

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brinsupri 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Šedá kulatá tableta o průměru přibližně 9 mm s vyraženým označením „25“ na jedné straně a „BRE“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Brinsupri je indikován k léčbě bronchiectázie bez přítomnosti cystické fibrózy (*non-cystic fibrosis bronchiectasis*, NCFB) u pacientů ve věku od 12 let se dvěma nebo více exacerbacemi v předchozích 12 měsících.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 25 mg perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Vynechání dávky

Pokud pacienti vynechali dávku, mají užít další dávku následující den v obvyklou dobu. Pacienti nemají dávku zdvojnásobovat, aby nahradili vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Brinsupri u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

Tento léčivý přípravek se má užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mykotické infekce

V klinických studiích byly mykotické infekce, zejména ty související s kandidou, které poukazují na imunosupresi (tj. orální kandidóza, ezofageální kandidóza, orofaryngeální kandidóza, mykotická bronchitida), a izolované případy infekcí způsobených plísněmi rodu *Aspergillus*, častější u 25 mg brensokatibu (1,5 %) než u placeba (1,1 %).

Imunokompromitovaní pacienti

Bezpečnost brensokatibu nebyla u imunokompromitovaných pacientů stanovena. Při použití brensokatibu u pacientů se středně závažnou až závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů [APN] < 1 000/mm³) se doporučuje opatrnost.

Vakcinace

Současné užívání brensokatibu a podání živých atenuovaných vakcín nebylo hodnoceno. U pacientů, kteří užívají brensokatib, je třeba se podání živých atenuovaných vakcín vyhnout.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie provedené *in vitro* neposkytují jednoznačné závěry ohledně potenciálu brensokatibu indukovat CYP2B6 a CYP3A4 (viz bod 5.2). Indukci *in vivo* nelze vyloučit. Současné podávání se substráty CYP3A4 používanými u nemocných s bronchiální astmou (např. inhalační kortikosteroidy, makrolidová antibiotika nebo inhalační bronchodilatátory jako salmeterol nebo vilanterol) může vést ke snížení plazmatické koncentrace a poklesu terapeutického účinku. Pokud se účinnost sníží, je možné zvážit úpravu souběžné léčby.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání brensokatibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Brinsupri se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se brensokatib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat naznačily vylučování brensokatibu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání brensokatibu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o fertilitě u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují žádný vliv na fertilitu mužů nebo žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Brinsupri nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy (9,2 %), hyperkeratóza (5,9 %), dermatitida (4,2 %), vyrážka (4,1 %), infekce horních cest dýchacích (3,9 %) a suchá kůže (3,0 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost brensokatibu byla posuzována u populace k hodnocení bezpečnosti sloučené ze dvou placebem kontrolovaných klinických hodnocení, ASPEN a WILLOW; tuto populaci tvořilo 1 326 dospělých a 41 dospívajících pacientů ve věku od 12 let s NCFB, kteří v době až 52 týdnů užíli alespoň jednu dávku brensokatibu.

Frekvence nežádoucích účinků je definována podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce horních cest dýchacích Gastroenteritida
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Postižení dásní Onemocnění periodontu
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperkeratóza* Vyrážka Suchá kůže Dermatitida Exfoliace kůže Alopecie

* Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperkeratóza

Ve sloučené populaci k hodnocení bezpečnosti byla hyperkeratóza (včetně kožní léze, *keratosis pilaris*, exfoliativní vyrážky a seboroické keratózy) hlášena častěji u pacientů léčených brensokatibem v dávce 25 mg než u pacientů na placebo (5,9 % vs. 3,1 %). Všechny příhody byly mírné nebo středně závažné.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u dospívajících ve věku 12 až 17 let s NCFB vychází z údajů 41 jedinců vystavených brensokatibu v klinickém hodnocení ASPEN fáze 3 trvajícím 52 týdnů (viz bod 5.1). Bezpečnostní profil u těchto dospívajících byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dávek až do 120 mg, podaných jako jednorázová dávka, nebyl zjištěn důkaz toxicity závislé na dávce.

K dispozici není žádná specifická léčba předávkování brensokatibem. Pokud k předávkování dojde, pacientovi je třeba poskytnout podpůrnou léčbu s odpovídajícím monitorováním podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Brensokatib je kompetitivní a reverzibilní inhibitor dipeptidylpeptidázy 1 (DPP1). DPP1 aktivuje během zrání neutrofilů v kostní dřeni prozánětlivé neutrofilní serinové proteázy (*neutrophil serine proteases*, NSP). Brensokatib redukuje aktivitu NSP hrajících roli v patogenezi bronchiectázie, mimo jiné aktivitu neutrofilní elastázy, kathepsinu G a proteinázy 3.

Farmakodynamické účinky

Při 5násobku maximální doporučené denní dávky brensokatibu nebyl zaznamenán žádný vliv na prodloužení intervalu QTc.

Klinická účinnost

Účinnost brensokatibu byla hodnocena v randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném, multicentrickém, mezinárodním klinickém hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami (ASPEN), jehož se účastnilo celkem 1 721 pacientů ve věku od 12 let s NCFB (1 680 dospělých a 41 dospívajících).

Všichni pacienti byli randomizováni k užívání jedné ze dvou dávek brensokatibu (25 mg: n = 575, 10 mg: n = 583) nebo placebo (n = 563), užívaných jednou denně po dobu 52 týdnů.

Všichni zařazení dospělí pacienti měli v anamnéze NCFB potvrzenou výpočetní tomografií hrudníku s alespoň 2 dokumentovanými pulmonálními exacerbacemi před screeningem v uplynulých 12 měsících. Dospívající pacienti měli alespoň jednu pulmonální exacerbaci v předchozích 12 měsících. Kvalifikující exacerbační byla definována jako stav vyžadující léčbu systémovými antibiotiky předepsanými lékařem na základě známek a symptomů respirační infekce.

Demografické a výchozí charakteristiky v klinickém hodnocení ASPEN jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Demografické a výchozí charakteristiky pacientů v klinickém hodnocení ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Věk (roky), průměr (SD)	60 (16)
Ženy, n (%)	1 107 (64)
Běloši, n (%)	1 266 (74)
Černoši nebo Afroameričané, n (%)	10 (1)
Asijci, n (%)	191 (11)
Hispanci nebo Latinoameričané, n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx v předchozích 12 měsících, n (%)	502 (29)
Bývalý kuřák, n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ po použití bronchodilatátoru, průměr (SD)	74 (23)
Sputum pozitivní na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	607 (35)
Dlouhodobá terapie makrolidy, n (%)	329 (19)

N = počet pacientů v souboru pro analýzu podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*); n = počet pacientů; PEx = pulmonální exacerbační; pp = predikovaná procentuální hodnota; FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) = usilovná vitální kapacita za 1 sekundu; SD = směrodatná odchylka

Exacerbační

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení ASPEN byla anualizovaná četnost pulmonálních exacerbačních (PEx) během 52týdenního období léčby.

Pulmonální exacerbační byly definovány jako zhoršení 3 nebo více hlavních symptomů – zintenzivnění kašle, zvýšení objemu sputa, purulence sputa nebo zvýšená dušnost nebo snížená tolerance fyzické zátěže a únava a/nebo malátnost a hemoptýza – v průběhu 48 hodin, jež vedlo k tomu, že se lékař rozhodl předepsat systémová antibiotika. Pulmonální exacerbační byly pokládány za závažné, jestliže byla nutná léčba intravenózními antibiotiky a/nebo v jejich důsledku došlo k hospitalizaci.

V klinickém hodnocení ASPEN prokázala léčba brensokatibem v dávce 25 mg u pacientů s NCFB významnou redukci anualizované četnosti pulmonálních exacerbačních ve srovnání s placebem. Klíčové výsledky zachycuje tabulka 3.

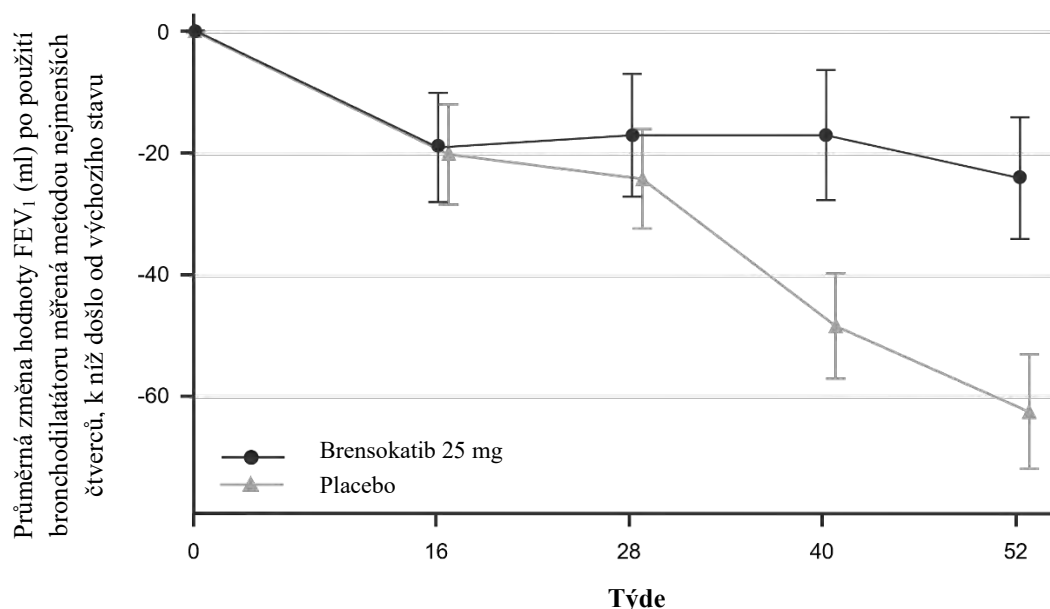
Tabulka 3: Cílové parametry exacerbací během 52 týdnů v klinickém hodnocení ASPEN

	Brensokatib 25 mg (n = 575)	Placebo (n = 563)	
Anualizovaná četnost PEx	1,04	1,29	Poměr četnosti (95% CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Medián doby do první PEx (týdny)	50,71	36,71	Poměr rizik (95% CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Podíl pacientů, kteří v 52. týdnu neměli exacerpace (%)	48,5	40,3	Poměr šancí (95% CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Funkce plic

Změna hodnoty FEV₁ po použití bronchodilatátoru, k níž došlo od výchozího stavu, byla hodnocena jako sekundární cílový parametr. Dávka 25 mg brensokatibu v 52. týdnu oproti placebo výrazně zpomalila snižování hodnoty FEV₁ (průměrný rozdíl podle metody nejmenších čtverců 38; 95% CI: 11; 65) (obrázek 1).

Obrázek 1: Průměrná (SE) změna hodnoty FEV₁ (ml) po použití bronchodilatátoru měřená metodou LS, k níž došlo v průběhu času od výchozího stavu



Pediatrická populace (dospívající)

V pilotní studii trvající 52 týdnů bylo 41 dospívajících (12 až < 18 let) randomizováno k užívání brensokatibu v dávce 25 mg jednou denně, brensokatibu v dávce 10 mg jednou denně nebo placebo. Podskupina dospívajících byla malá a studie neměla dostatečnou sílu pro stanovení účinnosti u dospívajících; intervaly spolehlivosti byly široké a výsledky nejsou přesvědčivé. U dávky 25 mg brensokatibu byl oproti placebo pozorován trend menšího počtu pulmonálních exacerbací a pozitivních změn hodnoty FEV₁ po použití bronchodilatátoru. Údaje o bezpečnosti a farmakokinetice u dospívajících byly obecně konzistentní s údaji u dospělých (viz body 4.8 a 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Brinsupri u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s NCFB (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost brensokatibu nebyla u člověka studována. Brensokatib se po perorálním podání rychle absorbuje. Hodnota $T_{\max}$ tablet činí u pacientů přibližně 1 hodinu. Perorální absorpci brensokatibu neovlivňuje konzumace jídla. Současné užití s pokrmem s vysokým obsahem tuku prodloužilo dobu do dosažení vrcholové koncentrace o 0,75 hodiny, rozsah absorpce brensokatibu ale zůstal tentýž.

Distribuce

Po perorálním podání byl distribuční objem v ustáleném stavu 126-138 l (CV: 22,4-23,3 %) u dospělých pacientů a 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3 %) u dospívajících s NCFB. Brensokatib se vázal na proteiny lidské plazmy v 82,2-87,2 %.

Biotransformace

Brensokatib je metabolizován především CYP3A. Na celkové radioaktivitě v plazmě se brensokatib podílel 16,2 %. V oběhu byl v plazmě zjištěn pouze jeden hlavní metabolit, thiokyanatan. Thiokyanatan je endogenní sloučenina; klinické údaje prokázaly, že léčba brensokatibem nemá na plazmatickou koncentraci thiokyanatanu vliv a ta tedy zůstává v normálním rozmezí.

Interakce

Studie in vitro

Enzymy CYP450

Brensokatib je substrátem CYP3A.

Brensokatib neinhibuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Studie provedené *in vitro* nejsou ve vztahu k potenciálu brensokatibu indukovat CYP2B6 a CYP3A4 jednoznačné. Indukci *in vivo* nelze vyloučit.

Transportní systémy

Brensokatib je substrátem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Brensokatib není substrátem MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ani OCT2.

Brensokatib není inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ani MATE2-K.

Účinek brensokatibu na jiné léčivé přípravky

Údaje zjištěné *in vitro* a analýzy populační farmakokinetiky naznačují, že není pravděpodobné, že by brensokatib v klinicky relevantních úrovních dávek inhiboval nebo výrazně indukoval aktivitu izoenzymů CYP nebo lékových transportérů. Studie provedené *in vitro* však nejsou ve vztahu k potenciálu brensokatibu indukovat CYP2B6 a CYP3A4 jednoznačné a indukci *in vivo* nelze vyloučit.

Účinek jiných léčivých přípravků na brensokatib

Hodnota AUC a $C_{\max}$ brensokatibu se zvýšila o 55 % a 68 % se silným inhibitorem CYP3A (např. klarithromycin) a o 32 % a 53 % se silným inhibitorem P-gp (např. verapamil), snížila se však o 33 % a 15 % se silným induktorem CYP3A (např. rifampicin). Se silným inhibitorem protonové pumpy (např. esomeprazol) zůstala hodnota $C_{\max}$ a AUC nezměněná. Účinek interakce na systémovou expozici brensokatibu není klinicky významný.

Eliminace

Po perorálním podání jednorázové dávky radioaktivně značeného brensokatibu bylo 54,2 % dávky vyloučeno močí a 28,3 % stolicí; většina radioaktivity byla vyloučena do 72 hodin. Podíl nezměněného brensokatibu v moči činil 22,8 % dávky a ve stolici 2,41 % dávky.

Poločas rozpadu byl 32,6-39,6 hodin (CV: 26,6-33,0 %) u dospělých pacientů a 26,9-27,8 hodin (CV: 26,8-37,3 %) u dospívajících pacientů.

Linearita/nelinearita

Brensokatib vykazuje lineární a na čas závisící farmakokinetiku s nízkou až střední intra- a interindividuální variabilitou v rozmezí dávek 5-120 mg po jednorázovém podání a v rozmezí dávek 10-40 mg po podávání jednou denně. Analýza populační farmakokinetiky využívající sloučené údaje z 11 klinických studií u zdravých jedinců (n = 291) a pacientů s NCFB (n = 783) ukázala, že farmakokinetiku brensokatibu lze vhodně popsat pomocí 2 kompartmentů dispozice s perorální absorpcí prvního řádu.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi expozicí brensokatibu (AUC) a klinickou účinností (tj. pokles funkce plic měřený jako FEV₁) byl pozorován vztah expozice-odpověď. Při dávce 25 mg dosáhlo > 99 % pacientů s NCFB v klinickém hodnocení ASPEN práhu AUC, jenž byl spojován s klinicky významným zlepšením FEV₁. Při výskytu onemocnění periodontu nebo pneumonie nebyl vztah expozice-odpověď zjištěn. Byl ale pozorován vztah mezi expozicí brensokatibu (AUC) a hyperkeratózou (mírnou a středně závažnou). Předpokládaná pravděpodobnost vzniku mírné nebo středně závažné hyperkeratózy však byla při dávce 25 mg brensokatibu nízká (3,01 % u dospělých a 3,36 % u dospívajících).

Zvláštní populace

Analýza populační farmakokinetiky neprokázala žádný důkaz klinicky významného vlivu věku (rozmezí: 12 až 85 let), pohlaví, rasy/etnicity nebo tělesné hmotnosti (rozmezí: 32 až 155 kg) na farmakokinetiku brensokatibu.

Pediatrická populace

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nebyl zjištěn žádný klinicky významný, s věkem související rozdíl ve farmakokinetice brensokatibu mezi dospělými a dospívajícími ve věku 12 až 17 let. Brensokatib nebyl studován u dětí ve věku do 12 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh 5 až 12) byla clearance brensokatibu po podání jednorázové dávky srovnatelná s clearance u zdravých jedinců. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 ml/min/1,73 m² a nevyžadující dialýzu) byla clearance brensokatibu po podání jednorázové dávky srovnatelná s clearance u zdravých jedinců. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Obecná toxicita

V 6měsíční studii s potkany byly při dávce 50 mg/kg/den pozorovány mikroskopické změny v ledvinách (tubuly s bazofilní cytoplazmou v zevní vrstvě dřeně) a plicích (perivaskulární infiltrace neutrofilů a kumulace vakuolizovaných makrofágů odpovídající přítomnosti fosfolipidů). Za úroveň dávky bez pozorovaných nežádoucích účinků byla pokládána dávka 9 mg/kg/den (AUC 20násobně vyšší než maximální doporučená dávka u člověka [*maximum recommended human dose*, MRHD]).

V 9měsíční studii se psy nebyla při jakékoli z dávek pozorována žádná nežádoucí zjištění (AUC 5násobně vyšší než MRHD). V předchozí 6měsíční studii se psy způsobilo podávání brensokatibu v dávce 50 mg/kg/den onemocnění periodontu vedoucí k předčasnému ukončení výzkumu ve skupině. Při dávce ≥ 8 mg/kg/den byly zjištěny mikroskopické nálezy závisující na dávce ve varlatech (degenerace a atrofie semenných tubulů), nadvarlatech (snížení počtu spermií a přítomnost buněčného debris) a rovněž v plicích (kumulace vakuolizovaných makrofágů odpovídající přítomnosti fosfolipidů). Při dávce 50 mg/kg/den byly zjištěny další mikroskopické nálezy v ledvinách (regenerace tubulů) a lymfoidních tkáních (axilární, mandibulární a mezenterické mízní uzliny, lymfoidní tkáň související se střevem a slezinou), na něž poukazovala kumulace vakuolizovaných makrofágů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii fertility a embryofetálního vývoje u potkanů byly po léčbě brensokatibem trvající v době od 2 týdnů před pářením, během páření a až do skončení hlavního období embryonální organogeneze zjištěny malé vratné malformace zakřivení lopatky a vlnitých žeber, a to při plazmatické expozici (AUC) 128násobně vyšší, než je expozice u člověka po MRHD. Při AUC ≥ 42 násobně vyšší, než je expozice u člověka po MRHD, se zvýšila incidence skeletálních variací (abnormální pozice pánevního pletence a vestigiální nadpočetná pravá a/nebo krátká žebra jak v cervikální, tak thorakolumbální oblasti) a incidence rozdílů v osifikaci. Nejvyšší dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků (*no effect dose*) byla u vývojové toxicity zjištěna u hodnoty AUC 3násobně vyšší, než je expozice u člověka po MRHD. Ve studii embryofetálního vývoje u králíků indukovala léčba brensokatibem během implantace a hlavní organogeneze při AUC ≥ 5 násobek expozice u člověka po MRHD mateřskou toxicitu (snížení přírůstků tělesné hmotnosti a konzumace potravy). Při AUC 20násobně vyšší, než je expozice u člověka po MRHD, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na vývoj.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů léčených od 6. dne gestace až do 20. dne laktace nebyla při jakékoli dávce (AUC až 17násobně vyšší, než je expozice u člověka po MRHD) pozorována žádná nežádoucí zjištění. Brensokatib byl detekován u mláďat, což naznačuje, že samčí i samičí mláďata mu byla pravděpodobně vystavena prostřednictvím mateřského mléka během laktace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Glycerol-dibehenát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000 (MW 3350)
Mastek
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistrové karty z fólie PVC/PCTFE/Al obsahující 14 potahovaných tablet.
Velikost balení: 28 tablet (2 blistrové karty, každá se 14 tabletami) v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1995/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Hodnocení dlouhodobé bezpečnosti u pacientů léčených přípravkem Brinsupri v reálném životě.	4. čtvrtletí 2034

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 28 TABLET (2 BLISTRY SE 14 TABLETAMI)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Brinsupri 25 mg potahované tablety
brensokatib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1995/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Brinsupri

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR SE 14 TABLETAMI****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Brinsupri 25 mg tablety
brensokatib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Insmmed Netherlands B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Brinsupri 25 mg potahované tablety brensokatib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Brinsupri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Brinsupri užívat
3. Jak se přípravek Brinsupri užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Brinsupri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Brinsupri a k čemu se používá

Co je přípravek Brinsupri

Přípravek Brinsupri obsahuje léčivou látku brensokatib, která patří do skupiny léků zvaných inhibitory dipeptidylpeptidázy 1 (DPP1).

K čemu se přípravek Brinsupri používá

Přípravek Brinsupri se používá k léčbě pacientů ve věku od 12 let s bronchiektázií bez přítomnosti cystické fibrózy (anglická zkratka NCFB), u kterých došlo v uplynulých 12 měsících ke dvěma nebo více zhoršením neboli vzplanutím příznaků (kterým říkáme také exacerbace). NCFB je dlouhodobé (chronické) onemocnění, které poškozuje dýchací cesty vedoucí do plic a způsobuje kašel a tvorbu hlenu.

Jak přípravek Brinsupri účinkuje

Přípravek Brinsupri cílí na bílkovinu zvanou DPP1. Ta se podílí na procesu, který způsobuje zánět plic. Zablokováním činnosti této bílkoviny zabraňuje přípravek zhoršení stavu plic a může zlepšit některé příznaky NCFB.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Brinsupri užívat

Neužívejte přípravek Brinsupri, jestliže jste alergický(á) na brensokatib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Brinsupri se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo očkování plánujete.

Děti a dospívající

Nedávejte tento přípravek dětem ve věku do 12 let, protože jeho bezpečnost a přínos pro děti v této věkové skupině nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Brinsupri

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda může přípravek Brinsupri Vašemu nenarozenému dítěti ublížit. Pokud jste těhotná, přípravek Brinsupri neužívejte. Jste-li žena, která může otěhotnět, je třeba, abyste během léčby přípravkem Brinsupri používala vhodnou antikoncepci.

K dispozici není dostatek informací o tom, zda tento přípravek přechází do lidského mateřského mléka. Je nutné posoudit prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Brinsupri. Lékař s Vámi tuto záležitost projedná.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Brinsupri měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Brinsupri obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Brinsupri užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let je jedna 25 mg tableta užívaná ústy jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Brinsupri, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Brinsupri, než jste měl(a), okamžitě vyhledejte lékaře a vezměte s sebou obal tohoto léčivého přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Brinsupri

Užijte další dávku následující den v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Brinsupri

Přípravek Brinsupri nepřestávejte užívat, aniž byste se předtím poradil(a) s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce nosu a hrdla (infekce horních cest dýchacích)

- průjem a zvracení (gastroenteritida)
- bolest hlavy
- problémy postihující dásně, zahrnující zarudlé, oteklé a krvácející dásně (onemocnění gingivy)
- zánět a infekce dásní a kosti obklopující zuby (onemocnění periodontu)
- malé plošky ztlustěné kůže (hyperkeratóza)
- vyrážka
- suchá kůže
- zánět kůže (dermatitida)
- olupování mrtvých buněk z horní vrstvy kůže (exfoliace kůže)
- ztráta vlasů (alopecie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Brinsupri uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že tablety jsou poškozené nebo že obal přípravku jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Brinsupri obsahuje

- Léčivou látkou je brensokatib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ve formě monohydrátu).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl karboxymethylškrobu, hydrát koloidního oxidu křemičitého a glycerol-dibehenát. Další informace viz bod 2, „Přípravek Brinsupri obsahuje sodík“.
Potahová vrstva: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000 (MW 3350), mastek a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Brinsupri vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Brinsupri 25 mg potahované tablety (tablety) jsou kulaté šedé tablety o průměru přibližně 9 mm s vyraženým označením „25“ na jedné straně a „BRE“ na straně druhé.

Potahované tablety se dodávají v blistrových kartách z hliníkové fólie obsahujících 14 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 28 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.