

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Brinsupri 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg бrenzокатиб (brensocatib) (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Сиви кръгли таблетки с диаметър приблизително 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „25“ от едната страна и „BRE“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Brinsupri е показан за лечение на бронхиектазии, които не са свързани с кистозна фиброза (non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB) при пациенти на възраст 12 и повече години с две или повече обостряния през предходните 12 месеца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 25 mg, приемана перорално веднъж дневно, със или без храна.

Пропусната доза

Пациенти, които са пропуснали доза, трябва да приемат следващата доза на следващия ден в обичайното време. Пациентите не трябва да приемат двойна доза, за да компенсират пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Brinsupri при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Този лекарствен продукт трябва да се приема веднъж дневно, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гъбични инфекции

В клинични проучвания са наблюдавани гъбични инфекции, главно свързани с кандида, показателни за имunosупресия (т.е. орална кандидоза, езофагеална кандидоза, орофарингеална кандидоза, гъбичен бронхит) и изолирани случаи на инфекции с *Aspergillus*, по-често при бrenzокатиб 25 mg (1,5%) в сравнение с плацебо (1,1%).

Имунокомпрометирани пациенти

Безопасността на бrenzокатиб не е установена при имунокомпрометирани пациенти. Препоръчва се повишено внимание при употребата на бrenzокатиб при пациенти с умерена до тежка неутропения (абсолютен брой неутрофили [ANC] < 1 000/mm³).

Ваксинации

Съпътстващото приложение на бrenzокатиб и живи атенюирани ваксини все още не е оценявано. Употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва при пациенти, получаващи бrenzокатиб.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията не показват убедителни резултати по отношение на потенциала на бrenzокатиб да индуцира CYP2B6 и CYP3A4 (вж. Точка 5.2). *In vivo* индуциране не може да бъде изключено. Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4, използвани при лечение на бронхиектазии (напр. инхалаторни кортикостероиди, макролидни антибиотици или инхалаторни бронходилататори като салметерол или вилантерол), може да доведе до понижени плазмени концентрации и намален терапевтичен ефект. Ако ефикасността е намалена, може да се обмисли адаптиране на паралелно прилаганото лечение.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на бrenzокатиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Brinsupri не се препоръчва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали бrenzокатиб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни предполагат екскреция на бrenzокатиб в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с бrenzокатиб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Brinsupri не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие (9,2%), хиперкератоза (5,9%), дерматит (4,2%), обрив (4,1%), инфекции на горните дихателни пътища (3,9%) и суха кожа (3,0%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на бrenzокатиб е оценена при сборна популация за безопасност от две плацебо-контролирани клинични изпитвания, ASPEN и WILLOW, които са включвали 1 326 възрастни пациенти и 41 пациенти-юноши на 12 и повече години с NCFB, които са получили най-малко една доза бrenzокатиб за период до 52 седмици.

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища Гастроентерит
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Увреждане на венците Заболяване на пародонта

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперкератоза* Обрив Суха кожа Дерматит Ексфолиация на кожата Алопеция

* Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Хиперкератоза

При сборната популация за безопасност хиперкератоза (включително кожна лезия, кератозис пиларис, ексфолиативен обрив и себорейна кератоза) са съобщавани по-често при брензокатиб 25 mg, отколкото при плацебо (5,9% спрямо 3,1%). Всички събития са леки или умерени по тежест.

Педиатрична популация

Оценката на безопасността при юноши на възраст 12 до 17 години с NCFB се основава на данни от 41 участници, получавали брензокатиб в 52-седмичното изпитване фаза 3 ASPEN (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност при тези юноши е сходен на този, наблюдаван при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При дози до 120 mg, давани като единична доза, не е имало данни за токсичности, свързани с дозата.

Няма специфично лечение за предозиране с брензокатиб. В случай на предозиране, на пациента трябва да се приложи поддържаща терапия със съответно наблюдение, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: **все още не е определена**, АТС код: **все още не е определен**

Механизъм на действие

Брензокатиб е конкурентен и обратим инхибитор на дипептидил пептидаза 1 (DPP-1). DPP-1 активира провъзпалителни серинови протеази, които се отделят от неутрофилите (neutrophil serine proteases, NSP) по време на фазата на съзряване на неутрофилите в костния мозък. Брензокатиб намалява активността на NSP, в това число и на неутрофилната еластаза, на катепсин G и на протеиназа 3, които участват в патогенезата на бронхиектазиите.

Фармакодинамични ефекти

При доза, 5 пъти по-висока от максималната препоръчителна дневна доза бrenzокатиб, не е наблюдаван ефект на удължаване на Qtc интервала.

Клинична ефикасност

Ефикасността на бrenzокатиб е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово, многонационално изпитване фаза 3 (ASPEN) с общо 1 721 пациенти на възраст 12 и повече години с NCFB (1 680 възрастни и 41 юноши).

Всички участници са рандомизирани да получават една от двете възможни дози бrenzокатиб (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) или плацебо (n = 563), прилагани веднъж дневно за 52 седмици.

Всички включени възрастни пациенти са имали анамнеза на потвърдена NCFB чрез компютърна томография на гръден кош и са имали най-малко 2 документиранни белодробни обострения преди скрининга през последните 12 месеца. Пациентите в юношеска възраст са имали най-малко едно белодробно обостряне през предходните 12 месеца. Квалифициращото обостряне се определя от необходимостта лекар да предпише курс на системна антибиотична терапия за признаци и симптоми на респираторна инфекция.

Демографските данни и характеристики при изходното ниво в ASPEN са представени в таблица 2.

Таблица 2: Демографски данни и характеристики при изходното ниво на пациентите в ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Възраст (години), средно (SD)	60 (16)
Женски пол n (%)	1 107 (64)
Бяла раса (%)	1 266 (74)
Чернокожи или афроамериканци n (%)	10 (1)
От азиатски произход (%)	191 (11)
Испано- или латиноамериканци n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx през предходните 12 месеца n (%)	502 (29)
Бивши пушачи n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ след приложение на бронходилатор, средно (SD)	74 (23)
Тест-култура на храчка, положителен за <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Дългосрочна терапия с макролиди n (%)	329 (19)

N = брой пациенти в intent-to-treat (с намерение за лечение) подгрупата за анализ; n = брой пациенти; PEx = белодробни обострения; pp = прогнозиран процент; FEV₁ = форсиран експираторен обем за една секунда; SD = стандартно отклонение

Обострения

Първичната крайна точка за ефикасност в ASPEN е годишната честота на белодробни обострения (PEx) за 52-седмичния период на лечение.

Белодробните обострения са дефинирани като влошаване на 3 или повече сериозни симптома за период от 48 часа - засилване на кашлицата, увеличаване на обема на храчките, отделяне на гнойни храчки или увеличаване на задуха, или намаляване на издръжливостта при физическа активност и умора и/или неразположение, и хемоптиза, водещи до решение на медицински специалист да предпише антибиотици за системно лечение. Белодробните обострения са считани за тежки, ако са налагали лечение с интравенозни антибиотици и/или са довели до хоспитализация.

В ASPEN лечението с 25 mg брензокатиб при пациенти с NCFB е демонстрирало значително намаление на годишната честота на белодробните обострания, в сравнение с плацебо. Ключовите резултати са представени в таблица 3.

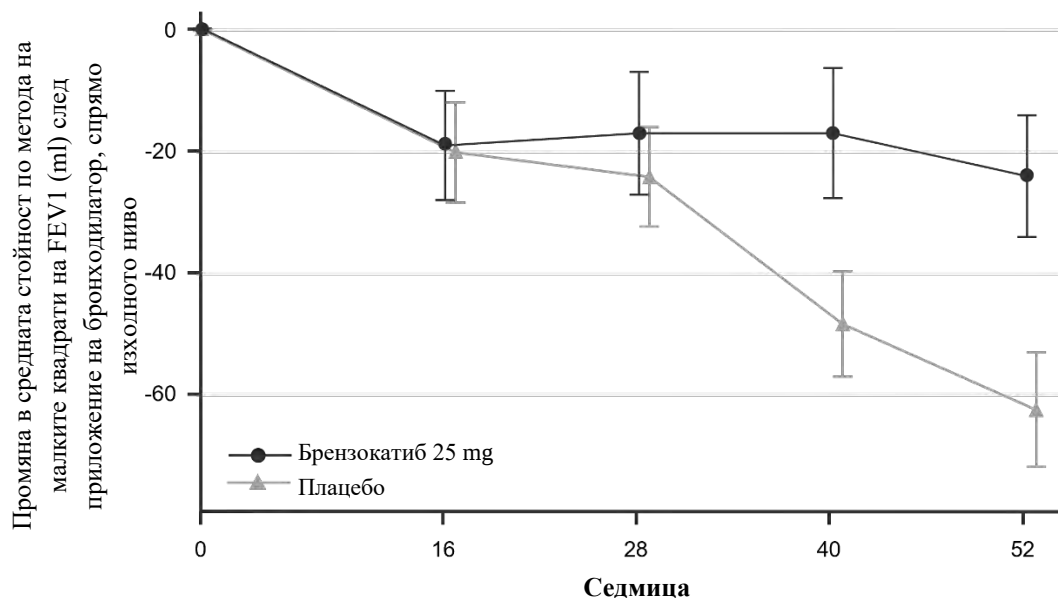
Таблица 3: Крайни точки на обостранията за 52 седмици в ASPEN

	Брензокатиб 25 mg (N = 575)	Плацебо (N = 563)	
Годишна честота на РЕх	1,04	1,29	Коефициент на честотата (95% CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Медиана на времето до първо РЕх (седмици)	50,71	36,71	Коефициент на риска (95% CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Дял на пациентите, които са били без обостряне на седмица 52 (%)	48,5	40,3	Съотношение на шансовете (95% CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Белодробна функция

Промяна във FEV₁ след приложение на бронходилатор, спрямо изходното ниво, е оценявана като вторична крайна точка. Приложението на доза брензокатиб 25 mg значително намалява понижаването на FEV₁, в сравнение с плацебо, на седмица 52 (средна разлика по метода на най-малките квадрати 38; 95% CI: 11, 65) (фигура 1).

Фигура 1: Промяна в средната LS стойност (SE) на FEV₁ (ml) след приложение на бронходилатор във времето, спрямо изходното ниво



Педиатрична популация (юноши)

В основното 52-седмично проучване 41 юноши (на възраст от 12 до < 18 години) са рандомизирани да получават брензокатиб 25 mg веднъж дневно, брензокатиб 10 mg веднъж дневно или плацебо. Подгрупата на юношите е малка и проучването не е с достатъчна мощност, за да оцени ефикасността при юноши. Доверителните интервали са широки и резултатите не са достатъчни, за да се направят заключения. В сравнение с плацебо, при 25 mg брензокатиб са наблюдавани тенденции към по-малко белодробни обострания и положителни промени във FEV₁ след приложение на бронходилатор. Данните за безопасност и

фармакокинетиката при юноши като цяло са консистентни с тези при възрастни (вж. точки 4.8 и 5.2).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Brinsupri в една или повече подгрупи на педиатричната популация при NCFB (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на бrenzокатиб не е проучвана при хора. Бrenzокатиб се абсорбира бързо след перорално приложение. При пациенти T_{max} след прием на таблетка е приблизително 1 час. Абсорбцията при перорално приложение на бrenzокатиб не се повлиява от приема на храна. Едновременно приемане на храна с високо съдържание на мазнини е забавя времето до достигане на пикова концентрация до 0,75 часа, но степента на абсорбцията на бrenzокатиб остава същата.

Разпределение

След перорално приложение обемът на разпределение в стационарно състояние е 126-138 l (CV: 22,4-23,3%) при възрастни пациенти и 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3%) при юноши с NCFB. Свързването на бrenzокатиб с протеините в човешката плазма е 82,2%-87,2%.

Биотрансформация

Метаболизмът на бrenzокатиб се медира основно от CYP3A. Бrenzокатиб допринася за 16,2% от общата радиоактивност в плазмата. В плазмата е установен само един основен циркулиращ метаболит, тиоцианат. Тиоцианатът е ендогенно съединение и клиничните данни са показали, че при лечение с бrenzокатиб плазмените концентрации на тиоцианат не са се повлияли, а са останали в границите на нормата.

Взаимодействия

In vitro проучвания

CYP450 ензими

Бrenzокатиб е субстрат на CYP3A.

Бrenzокатиб не инхибира CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. *In vitro* проучванията не са достатъчни, за да се направят заключения по отношение на потенциала на бrenzокатиб да индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vivo* индукция не може да бъде изключена.

Транспортерни системи

Бrenzокатиб е субстрат на Р-гликопротеин (Р-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Бrenzокатиб не е субстрат на MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2.

Бrenzокатиб не е инхибитор на Р-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2-K.

Ефект на бrenzокатиб върху други лекарствени продукти

In vitro данни и популационни фармакокинетични анализи показват, че е малко вероятно бrenzокатиб да инхибира или значително да индуцира активността на CYP изозимите или на лекарствените транспортери при клинично значими нива на дозата. *In vitro* проучванията обаче не са убедителни по отношение на потенциала на бrenzокатиб да индуцира CYP2B6 и CYP3A4, и *in vivo* индуциране не може да бъде изключено.

Ефект на други лекарствени продукти върху бrenzокатиб

AUC и $C_{\max}$ на бrenzокатиб са се увеличили с 55% и 68% при приложение с мощен инхибитор на CYP3A (напр. кларитромицин) и с 32% и 53% с мощен инхибитор на P-gp (напр. верапамил), но са се понижали с 33% и 15% при приложение с мощен индуктор на CYP3A (напр. рифампицин). $C_{\max}$ и AUC са останали непроменени при приложение с мощен инхибитор на протонната помпа (напр. езомепразол). Ефектът на повлияване на системната експозиция на бrenzокатиб не е клинично значим.

Елиминиране

След единична перорална доза радиоизотопно маркиран бrenzокатиб, 54,2% от нея са екскретирани в урината, а 28,3% в изпражненията, като по-голямата част от радиоактивността е екскретирана в рамките на 72 часа. Непромененият бrenzокатиб в урината и изпражненията е съответно 22,8% и 2,41% от дозата.

Терминалният полуживот е 32,6-39,6 часа (CV: 26,6-33,0%) при възрастни пациенти и 26,9-27,8 часа (CV: 26,8-37,3%) при пациенти юноши.

Линейност/нелинейност

Бrenzокатиб демонстрира линейна и зависеща от времето фармакокинетика с ниска до средна интра- и интериндивидуална вариабилност за диапазон от дози 5-120 mg след единично приложение и в диапазон от дози 10-40 mg след приложение веднъж дневно. Популяционен фармакокинетичен анализ на сборни данни от 11 клинични проучвания при здрави участници ($n = 291$) и пациенти с NCFB ($n = 783$) е показал, че фармакокинетиката на бrenzокатиб може да бъде описана адекватно чрез 2-компартиментен модел на разпределение с перорална абсорбция от първи порядък.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Зависимост експозиция-отговор е наблюдавана между експозицията на бrenzокатиб (AUC) и клиничната ефикасност (т.е. намаляване на белодробната функция, измерено като FEV₁). При 25 mg, > 99% пациенти с NCFB в изпитването ASPEN са постигнали праг на AUC, който е свързан с клинично значимо подобрение в стойностите на FEV₁. Не е установена зависимост експозиция-отговор при случаите на заболяване на пародонта или пневмония. Наблюдавана е зависимост между експозицията на бrenzокатиб (AUC) и хиперкератоза (лека и умерена). Прогнозираната вероятност за поява на лека до умерена хиперкератоза, обаче, е ниска при бrenzокатиб 25 mg (3,01% при възрастни и 3,36% при юноши).

Специални популации

Популяционен фармакокинетичен анализ не демонстрира наличие на клинично значим ефект на възрастта (диапазон: 12 до 85 години), пола, расовата/етническата принадлежност или телесното тегло (диапазон: 32 до 155 kg) върху фармакокинетиката на бrenzокатиб.

Педиатрична популация

Въз основа на популяционния фармакокинетичен анализ, не е имало клинично значима, свързана с възрастта разлика във фармакокинетиката на бrenzокатиб между възрастни и юноши на възраст 12 до 17 години. Бrenzокатиб не е проучван при деца на възраст под 12 години (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 5 до 12), клирънсът на бrenzокатиб след единична доза е подобен на този при здрави участници. Не е препоръчително адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 15 ml/мин/1,73 m² и ненуждаещи се от диализа), клирънсът на бrenzокатиб след единична доза е подобен на този при здрави участници. Не е препоръчително адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Обща токсичност

В едно 6-месечно проучване при плъхове при приложение на 50 mg/kg/ден са наблюдавани микроскопски промени в бъбреците (базофилни тубули във външната медула) и белите дробове (периваскуларна неутрофилна инфилтрация и струпване на вакуолизирани макрофаги, съвместимо с фосфолипиди). Ниво, при което не се наблюдават нежелани ефекти се счита 9 mg/kg/ден (AUC 20 пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD, maximum recommended human dose]).

В едно 9-месечно проучване при кучета не са наблюдавани нежелани находки при никоя от дозите (AUC 5 пъти MRHD). В предходно 6-месечно проучване при кучета приложението на бrenzокатиб 50 mg/kg/ден е причинило заболяване на пародонта, което е довело до преждевременно прекратяване на проучването в групата. При ≥ 8 mg/kg/ден, са забелязани зависими от дозата микроскопски находки в тестисите (дегенерация и атрофия на семенните каналчета), в епидидима (понижен брой на сперматозоидите и продукти от клетъчния разпад) и в белия дроб (струпване на вакуолизирани макрофаги, съвместимо с фосфолипиди). При 50 mg/kg/ден, допълнителни микроскопски находки са забелязани в бъбреците (тубулна регенерация) и в лимфните тъкани (аксиларни, мандибуларни и мезентериални лимфни възли, лимфна тъкан в червата и далака), което е показано чрез струпването на вакуолизирани макрофаги.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В едно проучване на фертилитета и ембриофеталното развитие при плъхове след лечение с бrenzокатиб 2 седмици преди чифтосване, по време на чифтосване и до края на главната ембрионална органогенеза, са наблюдавани възстановими незначителни малформации като извита скапула и вълнообразни ребра при експозиция в плазмата (AUC) 128 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD. Наблюдавана е повишена честота на скелетни вариации (неправилно разположен тазов пояс и остатъчни излишни ребра с пълна дължина и/или къси ребра, както в шийната, така и в гръдно-лумбалната област), и разлики в осификацията при AUC ≥ 42 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD. Дозата без ефект по отношение на токсичността за развитието е установена при AUC 3 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD. В проучване на ембриофеталното развитие при зайци третирането с бrenzокатиб по време на имплантацията и основната органогенеза е предизвикало токсичност при майките (намаляване на наддаването на телесно тегло и консумацията на храна) при AUC ≥ 5 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието при AUC 20 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD.

В едно проучване на пред- и постнаталното развитие при плъхове, третирани от гестационен ден 6 до ден 20 от периода на лактация, не са наблюдавани нежелани находки при никоя от дозите (до AUC 17 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD). Бrenzокатиб е установен при малките на плъхове, което предполага, че мъжките и женските малки най-вероятно са получили експозиция чрез майчиното мляко по време на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев нишестен гликолат
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Глицеролов дибехенат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000 (MW 3350)
Талк
Железен оксид, черен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер-карта от PVC/PCFTE - алуминиево фолио, съдържаща 14 филмирани таблетки.
Опаковка с 28 таблетки (2 блистер-карти с 14 таблетки всяка) в картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1995/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): Оценка на дългосрочната безопасност при пациенти, лекувани с Brinsupri в реални условия.	Четвъртото тримесечие на 2034 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 28 ТАБЛЕТКИ (2 БЛИСТЕРА С 14 ТАБЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Brinsupri 25 mg филмирани таблетки
брензોકатиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg брензોકатиб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1995/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Brinsupri

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Brinsupri 25 mg таблетки
брензокатиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Insmmed Netherlands B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Brinsupri 25 mg филмирани таблетки брензокатиб (brensocatib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Brinsupri и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Brinsupri
3. Как да приемате Brinsupri
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Brinsupri
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Brinsupri и за какво се използва

Какво представлява Brinsupri

Brinsupri съдържа активното вещество брензокатиб, което принадлежи към клас лекарства, наричани инхибитори на дипептидил пептидаза 1 (DPP-1).

За какво се използва Brinsupri

Brinsupri се използва за лечение на пациенти на 12 и повече години с бронхиектазии, които не са свързани с кистозна фиброза, които са имали два или повече пристъпа на влошаване или симптоми на влошаване (наричани обостряния), през последните 12 месеца. Заболяването бронхиектазии, които не са свързани с кистозна фиброза е дългосрочно (хронично) заболяване, при което дихателните пътища на белите дробове са увредени, което води до кашлица с отделяне на слузни храчки.

Как действа Brinsupri

Brinsupri действа върху един протеин, наречен DPP1, който участва в процеса, причиняващ възпаление на белите дробове. Чрез блокиране на действието на този протеин, лекарството предотвратява пристъпите на влошаване на състоянието на белите дробове и може да подобри симптомите на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Brinsupri

Не приемайте Brinsupri, ако сте алергични към брензокатиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Brinsupri, ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се направи ваксинация.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 12 години, тъй като безопасността и ползите му все още не са известни при деца в тази възрастова група.

Други лекарства и Brinsupri

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно, дали Brinsupri може да навреди на Вашето все още неродено дете. Ако сте бременна, не трябва да приемате Brinsupri. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства по време на лечението с Brinsupri. Няма достатъчно информация за това дали лекарството преминава в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре лечението с Brinsupri, въз основа на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Brinsupri да има ефект върху способността Ви да шофирате или работите с машини.

Brinsupri съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Brinsupri

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на 12 и повече години е 25 mg таблетка, приемана през устата веднъж дневно, със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Brinsupri

Ако сте приели повече от необходимата доза Brinsupri, незабавно потърсете спешна медицинска помощ, като вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Brinsupri

Приемете следващата доза на следващия ден в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Brinsupri

Не трябва да спирате приема на Brinsupri, без да сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на носа и гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- диария и повръщане (гастроентерит)
- главоболие
- проблеми, засягащи венците, включително зачервени, подути и кървящи венци (увреждане на венците)
- възпаление и инфекция на венците и костта около зъбите (заболяване на пародонта)
- удебеляване на малки участъци кожа (хиперкератоза)
- обрив
- суха кожа
- възпаление на кожата (дерматит)
- отделяне на мъртви клетки от външния слой на кожата (ексфолиация на кожата)
- загуба на коса (алопеция).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Brinsupri

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че таблетките са повредени или има признаци за отваряне на опаковката на лекарството.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Brinsupri

- Активно вещество: брензокатиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg брензокатиб (като монохидрат).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: целулоза, микрокристална; калциев хидрогенфосфат дихидрат; натриев нишестен гликолат; силициев диоксид, колоиден хидратиран; и глицеролов дибехенат. За повече информация вижте точка 2 „Brinsupri съдържа натрий“.
Филмово покритие: поли(винилов алкохол); титанов диоксид (E 171); макрогол 4000 (MW 3350); талк; и черен железен оксид (E 172).

Как изглежда Brinsupri и какво съдържа опаковката

Brinsupri 25 mg филмирани таблетки (таблетки) са кръгли сиви таблетки с диаметър приблизително 9 mm, с означение „25“ от едната страна и „BRE“ от другата страна.

Филмираните таблетки се предлагат в блистер-карти с алуминиево фолио, съдържащи по 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Нидерландия

Производител

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.