

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brinsupri 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg brensocatic (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Grå, rund tablet med en diameter på ca. 9 mm, præget med "25" på den ene side og "BRE" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brinsupri er indiceret til behandling af non-cystisk fibrose bronkiektasi (NCFB) hos patienter i alderen 12 år og ældre med to eller flere eksacerbationer inden for de forudgående 12 måneder.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg oralt én gang dagligt med eller uden mad.

Glemte dosis

Patienter, der har glemt en dosis, skal tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Patienterne må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Brinsupris sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Dette lægemiddel skal tages én gang dagligt med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svampeinfektioner

I kliniske studier var svampeinfektioner, overvejende *Candida*-relaterede, der var tegn på immunsuppression (dvs. oral candidiasis, øsofageal candidiasis, orofaryngeal candidiasis, fungal bronchitis), og isolerede tilfælde af *Aspergillus*-infektioner hyppigere med brensocatib 25 mg (1,5 %) sammenlignet med placebo (1,1 %).

Immunsvækkede patienter

Brensocatibs sikkerhed er ikke klarlagt hos immunsvækkede patienter. Forsigtighed tilrådes ved anvendelse af brensocatib til patienter med moderat til svær neutropeni (absolut neutrofil [ANC] < 1.000/mm³).

Vaccinationer

Anvendelse af brensocatib samtidig med levende svækkede vacciner er ikke blevet evalueret. Anvendelse af levende, svækkede vacciner bør undgås hos patienter, der får brensocatib.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier giver tvetydige resultater med hensyn til brensocatibs potentiale til at inducere CYP2B6 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). *In vivo*-induktion kan ikke udelukkes. Samtidig administration med CYP3A4-substrater, der anvendes ved bronkiektasi (f.eks. inhalerede kortikosteroider, makrolid-antibiotika eller inhalerede bronkodilatorer, såsom salmeterol or vilanterol), kan resultere i mindskede plasmakoncentrationer og reduceret terapeutisk virkning. Justering af den samtidige behandling kan overvejes, hvis virkningen er reduceret.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af brensocatib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Brinsupri bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om brensocatib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige data fra dyreforsøg tyder på, at brensocatib udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brensocatib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker. Dyreforsøg indikerer ingen påvirkning på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brinsupri påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er hovedpine (9,2 %), hyperkeratose (5,9 %), dermatitis (4,2 %), udslæt (4,1 %), øvre luftvejsinfektioner (3,9 %) og tør hud (3,0 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Brensocatibs sikkerhed er blevet evalueret på den puljede sikkerhedspopulation fra to placebokontrollerede kliniske studier, ASPEN og WILLOW, som inkluderede 1.326 voksne og 41 unge patienter i alderen 12 år og ældre med NCFB, der fik mindst én dosis brensocatib i op til 52 uger.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Table 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Øvre luftvejsinfektion Gastroenteritis
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gingival forstyrrelse Periodontal sygdom
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperkeratose* Udslæt Tør hud Dermatitis Hudeksfoliering Alopeci

* Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyperkeratose

I den puljede sikkerhedspopulation blev hyperkeratose (herunder hudlæsion, keratosis pilaris, eksfoliativt udslæt og seboroisk keratose) indberettet hyppigere med brensocatib 25 mg end med placebo (5,9 % vs. 3,1 %). Alle hændelser var af let eller moderat sværhedsgrad.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen for unge i alderen 12 til 17 år med NCFB er baseret på 41 forsøgspersoner, der blev eksponeret for brensocatib i det 52-ugers fase 3-studie ASPEN (se pkt. 5.1). Sikkerhedsprofilen for disse unge svarede til sikkerhedsprofilen, der blev observeret for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 120 mg givet som en enkelt dosis viser ingen evidens for dosisrelaterede toksiciteter.

Der er ingen specifik behandling for en overdosis med brensocatib. I tilfælde af en overdosis skal patienten have støttende behandling med passende overvågning efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **endnu ikke tildelt**, ATC-kode: **endnu ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Brensocatib er en kompetitiv og reversibel hæmmer af dipeptidylpeptidase 1 (DPP1). DPP1 aktiverer proinflammatoriske neutrofile serinproteaser (NSP'er) under neutrofilmodning i knoglemarven. Brensocatib reducerer aktiviteten af NSP'er, der er inddraget i patogenesen ved bronkiektasi, herunder neutrofil elastase, cathepsin G og proteinase 3.

Farmakodynamisk virkning

Ved 5 gange den maksimale anbefalede daglige dosis af brensocatib var der ingen virkning på QTc-forlængelse.

Klinisk virkning

Virkingen af brensocatib blev vurderet i et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt multicenterstudie med parallelle grupper (ASPEN) med i alt 1.721 patienter i alderen 12 år og ældre med NCFB (1.680 voksne og 41 unge).

Alle patienter blev randomiseret til at få én af to doser af brensocatib (25 mg: n = 575, 10 mg: n = 583) eller placebo (n = 563) administreret én gang dagligt i 52 uger.

Alle inkluderede voksne patienter havde NCFB i anamnesen, der var bekræftet ved computertomografi af brystet, med mindst 2 dokumenterede pulmonale eksacerbationer før screening inden for de seneste 12 måneder. Unge patienter havde mindst én pulmonal eksacerbation i de

forudgående 12 måneder. En kvalificerende eksacerbation blev defineret ved behov for et lægeordineret forløb med systemiske antibiotika for tegn og symptomer på luftvejsinfektion.

Demografiske oplysninger og *baseline*-karakteristika i ASPEN fremgår af tabel 2.

Tabel 2: Demografiske oplysninger og *baseline*-karakteristika for patienter i ASPEN

	ASPEN (N = 1.721)
Alder (år), gennemsnit (SD)	60 (16)
Kvinder/piger n (%)	1.107 (64)
Hvide n (%)	1.266 (74)
Sorte eller afroamerikanere n (%)	10 (1)
Asiater n (%)	191 (11)
Latinamerikanere n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx inden for forudgående 12 måneder n (%)	502 (29)
Tidligere ryger n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ postbronkodilatorisk, gennemsnit (SD)	74 (23)
Sputum positivt for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Kronisk makrolidterapi n (%)	329 (19)

N = antal patienter i *intention-to-treat*-analysesættet, n = antal patienter, PEx = pulmonale eksacerbationer, pp = procent forventet, FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund, SD = standardafvigelse

Eksacerbationer

Det primære virkningsendepunkt i ASPEN var den annualiserede hyppighed af pulmonale eksacerbationer (PEx) over den 52 ugers behandlingsperiode.

Pulmonale eksacerbationer blev defineret som forværring af 3 eller flere væsentlige symptomer over 48 timer med forøget hoste, sputumvolumen, sputumpurulens eller forøget åndedrætsbesvær eller reduceret anstrengelsestolerans og træthed og/eller utilpashed og hæmoptyse, der resulterede i, at en sundhedsperson besluttede at ordinere systemiske antibiotika. Pulmonale eksacerbationer blev vurderet som svære, hvis de krævede behandling med intravenøse antibiotika og/eller resulterede i indlæggelse.

I ASPEN viste behandling med 25 mg brensocatic hos patienter med NCFB signifikante reduktioner i den annualiserede hyppighed af pulmonale eksacerbationer sammenlignet med placebo. Nøgleresultater er vist i tabel 3.

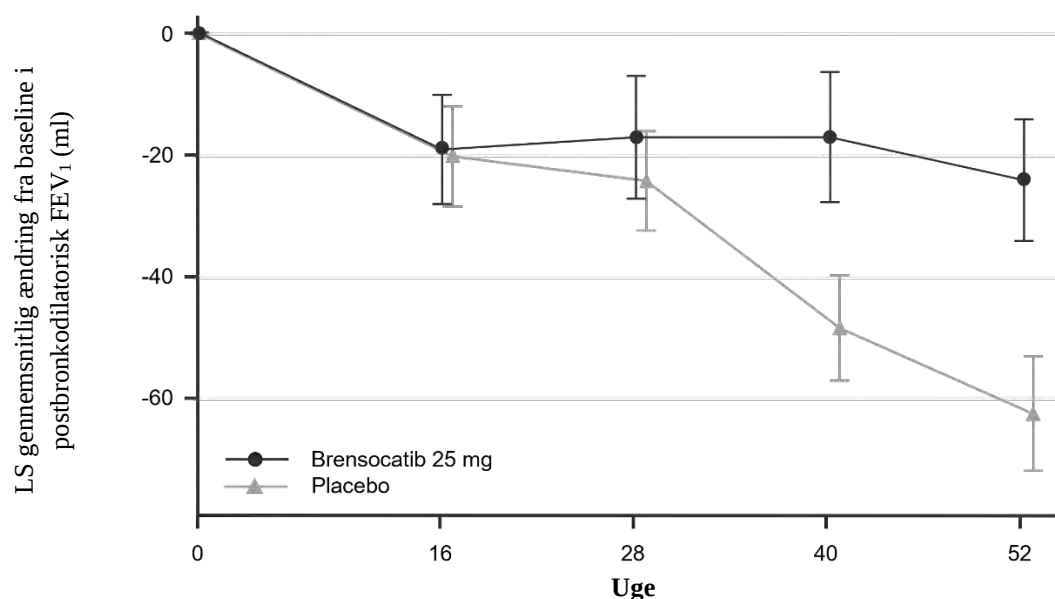
Tabel 3: Eksacerbationsendepunkter over 52 uger i ASPEN

	Brensocatic 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Annualiseret hyppighed af PEx	1,04	1,29	Hyppighedsratio (95 % CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Median tid til første PEx (uger)	50,71	36,71	<i>Hazard ratio</i> (95 % CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Andel af patienter, der var eksacerbationsfri i uge 52 (%)	48,5	40,3	<i>Odds ratio</i> (95 % CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Lungefunktion

Ændring fra *baseline* i postbronkodilatorisk FEV₁ blev vurderet som et sekundært endepunkt. En dosis på 25 mg brensocatic reducerede i signifikant grad fald i FEV₁ sammenlignet med placebo i uge 52 (forskel i mindste kvadraters gennemsnit var 38 (95 % CI: 11; 65) (figur 1).

Figur 1: LS gennemsnitlig ændring (SE) fra baseline i postbronkodilatorisk FEV₁ (ml) over tid



Pædiatrisk population (unge)

I det pivotale studie over 52 uger blev 41 uge (12 til < 18 år) randomiseret til brensocatib 25 mg én gang dagligt, brensocatib 10 mg én gang dagligt eller placebo. Den unge undergruppe var lille, og studiet havde ikke tilstrækkelig styrke til påvisning af virkning hos unge, konfidensintervaller var brede, og resultaterne er uklare. Der blev observeret en tendens mod færre lungeeksacerbationer og positive ændringer i postbronkodilatorisk FEV₁ med 25 mg brensocatib vs. placebo. Sikkerheds- og farmakokinetikdata for unge svarede generelt til disse data for voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Brinsupri i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med NCFB (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte orale biotilgængelighed af brensocatib er ikke blevet undersøgt hos mennesker. Brensocatib absorberes hurtigt efter oral administration. T_{max} for tabletter er ca. 1 time hos patienter. Oral absorption af brensocatib påvirkes ikke af fødeindtagelse. Administration sammen med et måltid med højt fedtindhold forsinkede tiden til opnåelse af maksimal koncentration med 0,75 time. Omfanget af brensocatib-absorption forblev imidlertid det samme.

Fordeling

Efter oral administration var fordelingsvolumenet ved *steady state* 126-138 l (CV: 22,4-23,3 %) hos voksne patienter og 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3 %) hos unge med NCFB. Proteinbindingen af brensocatib til human plasma var 82,2 %-87,2 %.

Biotransformation

Brensocatib gennemgår metabolisme primært ved hjælp af CYP3A. Brensocatib udgjorde 16,2 % af den samlede radioaktivitet i plasma. Der blev kun påvist én væsentlig cirkulerende metabolit, thiocyanat, i plasma. Thiocyanat er en endogen forbindelse, og kliniske data har vist, at

plasmakoncentrationer af thiocyanat ikke blev påvirket og forblev i det normale interval under behandling med brensocatib.

Interaktioner

In vitro-studier

CYP450-enzym

Brensocatib er et substrat for CYP3A.

Brensocatib hæmmer ikke CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. *In vitro*-studier er uklare med hensyn til brensocatibs potentiale til at inducere CYP2B6 og CYP3A4. *In vivo*-induktion kan ikke udelukkes.

Transportsystemer

Brensocatib er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP).

Brensocatib er ikke et substrat for MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og OCT2.

Brensocatib er ikke en hæmmer af P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K.

Brensocatibs virkning på andre lægemidler

In vitro-data og populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at det er usandsynligt, at brensocatib hæmmer eller i betydelig grad inducerer aktiviteten af CYP-isozymer eller lægemiddeltransportører ved klinisk relevante dosisniveauer. *In vitro*-studier gav dog tvetydige resultater med hensyn til brensocatibs potentiale til at inducere CYP2B6 og CYP3A4 og *in vivo*-induktion kan ikke udelukkes.

Andre lægemidlers virkning på brensocatib

Brensocatibs AUC og C_{max} steg med 55 % og 68 % med en potent CYP3A-hæmmer (f.eks. clarithromycin) og med 32 % og 53 % med en potent P-gp-hæmmer (f.eks. verapamil), men faldt med 33 % og 15 % med en potent CYP3A-induktor (f.eks. rifampicin). C_{max} og AUC forblev uændret med en potent protonpumpehæmmer (f.eks. esomeprazol). Interaktionsvirkningen på brensocatibs systemiske eksponering er ikke klinisk betydningsfuld.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis af radioaktivt mærket brensocatib blev 54,2 % af dosen udskilt i urin og 28,3 % i fæces med mest radioaktivitet udskilt inden for 72 timer. Uændret brensocatib i urin og fæces var henholdsvis 22,8 % og 2,41 % af dosen.

Terminal halveringstid var 32,6-39,6 timer (CV: 26,6-33,0 %) hos voksne patienter og 26,9-27,8 timer (CV: 26,8-37,3 %) hos unge patienter.

Linearitet/non-linearitet

Brensocatib udviser lineær og tidsafhængig farmakokinetik med lav til moderat intra- og inter-personvariabilitet over et dosisinterval på 5-120 mg efter en enkelt administration og et dosisinterval på 10-40 mg ved administration én gang dagligt. Populationsfarmakokinetisk analyse ved anvendelse af puljede data fra 11 kliniske studier hos raske forsøgspersoner (n = 291) og patienter med NCFB (n = 783) har vist, at brensocatibs farmakokinetik passende kan beskrives ved en 2-dispositions-compartments-model med første-ordens oral absorption.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Eksponering/respons-forholdet blev observeret mellem brensocatib-eksponering (AUC) og klinisk virkning (dvs. fald i lungefunktion målt som FEV₁). Ved 25 mg opnåede > 99 % af NCFB-patienterne i ASPEN-studiet en AUC-grænseværdi, der var forbundet med en klinisk betydningsfuld forbedring i FEV₁. Der blev ikke observeret noget eksponering/respons-forhold for forekomsten af periodontal

sygdom eller pneumoni. Der blev observeret et forhold mellem brensocatib-eksponering (AUC) og hyperkeratose (let og moderat). Den forventede sandsynlighed for let eller moderat hyperkeratose var imidlertid lav ved brensocatib 25 mg (3,01 % hos voksne og 3,36 % hos unge).

Særlige populationer

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen evidens for en klinisk signifikant virkning af alder (interval: 12 til 85 år), køn, race/etnicitet eller kropsvægt (interval: 32 til 155 kg) på brensocatibs farmakokinetik.

Pædiatriske population

Der var på basis af den populationsfarmakokinetiske analyse ingen klinisk betydningsfuld, aldersrelateret forskel i brensocatibs farmakokinetik mellem voksne og unge i alderen 12 til 17 år. Brensocatib er ikke blevet undersøgt hos børn under 12 år (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer 5 til 12) var brensocatib-clearance efter en enkelt dosis sammenlignelig med clearance hos raske forsøgspersoner. Ingen anbefaling om dosisjustering for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 15 ml/min/1,73 m² og ikke dialysekrævende) var brensocatib-clearance efter en enkelt dosis sammenlignelig med clearance hos raske forsøgspersoner. Ingen anbefaling om dosisjustering for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale. I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Generel toksicitet

I et 6 måneders forsøg med rotter blev der observeret mikroskopiske forandringer i nyrerne (basofile tubuli i den ydre medulla) og lungerne (perivaskulær neutrofil infiltration og vakuoliseret makrofagakkumulering svarende til fosfolipider) ved 50 mg/kg/dag. Niveaue for ingen observerede bivirkninger blev vurderet til at være 9 mg/kg/dag (AUC 20 gange den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD]).

I et 9 måneders forsøg med hunde blev der ingen bivirkninger observeret ved nogen dosis (AUC 5 gange MRHD). I et forudgående 6 måneders forsøg med hunde forårsagede administration af brensocatib ved 50 mg/kg/dag periodontal sygdom, som resulterede i tidlig terminering af gruppen. Ved ≥ 8 mg/kg/dag blev der gjort dosisafhængige mikroskopiske fund i testes (seminiferøs tubulær degeneration og atrofi), i epididymis (nedsat antal spermatozoer og cellulært debris) og i lungerne (akkumuleringer af vakuoliserede makrofager svarende til fosfolipider). Ved 50 mg/kg/dag blev der gjort yderligere mikroskopiske fund i nyrerne (tubulær regeneration) og i lymfevævet (aksillære, mandibulære og mesenteriske lymfeknuder, tarmassocieret lymfevæv og milt) som indikeret ved akkumuleringer af vakuoliserede makrofager.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I et rotteforsøg til vurdering af fertilitet og embryo-føtal udvikling efter behandling med brensocatib fra 2 uger før parring, under parring og indtil slutningen på væsentlig embryonal organogenese blev der observeret genoprettelige mindre misdannelser af bøjlet scapula og bølgede ribben ved en eksponering

i plasma (AUC), der var 128 gange den humane eksponering ved MRHD. Der var en øget forekomst af skeletvariationer (fejlpositioneret bækkenring og rudimentære overflødige fulde og/eller korte ribben i både den cervikale og thoracolumbale region) og forskelle i ossifikation ved $AUC \geq 42$ gange den humane eksponering ved MRHD. Dosen for ingen virkning i forhold til udviklingstoksicitet var ved AUC på 3 gange den humane eksponering ved MRHD. I et embryo-føtalt udviklingsforsøg med kaniner inducerede behandling med brensocatib under implantation og væsentlig organogenese toksicitet hos moderdyret (reduktioner i legemsvægtstigning og fødeindtagelse) ved $AUC \geq 5$ gange den humane eksponering ved MRHD. Der var ingen udviklingsmæssige bivirkninger ved AUC 20 gange den humane eksponering ved MRHD.

I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg med rotter behandlet fra drægtighedsdag 6 til og med laktationsdag 20 blev der ikke observeret negative fund ved nogen dosis (op til AUC 17 gange den humane eksponering ved MRHD). Brensocatib blev påvist hos unger, hvilket tyder på, at han- og hununger sandsynligvis blev eksponeret via modermælk under laktation.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Calciumhydrogenphosphatdihydrat
Natriumstivelsesglycolat
Silica, kolloid hydreret
Glyceroldibehenat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000 (MW 3350)
Talcum
Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af PVC/PCTFE-aluminiumsfolie indeholdende 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelse med 28 tabletter (2 blisterkort med hver 14 tabletter) i en æske.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1995/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): Evaluerer af den langsigtede sikkerhed hos patienter, der behandles med Brinsupri, i den virkelige verden.	Q4 2034

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE – 28 TABLETTER (2 BLISTERE MED 14 TABLETTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brinsupri 25 mg filmovertukne tabletter
brensocatib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 25 mg brensocatib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1995/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Brinsupri

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 14 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brinsupri 25 mg tabletter
brensocatib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Insmed Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Brinsupri 25 mg filmovertrukne tabletter brensocatib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brinsupri
3. Sådan skal du tage Brinsupri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Brinsupri?

Brinsupri indeholder det aktive stof brensocatib, som tilhører klassen af lægemidler, der kaldes dipeptidylpeptidase 1 (DPP1)-hæmmere.

Hvad anvendes Brinsupri til?

Brinsupri anvendes til behandling af patienter i alderen 12 år og ældre med non-cystisk fibrose bronkiektasi (NCFB), der har oplevet to eller flere tilfælde af opblussen eller forværringer af symptomer (også kaldet eksacerbationer) inden for de seneste 12 måneder. NCFB er en langvarig (kronisk) tilstand, hvor luftvejene i lungerne er beskadiget, hvilket forårsager hoste med slimproduktion.

Hvordan virker Brinsupri?

Brinsupri er rettet mod et protein, der kaldes DPP1, som er inddraget i den proces, der forårsager inflammation i lungerne. Ved at blokere aktiviteten af dette protein forebygger lægemidlet tilfælde af opblussen i lungerne og kan muligvis forbedre visse symptomer af NCFB.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brinsupri

Tag ikke Brinsupri hvis du er allergisk over for brensocatib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Brinsupri (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Brinsupri, hvis du for nylig har fået eller planlægger at få en vaccination.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år, da dets sikkerhed og fordele ikke er kendt hos børn i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Brinsupri

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er uvist, om Brinsupri kan skade dit ufødte barn. Hvis du er gravid, bør du ikke tage Brinsupri.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Brinsupri.

Der foreligger ikke tilstrækkelig information til at afgøre, om lægemidlet udskilles i modermælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Brinsupri skal stoppe, ved afvejning af fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for moderen. Din læge vil drøfte dette med dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Brinsupri påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Brinsupri indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Brinsupri

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til voksne og unge i alderen 12 år og ældre er én 25 mg tablet, der tages via munden én gang dagligt med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Brinsupri

Hvis du har taget for meget Brinsupri, skal du søge akut lægehjælp og medbringe emballagen til lægemidlet.

Hvis du har glemt at tage Brinsupri

Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Brinsupri

Du må ikke stoppe med at tage Brinsupri uden at drøfte det med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektion i næse og hals (øvre luftvejsinfektion)
- diarré og opkastning (gastroenteritis)
- hovedpine
- problemer med tandkødet, herunder rødt, hævet og blødende tandkød (gingival forstyrrelse)
- inflammation og infektion i tandkødet og knoglen, der omgiver tænderne (periodontal sygdom)

- små områder med fortykkelse af huden (hyperkeratose)
- udslæt
- tør hud
- inflammation i huden (dermatitis)
- afskalning af døde celler fra hudens ydre lag (hudeksfoliering)
- hårtab (alopeci).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at tabletterne er beskadiget, eller der er tegn på, at lægemiddelemballagen er blevet brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Brinsupri indeholder:

- Aktivt stof: brensocatib. Hver filmoverttrukket tablet indeholder 25 mg brensocatib (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenphosphatdihydrat, natriumstivelsesglycolat, kolloid hydreret silica og glyceroldibehenat. Se punkt 2 "Brinsupri indeholder natrium" for yderligere oplysninger.
Filmovertæk: poly(vinylalkohol), titandioxid (E 171), macrogol 4000 (MW 3350), talcum og sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Brinsupri 25 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er grå runde tabletter med en diameter på ca. 9 mm, præget med "25" på den ene side og "BRE" på den anden side.

De filmovertrukne tabletter leveres i aluminiumfolieblisterkort, der indeholder 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.