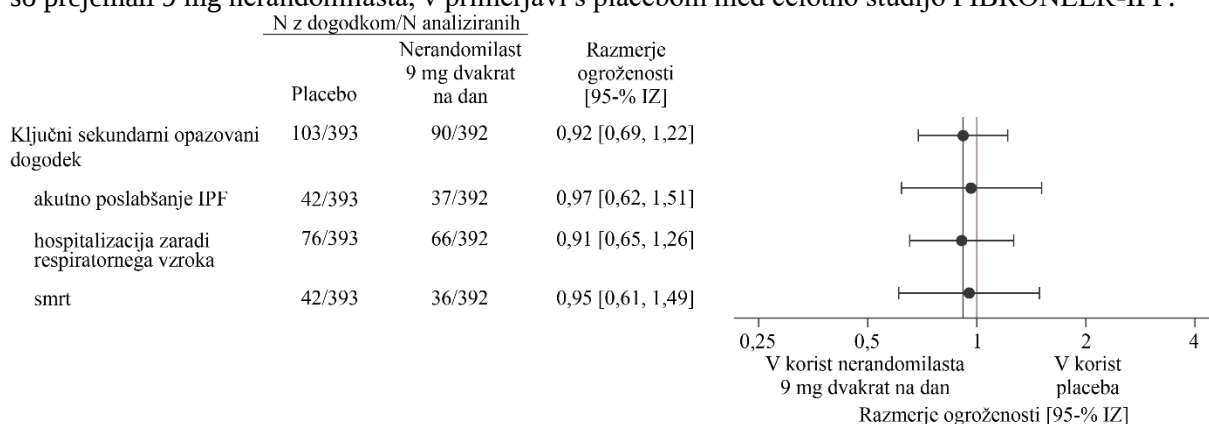
Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava akutnega poslabšanja IPF, hospitalizacije zaradi respiratornega vzroka ali smrti med celotnim preskušanjem. Akutno poslabšanje IPF je bilo opredeljeno kot akutno poslabšanje ali pojav dispneje, ki običajno traja manj kot 1 mesec, prisotnost nove obojestranske zgostitve mlečnega stekla in/ali konsolidacije poleg osnovnih sprememb, značilnih za IPF, na slikah, pridobljenih z računalniško tomografijo, in poslabšanje, ki ga ni mogoče v celoti pojasniti s srčnim popuščanjem ali preobremenitvijo s tekočinami. Akutnih poslabšanj IPF in hospitalizacij zaradi respiratornega vzroka niso presojali. Na splošno pri ključnem sekundarnem sestavljenem opazovanem dogodku niso opazili statistično pomembne razlike med skupinama, ki sta prejemale zdravljenje z nerandomilastom 18 mg ali 9 mg, in skupino, ki je prejela placebo. V času glavne analize so se dogodki, ki so sestavljali ključni sekundarni opazovani dogodek, pojavili pri 85 bolnikih (22 %) v skupini z odmerkom 18 mg, 79 bolnikih (20 %) v skupini z odmerkom 9 mg in 80 bolnikih (20 %) v skupini s placebom. V primerjavi s placebom je bilo razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio) za čas do prvega dogodka 1,17 (95-% IZ: 0,86; 1,59; $p = 0,3102$) pri odmerku 18 mg in 1,03 (95-% IZ: 0,75; 1,41; $p = 0,8568$) pri odmerku 9 mg.

Za rezultate v zvezi s ključnim sekundarnim opazovanim dogodkom in njegovimi komponentami med celotno študijo FIBRONEER-IPF v času analize ob koncu preskušanja za nerandomilast 18 mg in 9 mg v primerjavi s placebom glejte sliko 4 in sliko 5.

Slika 4. Akutno poslabšanje IPF, hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-IPF.



Slika 5. Akutno poslabšanje IPF, hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt pri bolnikih, ki so prejeli 9 mg nerandomilasta, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-IPF.

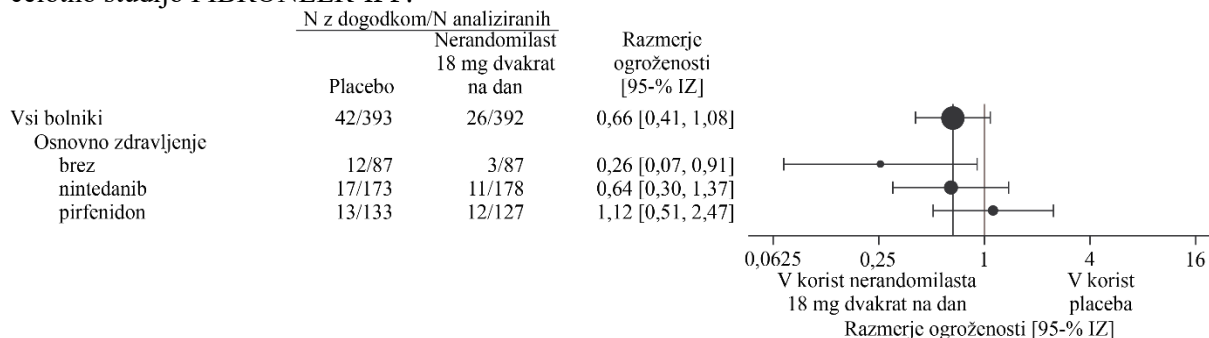


Rezultati so prikazani za skupno populacijo, ki je prejela nerandomilast 9 mg dvakrat na dan, v primerjavi z ujemajočim placebom.

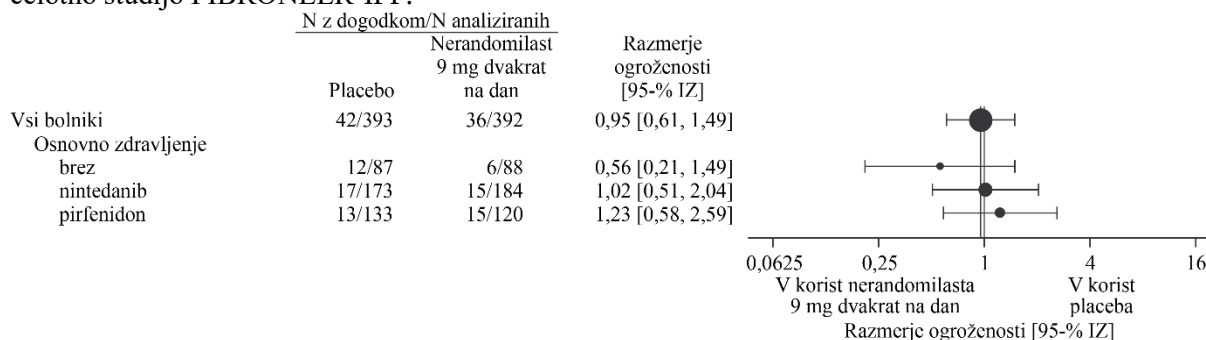
V času analize ob koncu preskušanja so smrt zabeležili pri 26 bolnikih (7 %) v skupini z odmerkom 18 mg, 36 bolnikih (9 %) v skupini z odmerkom 9 mg in 42 bolnikih (11 %) v skupini s placebom. V primerjavi s placebom je bilo razmerje ogroženosti za smrt 0,66 (95-% IZ: 0,41; 1,08) pri odmerku 18 mg in 0,95 (95-% IZ: 0,61; 1,49) pri odmerku 9 mg.

Slika 6 in slika 7 prikazujeta analizo časa do smrti v skupini z nerandomilastom v odmerku 18 mg oz. 9 mg, v primerjavi z ujemajočim placebom pri podskupinah glede na osnovno zdravljenje med celotnim preskušanjem (analiza ob koncu preskušanja).

Slika 6. Čas do smrti pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-IPF.



Slika 7. Čas do smrti pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 9 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-IPF.



Rezultati so prikazani za skupno populacijo, ki je prejela nerandomilast 9 mg dvakrat na dan, v primerjavi z ujemajočim placebom.

Progresivna pljučna fibroza (PPF)

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju (FIBRONEER-ILD) so ocenili klinično učinkovitost in varnost nerandomilasta pri odraslih bolnikih s PPF. Bolniki s PPF so bili izbrani, če je visokoločljivostna računalniška tomografija (HRCT – high resolution computed tomography) pokazala dovolj izrazito fibrozo (več kot 10 % fibrozirajočih sprememb) in so imeli klinične znake napredovanja (opredeljene kot zmanjšanje forsirane vitalne kapacitete (FVC) za 10 % ali več, zmanjšanje FVC za 5 % do manj kot 10 % s poslabšanjem respiratornih simptomov ali izvidov slikanja ali poslabšanje respiratornih simptomov, in izvidov slikanja, vse v 24 mesecih pred presejanjem). Bolniki so morali imeti FVC 45 % predvidene vrednosti ali več in difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid (DLCO) 25 % predvidene normalne vrednosti, popravljene glede na hemoglobin (Hb), ali več. Primerni bolniki so prejeli stabilno osnovno zdravljenje z nintedanibom ali pa ga niso prejeli. 1178 bolnikov je bilo v razmerju 1 : 1 : 1 randomiziranih tako, da so najmanj 52 tednov prejeli nerandomilast 9 mg dvakrat na dan, nerandomilast 18 mg dvakrat na dan ali placebo dvakrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost osnovnega zdravljenja z nintedanibom in glede na vzorec pridobljen z visokoločljivostno računalniško tomografijo (HRCT) (fibrozirajoč vzorec, značilen za običajno intersticijsko pljučnico (UIP – usual interstitial pneumonia) ali podoben UIP, v primerjavi z drugimi fibrozirajočimi spremembami) na centralno pregledanih slikah.

Primarni opazovani dogodek v preskušanju je bil absolutna sprememba FVC v ml od izhodišča do 52. tedna v primerjavi s placebom. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava katere koli od naslednjih komponent sestavljenega opazovanega dogodka: prvo akutno poslabšanje intersticijske pljučne bolezni (IPB), prva hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt med celotnim preskušanjem. V času glavne analize je bil mediani čas spremljanja bolnikov 15,4 meseca, v času analize ob koncu preskušanja pa 17,2 meseca.

Preiskovano populacijo je sestavljalo 56 % moških in 44 % žensk, povprečna starost pa je bila 66 let (razpon: od 26 do 88 let). 20 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. V preiskovani populaciji je bilo 58 % belcev, 39 % Azijcev in 1 % temnopoltih ali Afroameričanov. Pri 5 % bolnikov so ob izhodišču poročali o pljučni hipertenziji.

44 % bolnikov je prejelo stabilno zdravljenje z nintedanibom, 56 % pa se ni zdravilo z nintedanibom (44 % bolnikov se še ni zdravilo, 12 % bolnikov pa je predhodno prekinilo zdravljenje z nintedanibom). Na izhodiščnih HRCT je 71 % bolnikov imelo fibrozirajoči vzorec, značilen za UIP ali podoben UIP, 29 % bolnikov pa druge fibrozirajoče vzorce. Osnovne klinične diagnoze IPB so bile avtoimunska IPB (28 %), hipersenzitivnostni pnevmonitis (20 %), neopredeljena idiopatska intersticijska pljučnica (20 %), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (19 %) in druga IPB (14 %). Povprečna vrednost FVC ob izhodišču je bila 2353 ml oziroma 70 % predvidene normalne vrednosti. Bolniki, ki so prejeli osnovno zdravljenje z nintedanibom, so ob izhodišču imeli bolj napredovalo bolezen v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli osnovnega zdravljenja, kar kaže nekoliko nižji povprečni odstotek predvidene vrednosti FVC (69 % v primerjavi z 71 %), nižji

povprečni odstotek predvidene vrednosti DLCO (45 % v primerjavi z 52 %), nekoliko daljši povprečni čas od prve postavitve diagnoze IPB (4,4 leta v primerjavi s 4,0 leta) in pogostejša uporaba dodatnega kisika (38 % v primerjavi z 19 %).

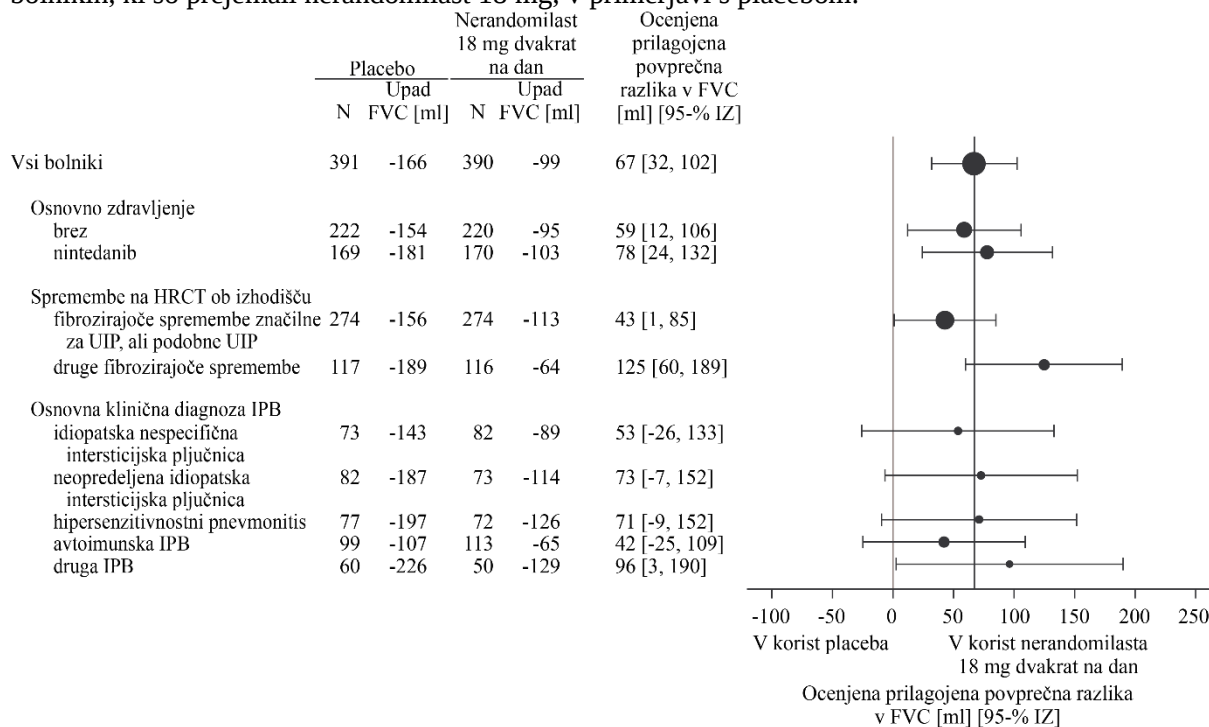
Sprememba FVC od izhodišča

Na splošno so pri primarnem opazovanem dogodku, absolutni spremembi FVC (v ml) od izhodišča do 52. tedna, pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast, zabeležili statistično pomembno izboljšanje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

Prilagojeno povprečno zmanjšanje pri bolnikih, ki so prejeli 18 mg oziroma 9 mg nerandomilasta dvakrat na dan, je bilo -99 ml oziroma -85 ml, medtem ko je opaženo prilagojeno povprečno zmanjšanje pri bolnikih, ki so prejeli placebo, znašalo -166 ml. Razlika med zdravljenima skupinama in skupino s placebom je bila 67 ml (95-% IZ: 32; 102; vrednost p: 0,0002) oziroma 81 ml (95-% IZ: 46; 116; vrednost p: < 0,0001).

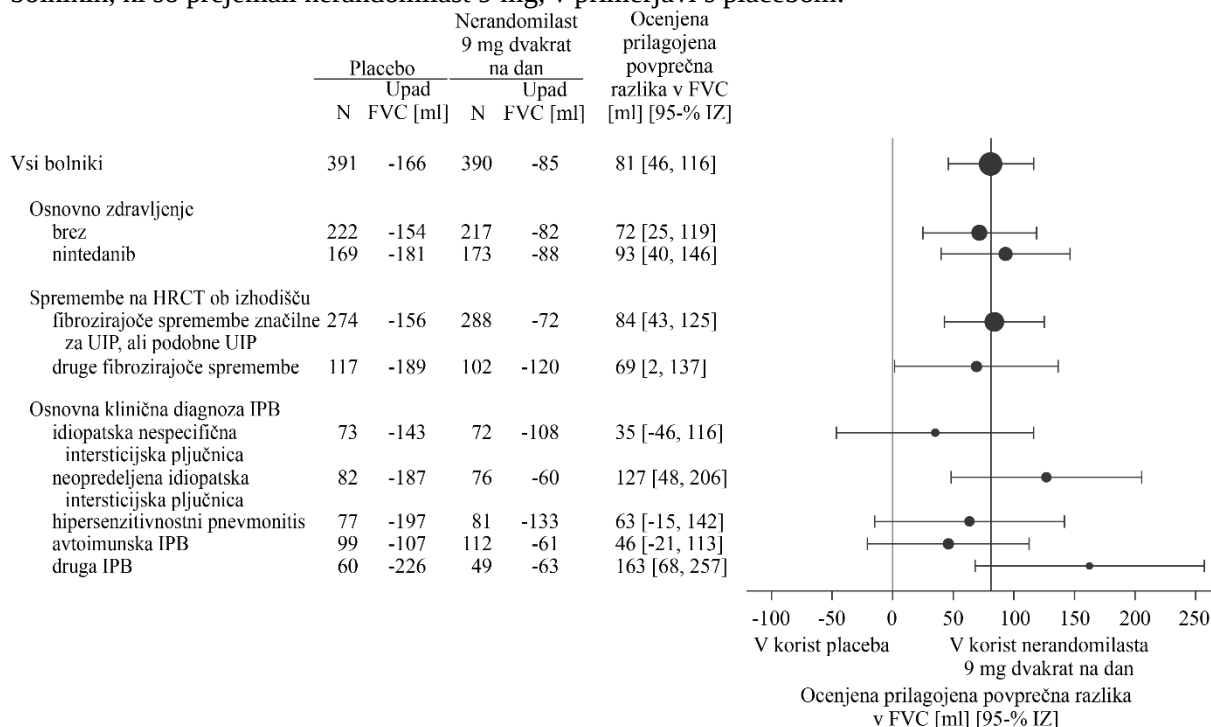
Rezultati primarne analize so bili konsistentni v vseh predhodno opredeljenih podskupinah glede na prisotnost ali odsotnost osnovnega zdravljenja z nintedanibom, spremembe vzorca na HRCT in osnovno klinično diagnozo IPB. Glejte sliko 8 in sliko 9.

Slika 8. Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča do 52. tedna v študiji FIBRONEER-ILD pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom.



Bolnikom, ki so umrli pred 52. tednom, so pripisali spremembo od izhodišča, enako 10. percentilu.

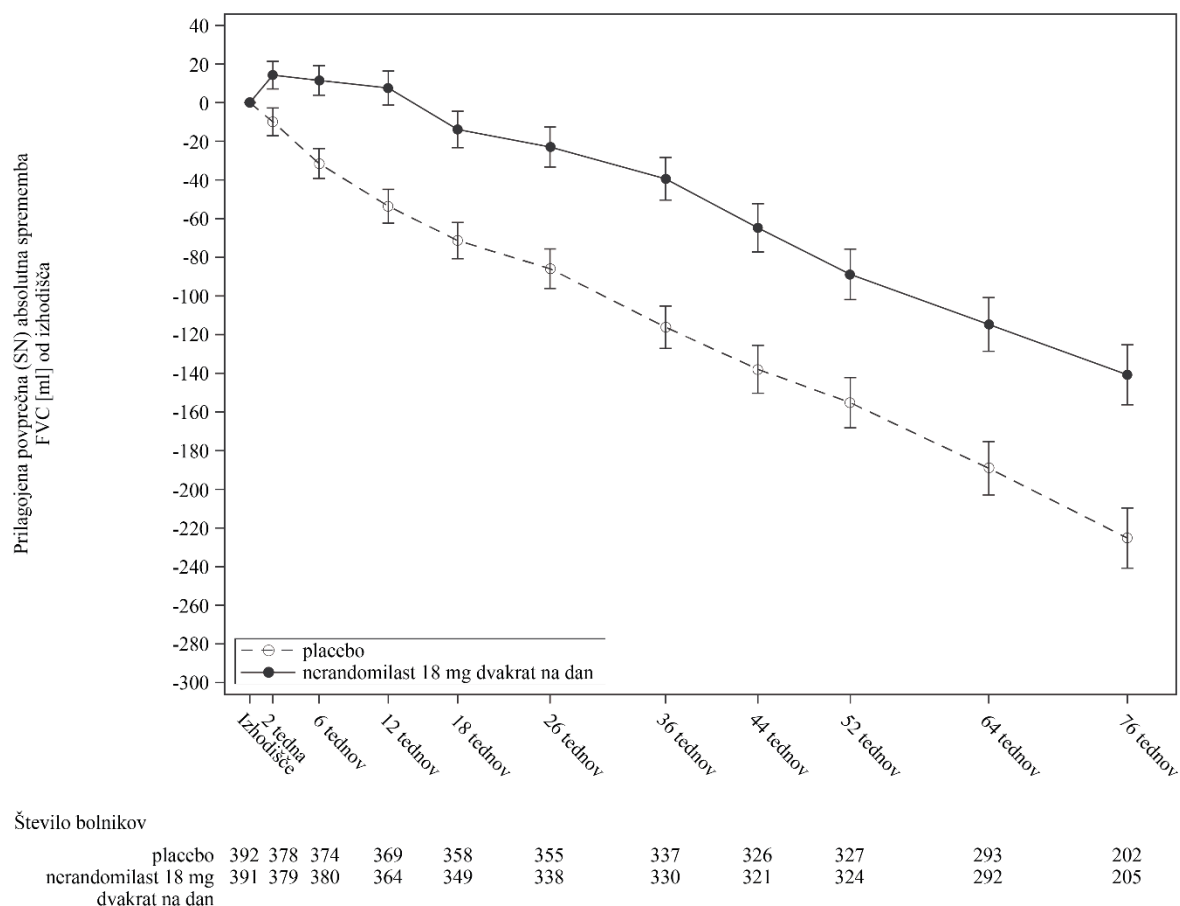
Slika 9. Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča do 52. tedna v študiji FIBRONEER-ILD pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 9 mg, v primerjavi s placebom.



Bolnikom, ki so umrli pred 52. tednom, so pripisali spremembo od izhodišča, enako 10. percentilu.

Slika 10 prikazuje spremembo FVC od izhodišča skozi čas pri bolnikih, ki so prejeli 18 mg nerandomilasta dvakrat na dan, v primerjavi z ujemajočim odmerkom placeba. Izrisani krivulji, ki prikazujeta povprečno prilagojeno spremembo FVC od izhodišča skozi čas, sta se v 2. tednu ločili in ostali ločeni do 52. tedna ter po njem. Ta pojav skozi čas so konsistentno opažali ne glede na osnovno zdravljenje z nintedanibom.

Slika 10. Sprememba FVC (ml) od izhodišča skozi čas pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom v študiji FIBRONEER-ILD.



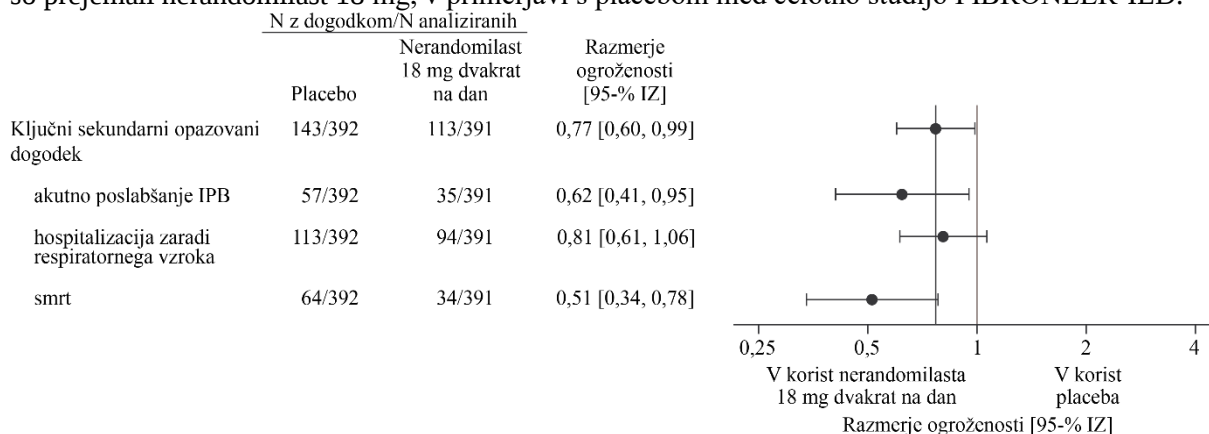
Čas do prvega akutnega poslabšanja IPB, prve hospitalizacije zaradi respiratornega vzroka ali smrti

Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava akutnega poslabšanja IPB, hospitalizacije zaradi respiratornega vzroka ali smrti med celotnim preskušanjem. Akutno poslabšanje IPB je bilo opredeljeno kot akutno poslabšanje ali pojav dispneje, ki običajno traja manj kot 1 mesec, prisotnost nove obojestranske zgostitve mlečnega stekla in/ali konsolidacije poleg osnovnih sprememb, značilnih za fibrozirajočo IPB, na slikah, pridobljenih z računalniško tomografijo, in poslabšanje, ki ga ni mogoče v celoti pojasniti s srčnim popuščanjem ali preobremenitvijo s tekočinami. Akutnih poslabšanj IPB in hospitalizacij zaradi respiratornega vzroka niso presojali.

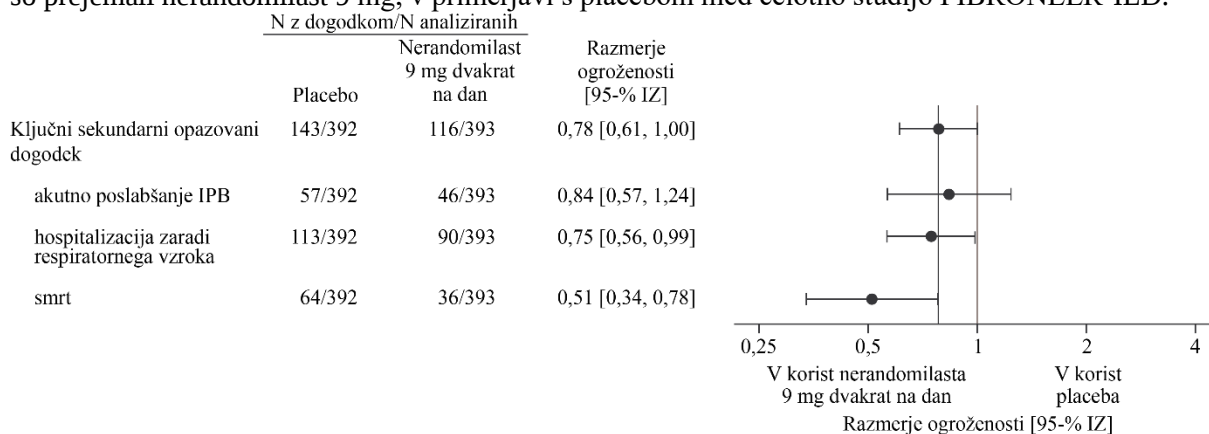
Tveganje za ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo v skupinah z obema odmerkoma nerandomilasta številčno manjše kot v skupini s placebom. V času glavne analize so se dogodki, ki so sestavljali ključni sekundarni opazovani dogodek, pojavili pri 95 bolnikih (24 %) v skupini z odmerkom 18 mg, 110 bolnikih (28 %) v skupini z odmerkom 9 mg in 122 bolnikih (31 %) v skupini s placebom. V primerjavi s placebom je bilo razmerje ogroženosti za čas do prvega dogodka 0,77 (95-% IZ: 0,59; 1,01; vrednost p: 0,0602) pri odmerku 18 mg in 0,88 (95-% IZ: 0,68; 1,14; vrednost p: 0,3398) pri odmerku 9 mg.

Za rezultate v zvezi s ključnim sekundarnim opazovanim dogodkom in njegovimi komponentami med celotno študijo FIBRONEER-ILD v času analize ob koncu preskušanja za nerandomilast 18 mg in 9 mg v primerjavi s placebom glejte sliko 11 in sliko 12.

Slika 11. Akutno poslabšanje IPB, hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-ILD.



Slika 12. Akutno poslabšanje IPB, hospitalizacija zaradi respiratornega vzroka ali smrt pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 9 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-ILD.

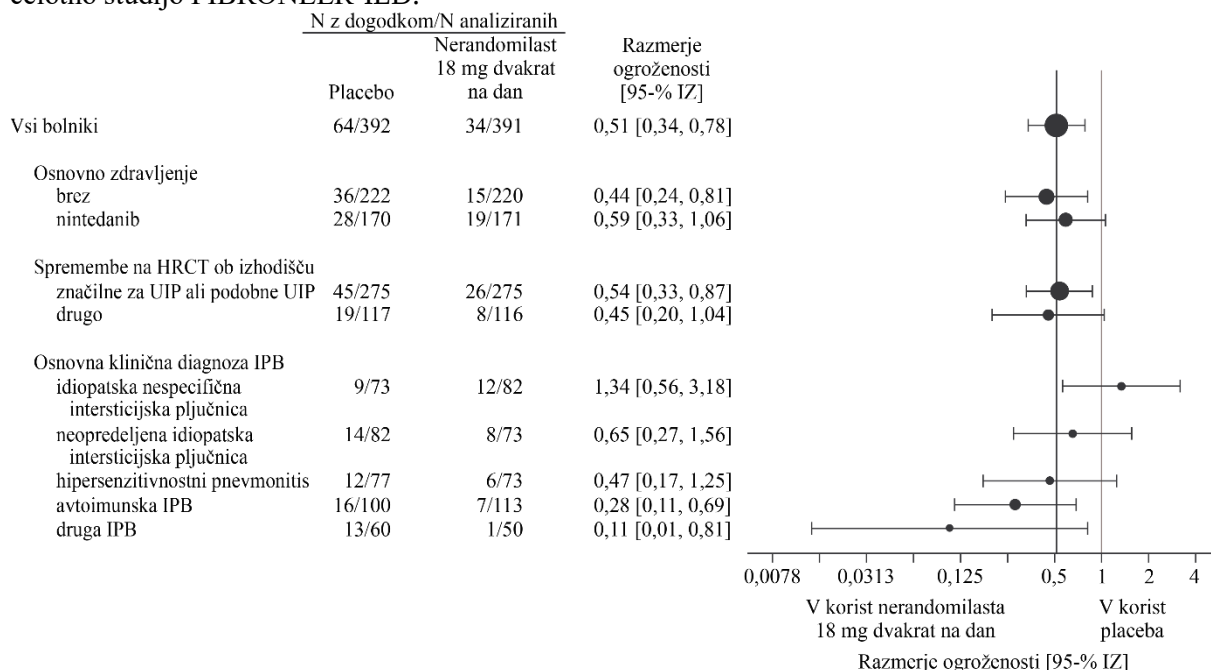


Rezultati za ključni sekundarni opazovani dogodek so bili na splošno konsistentni ne glede na osnovno zdravljenje z nintedanibom ali spremembe vzorca na HRCT.

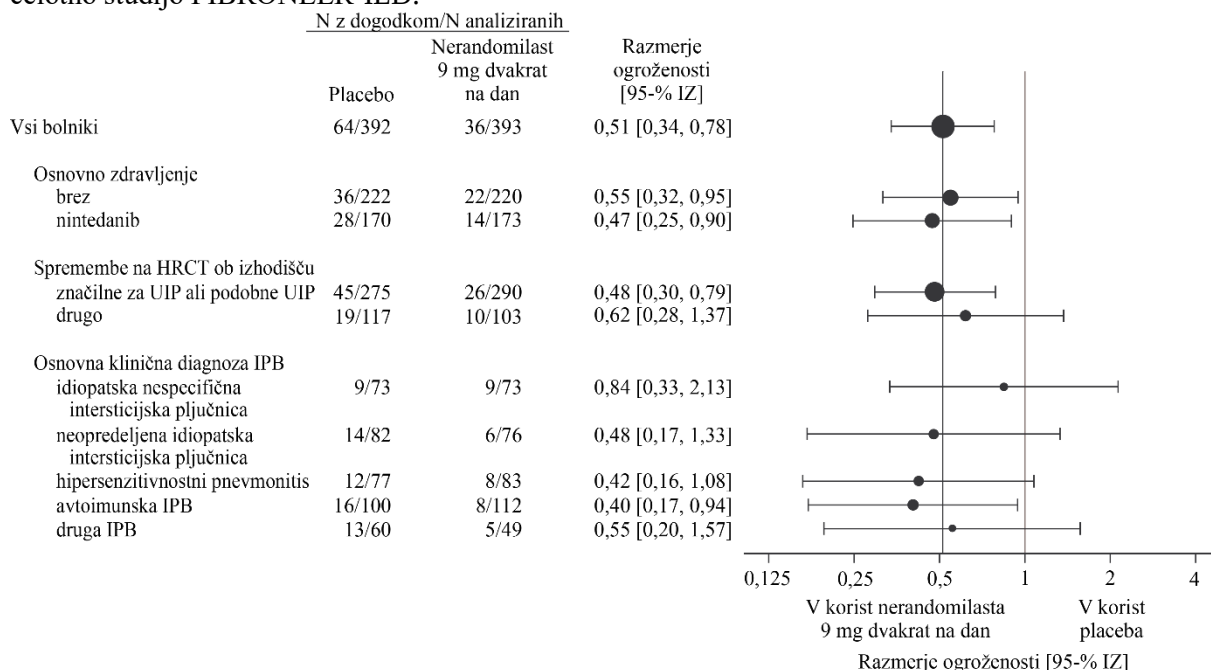
V času analize ob koncu preskušanja so smrt zabeležili pri 34 bolnikih (9 %) v skupini z odmerkom 18 mg, 36 bolnikih (9 %) v skupini z odmerkom 9 mg in 64 bolnikih (16 %) v skupini s placebom. V primerjavi s placebom je bilo razmerje ogroženosti za smrt 0,51 (95-% IZ: 0,34; 0,78) pri odmerku 18 mg in 0,51 (95-% IZ: 0,34; 0,78) pri odmerku 9 mg.

Slika 13 in slika 14 prikazujeta analizo časa do smrti v skupinah, ki sta prejeli nerandomilast v odmerku 18 mg oz. 9 mg, v primerjavi z ujemajočim placebom pri podskupinah glede na osnovno zdravljenje in spremembe vzorca na HRCT ter glede na osnovno klinično diagnozo IPB med celotnim preskušanjem (analiza ob koncu preskušanja).

Slika 13. Čas do smrti pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 18 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-ILD.



Slika 14. Čas do smrti pri bolnikih, ki so prejeli nerandomilast 9 mg, v primerjavi s placebom med celotno študijo FIBRONEER-ILD.



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jascayd za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri fibrozirajoči intersticijski pljučni bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko nerandomilasta so opredelili pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z IPF in bolnikih s PPF. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki nerandomilasta pri teh populacijah niso opazili.

Absorpcija

Po peroralni uporabi odmerkov 9 mg in 18 mg so bile največje plazemske koncentracije ($C_{\max}$) nerandomilasta dosežene v medianem času ($T_{\max}$) 1,00–1,25 h (razpon 0,5–4 ure). Absolutna biološka uporabnost nerandomilasta po peroralni uporabi je znašala 73 % (90-% IZ: 67–79 %).

Po uporabi 18-mg odmerka nerandomilasta z zelo mastnim in visokokaloričnim obrokom se izpostavljenosti nerandomilastu ni spremenila v klinično pomembnem obsegu (vrednost AUC se je zvišala za približno 15 %, vrednost $C_{\max}$ pa se je znižala za približno 14 %).

Porazdelitev

Po enkratni intravenski uporabi nerandomilasta je bila geometrijska sredina volumna porazdelitve V_{ss} približno 94 l (gCV 32,0 %). *In vitro* je bil nerandomilast substrat prenašalne beljakovine P-gp, ni pa bil substrat BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 in OCT2.

Vezava nerandomilasta na beljakovine v človeški plazmi *in vitro* je znašala 77 % in ni bila odvisna od koncentracije.

Pri zdravih prostovoljcih se je nerandomilast v večji meri porazdelil v plazmi, pri čemer je bilo razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi 0,6–0,8.

Biotransformacija

Nerandomilast se v glavnem presnavlja z oksidacijo s CYP3A in glukuronidacijo z več encimi uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze.

Po enkratni peroralni uporabi je bil nerandomilast glavna oblika zdravila v obtoku, ki je predstavljala 50 % radioaktivnosti v obtoku.

Po večkratni peroralni uporabi 12 mg nerandomilasta dvakrat na dan je bil edini glavni presnovek, odkrit v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, dioksidativni presnovek BI 764333/M480(4). Ta presnovek, ki ni farmakološko aktiven, je predstavljal 12 % vseh z zdravilom povezanih snovi v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so vključevale izhodno učinkovino in vse njene presnovke.

Nerandomilast ima kiralni žveplov atom in zdravilo Jascayd pretežno vsebuje kiralno čist nerandomilast (R-enantiomer). Po peroralni uporabi nerandomilasta pride pri presnovi do kiralne inverzije R-enantiomera v S-enantiomer. S-enantiomer je bil opredeljen kot manj pomemben (3 % skupne radioaktivnosti v obtoku) presnovek nerandomilasta in ni farmakološko aktiven. Prevladujoči enantiomer v obtoku je ostal farmakološko aktivni R-enantiomer.

Izločanje

Po večkratnih peroralnih odmerkih 18 mg nerandomilasta dvakrat na dan je bil končni razpolovni čas približno 10 do 17 ur, geometrijska sredina navideznega plazemskega očistka v stanju dinamičnega ravnovesja pa 274 ml/min, z variabilnostjo med posamezniki (gCV%) 23,6 %. Po peroralni uporabi enkratnega 18-mg odmerka radioaktivno označenega nerandomilasta se je v 9 dneh po odmerjanju izločilo približno 95 % odmerka, od tega 58 % z blatom (13 % v nespremenjeni obliki) in 36 % z urinom (12 % v nespremenjeni obliki).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika nerandomilasta je bila po peroralni uporabi tako enkratnih odmerkov (od 0,06 do 48 mg) kot večkratnih odmerkov (od 1 do 18 mg dvakrat na dan) sorazmerna z odmerkom. Po peroralni uporabi 18 mg nerandomilasta dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh, pri čemer je bilo razmerje kopičenja na podlagi vrednosti AUC in $C_{\max}$ do 1,38.

Farmakokinetika pri posameznih skupinah bolnikov

Starost, spol, etnično poreklo, ledvična ali jetrna okvara

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki nerandomilasta glede na starost (18–90 let), spol, etnično poreklo (hispansko/latinoameriško ali nič od tega), blago, zmerno in hudo ledvično okvaro ($\text{oGF} \geq 15$ in < 90 ml/min na podlagi formule CKD-EPI) ali blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) jetrno okvaro niso opazili. Preskušancev s končno ledvično odpovedjo in preskušancev s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) niso preučevali.

Rasa

Pri bolnikih azijskega porekla so najmanjše koncentracije nerandomilasta do 47 % večje kot pri belcih. To najverjetneje ni klinično pomembno.

Telesna masa

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala večjo izpostavljenost nerandomilastu pri bolnikih z manjšo telesno maso in manjšo izpostavljenost pri bolnikih z večjo telesno maso. Vpliv telesne mase na plazemske koncentracije nerandomilasta najverjetneje ni klinično pomemben.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Povečanja najmanjših koncentracij nerandomilasta v stanju dinamičnega ravnovesja so bila povezana z večjo učinkovitostjo pri bolnikih z IPF in PPF, kar kaže manjše zmanjšanje absolutne forsirane vitalne kapacitete (FVC) od izhodišča do 52. tedna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dokazov o fototoksičnem potencialu ni.

Izvedene so bile študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah, mini prašičkih in opicah. Glavni neželeni učinek, ki so ga opazili pri podganah in mini prašičkih, je bil vaskulopatija (vnetje, krvavitev in nekroza krvnih žil). Pri opicah pri odmerkih do 30 mg/kg/dan (kar ustreza 10-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose) (glejte poglavje 4.2)) niso opazili neželenih učinkov na žile. Neželeni učinki na žile, opaženi pri podganah in mini prašičkih, so prizadeli različna tkiva (tj. mezenterij in prebavila pri podganah ter srce in pljuča pri mini prašičkih). V dolgotrajnih študijah pri podganah pri odmerku 2 mg/kg/dan niso opazili neželenih žilnih sprememb, pri mini prašičkih pa so pri odmerku 3 mg/kg/dan opazili žilne spremembe pri enem prašičku (oba odmerka ustrezata izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD). Meje izpostavljenosti pri opicah, ki so najbolj relevantna živalska vrsta za človeka, kažejo, da so primati manj dovzetni za učinke na žile kot druge živalske vrste.

V toksikoloških študijah pri opicah so pri izpostavljenostih, ki so bile 10-krat večje od izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD, opazili bruhanje in spremembe na srcu (fokalno degeneracijo ali nekrozo brez žilnih sprememb).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Plodnost in zgodnji embrionalni razvoj

V študiji plodnosti pri podganjih samcih po dajanju nerandomilasta v odmerku 6 mg/kg/dan (kar ustreza približno 4-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) niso opazili učinkov na parjenje, plodnost ali parametre semenčic.

Pri podganjih samicah so pri največjem preskušenem odmerku 9 mg/kg/dan (kar ustreza približno 9-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) opazili poslabšanje parametrov v zvezi s parjenjem in plodnostjo, kar je bilo povezano s splošno toksičnostjo. Pri odmerku brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effects level) 6 mg/kg/dan (kar ustreza približno 4-kratni izpostavljenosti pri človeku pri MRHD) teh učinkov niso opazili. V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja ter študijah embriofetalnega razvoja so pri podganah opazili povečanje števila zgodnjih resorpcij pri odmerkih ≥ 6 mg/kg/dan. Pri odmerku NOAEL 3 mg/kg/dan (kar ustreza približno 3-kratni izpostavljenosti pri človeku pri MRHD) teh učinkov niso opazili.

Pri spolno zrelih opičjih samicah, ki so 39 tednov prejemale nerandomilast, so pri odmerkih 10 mg/kg/dan in 30 mg/kg/dan (kar ustreza približno 3-kratni oziroma 10-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) opazili občasno podaljšanje menstruacijskega cikla. Pri opicah odmerki 3 mg/kg/dan (kar ustreza izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) ni vplival na menstruacijske cikle.

Pri podganah niso opazili sprememb pojatvenih ciklov.

Embriofetalni razvoj

Po dajanju radioaktivno označenega nerandomilasta brejim podganam so zaznali radioaktivnost v placenti, krvi in tkivih zarodka/ploda, kar kaže na to, da je učinkovina prehajala skozi placentno bariero.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih do največjega preskušene odmerka 9 mg/kg/dan oziroma 15 mg/kg/dan (kar ustreza 7-kratni oziroma 4-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) niso opazili teratogenosti, skeletnih variacij ali fetotoksičnosti. Pri podganah so pri odmerku 6 mg/kg/dan (kar ustreza 5-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD), ki so ga prejemale od 6. do 17. dne brejosti, opazili smrt zarodka/ploda zaradi izgube po implantaciji, povezane s povečanjem števila zgodnjih resorpcij. Pri podganah in kuncih pri odmerku NOAEL 3 mg/kg/dan oziroma 15 mg/kg/dan (kar ustreza približno 3-kratni oziroma 4-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) niso opazili smrti ploda/zarodka.

Pred- in ponatalni razvoj

V študiji pred- in ponatalnega razvoja pri podganah za ugotavljanje optimalnega odmerka je odmerek 6 mg/kg/dan (kar ustreza približno 5- do 6-kratni izpostavljenosti pri človeku pri MRHD), ki so ga dajali od 6. dne brejosti do 6. dne laktacije, privedel do manjših telesnih mas mladičev. V ključni študiji pred- in ponatalnega razvoja nerandomilast, ki so ga dajali brejim podganam od 6. dne brejosti do 20. dne laktacije, pri odmerkih do največjega preskušene odmerka 3 mg/kg/dan (kar ustreza približno 2-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC pri MRHD) ni imel neželenih učinkov na skrb samic za mladiče, toksičnih učinkov na samice ali neželenih učinkov na razvoj, vedenje in razmnoževanje generacije F1 (mladičev). V tej študiji je bil nerandomilast med obdobjem laktacije prisoten v plazmi podganjih mladičev.

V študiji izločanja v mleko z enkratnim odmerkom pri podganah v laktaciji, ki so jim peroralno odmerjali radioaktivno označen nerandomilast, so opazili podobne koncentracije celokupne radioaktivnosti v mleku in plazmi samic v laktaciji, največjo radioaktivno koncentracijo pa so opazili 1 uro po odmerku in se je pomembno znižala do 24 ur po odmerku. Koncentracija celokupne radioaktivnosti v živalskem mleku ne napoveduje nujno koncentracije učinkovine v človeškem mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

9-mg filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
smukec
manitol
makrogol 8000
rumeni železov oksid (E172)

18-mg filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
smukec
manitol
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija.
Velikosti pakiranja 10 × 1, 30 × 1 ali 60 × 1 filmsko obložena tableta.

Plastenka iz HDPE z za otroke varno zaporko.
Velikosti pakiranja 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje [in rokovanje z zdravilom]

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete
nerandomilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 9 mg nerandomilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

10 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

60 × 1 filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2040/001 10 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/002 30 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/003 60 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/004 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2040/005 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jascayd 9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI DELJIVI PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Jascayd 9 mg tablete
nerandomilast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete
nerandomilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 9 mg nerandomilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2040/004 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2040/005 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete
nerandomilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 18 mg nerandomilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

10 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

60 × 1 filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2040/006 10 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/007 30 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/008 60 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/26/2040/009 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2040/010 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jascayd 18 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI DELJIVI PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Jascayd 18 mg tablete
nerandomilast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete
nerandomilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 18 mg nerandomilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2040/009 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2040/010 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete nerandomilast

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jascayd in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jascayd
3. Kako jemati zdravilo Jascayd
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jascayd
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jascayd in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Jascayd vsebuje učinkovino nerandomilast.

To je zdravilo, imenovano zaviralec fosfodiesteraze 4B, ki pomaga uravnavati delovanje imunskega sistema in zmanjšati brazgotinjenje tkiv.

Zdravilo Jascayd uporabljamo za:

- zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF) pri odraslih;
- zdravljenje progresivne pljučne fibroze (PPF) pri odraslih.

IPF in PPF sta pljučni bolezni, pri katerih se tkivo v pljučih zadebeli, postane toga in sčasoma zabrazgotinjeno. Brazgotine otežijo prehajanje kisika iz pljuč v krvni obtok, kar oteži globoko dihanje. Zdravilo Jascayd pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč ter tako olajša dihanje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jascayd

Ne jemljite zdravila Jascayd

- če ste alergični na nerandomilast ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Jascayd se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če jemljete nintedanib ali pirfenidon, ker to lahko poveča tveganje za nekatere neželene učinke;
- če imate težave z želodcem ali črevesjem;
- če imate ali ste imeli v preteklosti težave z želodcem ali črevesjem, ko ste jemali nintedanib ali pirfenidon;
- če imate težave z duševnim zdravjem.

Med jemanjem zdravila Jascayd se posvetujte z zdravnikom:

- če se pri vas pojavi driska, slabost (siljenje na bruhanje) ali izguba apetita;
- če nenamerno shujšate.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom, saj ni znano, ali je to zdravilo pri tej populaciji varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Jascayd

Zdravilo Jascayd lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, prav tako pa druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Jascayd.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki so na voljo brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

To je še posebej pomembno, če jemljete pirfenidon (zdravilo, ki se prav tako uporablja za zdravljenje IPF), saj lahko zmanjša učinkovitost zdravila Jascayd.

Poleg tega obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Jascayd:

- karbamazepin: zdravilo za zdravljenje epilepsije in določenih bolečin, povezanih z živci;
- šentjanževka: zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za pomoč pri blagi depresiji, simptomih menopavze in določenih stanj, povezanih z razpoloženjem, kot je tesnoba;
- rifampicin: antibiotik za zdravljenje tuberkuloze in drugih bakterijskih okužb;
- fenitoin: zdravilo za zdravljenje epilepsije;
- bosentan: zdravilo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije;
- metamazol: zdravilo za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature.

Prav tako obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil. Če jemljete katero koli od teh zdravil, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek zdravila Jascayd, saj lahko ta zdravila povečajo koncentracijo zdravila Jascayd v krvi:

- klaritromicin: antibiotik za zdravljenje bakterijskih okužb;
- itraconazol: zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- ritonavir: zdravilo za zdravljenje bolezni COVID-19 in okužb z virusom HIV.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo lahko povzroči izgubo nosečnosti (splav). Med zdravljenjem z zdravilom Jascayd morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali je korist jemanja zdravila večja od tveganja za otroka.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Jascayd ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Zdravilo Jascayd vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Jascayd vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Jascayd

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal, kolikšen odmerek zdravila Jascayd morate vzeti in kdaj ga morate vzeti.

Priporočeni odmerek je 1 tableta zdravila Jascayd 18 mg dvakrat na dan. Tablete vzemite v razmaku približno 12 ur.

Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Jascayd na 9 mg dvakrat na dan, pri čemer bo upošteval:

- kako dobro prenašate zdravilo Jascayd;
- morebitna druga zdravila, ki jih jemljete.

Jemanje zdravila

- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablete lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ne morete pogoltniti celih tablet zdravila Jascayd:

- Kozarec napolnite s približno 100 ml negazirane vode, ki je sobne temperature. Drugih tekočin ne smete uporabiti.
- V vodo dajte tableto, ki je pred tem ne smete zdrobiti.
- Redno mešajte približno 15 do 20 minut, dokler tableta ne razpade na zelo majhne koščke (tableta se ne raztopi v celoti).
- Mešanico zdravila Jascayd in vode popijte v 2 urah po mešanju.
- Če mešanice ne popijete takoj, jo pred pitjem ponovno premešajte.
- Kozarec napolnite z dodatnimi 100 ml vode in popijte. S tem boste zagotovili, da boste vzeli celoten odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jascayd, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jascayd

Če ste pozabili vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne** vzemite izpuščenega odmerka. **Ne** vzemite več kot 2 tablet zdravila Jascayd 18 mg v 1 dnevu.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jascayd

Zdravilo Jascayd morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati. Ne prenehajte jemati zdravila Jascayd, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katere koli neželene učinke.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje apetita;
- slabost (siljenje na bruhanje);
- bolečine v hrbtu;
- zmanjšanje telesne mase.

Progresivna pljučna fibroza (PPF)

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje apetita;
- slabost (siljenje na bruhanje);
- bolečine v hrbtu;
- zmanjšanje telesne mase.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jascayd

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali nalepki na plastenki in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jascayd

Jascayd 9 mg tablete

- Učinkovina je nerandomilast. Ena tableta vsebuje 9 mg nerandomilasta.
- Druge sestavine zdravila so:
 - laktoza monohidrat,
 - mikrokristalna celuloza,
 - hidroksipropilceluloza,
 - premreženi natrijev karmelozat,
 - magnezijev stearat,
 - hipromeloza 2910,
 - smukec,
 - manitol,
 - makrogol 8000,
 - rumeni železov oksid (E172).

Jascayd 18 mg tablete

- Učinkovina je nerandomilast. Ena tableta vsebuje 18 mg nerandomilasta.
- Druge sestavine zdravila so:
 - laktoza monohidrat,
 - mikrokristalna celuloza,
 - hidroksipropilceluloza,
 - premreženi natrijev karmelozat,
 - magnezijev stearat,
 - hipromeloza 2910,
 - smukec,
 - manitol,
 - makrogol 8000,
 - rdeči železov oksid (E172),
 - črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Jascayd in vsebina pakiranja

Jascayd 9 mg filmsko obložene tablete so svetlo rumene, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako »F9«, na drugi strani pa logotip Boehringer Ingelheim. Tablete so dolge 9,5 mm in široke 4,6 mm.

Jascayd 18 mg filmsko obložene tablete so svetlo rdeče, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako »F18«, na drugi strani pa logotip Boehringer Ingelheim. Tablete so dolge 12 mm in široke 5,9 mm.

Tablete zdravila Jascayd so na voljo v:

- perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija. Velikosti pakiranja so 10×1 , 30×1 ali 60×1 filmsko obložena tableta;
- plastenki iz HDPE z za otroke varno zaporko. Velikosti pakiranja so 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.