

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brinsupri 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brensokatiibi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Hall, ligikaudu 9 mm läbimõelduga ümar tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „25“ ja teisel küljel „BRE“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brinsupri on näidustatud tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasatõve raviks patsientidel vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel on eelneva 12 kuu jooksul olnud haiguse kaks või enam ägenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Vahelejäänud annus

Patsiendid, kellel jääb annus vahele, peavad järgmise annuse võtma järgmisel päeval tavapärasel ajal. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Brinsupri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Seda ravimpreparaati tuleb võtta üks kord ööpäevas toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seeninfektsioonid

Kliinilistes uuringutes olid seeninfektsioonid, peamiselt *Candida*'ga seotud infektsioonid, mis viitavad immunosupressioonile (st suu kandidiaas, söögitoru kandidiaas, orofarüingealne kandidiaas, seentekkeline bronhiit) ja *Aspergillus*-infektsioonide üksikjuhud, 25 mg brensokatiibi kasutamisel sagedamad (1,5%) kui platseebo kasutamisel (1,1%).

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Brensokatiibi ohutus ei ole immuunpuudulikkusega patsiendil tõestatud. Brensokatiibi kasutamisel mõõduka kuni raske neutropeeniaga patsientidel (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$) on soovitatav ettevaatus.

Vaktsineerimine

Brensokatiibi kasutamist koos nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole uuritud. Brensokatiibi saavatel patsientidel tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringute tulemuste põhjal ei ole võimalik kindlalt tuvastada brensokatiibi võimet indutseerida CYP2B6 ja CYP3A4 (vt lõik 5.2). Ei ole võimalik välistada induktsiooni *in vivo*. Koosmanustamine bronhiektasiasiatõve korral kasutatavate CYP3A4 substraatidega (nt inhaleeritavad kortikosteroidid, makroliidantibiootikumid või inhaleeritavad bronhodilataatorid, nagu salmeterool või vilanterool) võib põhjustada kontsentratsiooni vähenemist plasmas ja ravitoime vähenemist. Efektiivsuse vähenemise korral võib kaaluda samaaegse ravi kohandamist.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brensokatiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Brinsuprit ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas brensokatiib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on viidanud, et brensokatiib eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine brensokatiibiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta inimestel puuduvad. Loomkatsed ei näita toimet isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brinsupri ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu (9,2%), hüperkeratoos (5,9%), dermatiit (4,2%), lööve (4,1%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (3,9%) ja kuiv nahk (3,0%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Brensokatiibi ohutust hinnati ohutuse koondpopulatsioonis, mis hõlmas andmeid kahest platseebokontrolliga kliinilisest uuringust (ASPEN ja WILLOW), kus osalesid tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasidõvega 1326 täiskasvanut ja 41 noorukit vanuses 12 aastat ja vanemad, kes said kuni 52 nädala jooksul vähemalt ühe annuse brensokatiibi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	sage	ülemiste hingamisteede infektsioon gastroenteriit
Närvisüsteemi häired	sage	peavalu
Seedetrakti häired	sage	igemete häire periodontaalne haigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	hüperkeratoos* lööve kuiv nahk dermatiit naha eksfoliatsioon alopeesia

* Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüperkeratoos

Ohutuse koondpopulatsioonis teatati hüperkeratoosist (sh naha kahjustus, follikulaarne keratoos, eksfoliatiivne lööve ja seborröakeratoos) 25 mg brensokatiibi rühmas sagedamini kui platseeborühmas (5,9% vs. 3,1%). Kõik juhtumid olid kerge või keskmise raskusega.

Lapsed

Ohutuse hindamine tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiatõvega noorukitel vanuses 12...17 aastat põhines 41 uuritava andmetel, kes said brensokatiibi 52-nädalases III faasi uuringus ASPEN (vt lõik 5.1). Nendel noorukitel oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuni 120 mg annuse ühekordsel manustamisel ei täheldatud annusega seotud toksilisust.

Brensokatiibi üleannustamisele eriravi puudub. Üleannustamise korral tuleb alustada toetavat ravi ja patsienti asjakohaselt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Brensokatiib on dipeptidüülpeptidaas 1 (DPP1) konkureeriv ja pöörduv inhibiitor. DPP1 aktiveerib neutrofiilide luuüdis küpsemise ajal proinflammatoorsed neutrofiilide seriini proteaasid (*neutrophil serine protease*, NSP). Brensokatiib vähendab bronhiektasiatõve patogeneesis osalevate NSP-de, sealhulgas neutrofiilide elastaasi, katepsiin G ja proteinaas 3 aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Brensokatiibi 5-kordse soovitatava maksimaalse ööpäevase annuse juures ei täheldatud toimet QTc pikenemisele.

Kliiniline efektiivsus

Brensokatiibi efektiivsust uuriti randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga ja paralleelrühmadega mitmekeskuselises rahvusvahelises III faasi uuringus (ASPEN), kus osales kokku 1721 tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiatõvega patsienti vanuses 12 aastat ja vanemad (1680 täiskasvanut ja 41 noorukit).

Kõik patsiendid randomiseeriti saama 52 nädala jooksul üks kord ööpäevas kas ühte kahest brensokatiibi annusest (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) või platseebot (n = 563).

Kõikidel uuringusse kaasatud täiskasvanud patsientidel oli tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiatõbi kinnitatud rindkere kompuutertomograafilise uuringuga ja neil oli skriiningule

eelneva 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks dokumenteeritud kopsuhaiguse ägenemist. Noorukitel oli eelneva 12 kuu jooksul olnud vähemalt üks kopsuhaiguse ägenemine. Ägenemine oli määratletud kui arsti poolt määratud süsteemse antibakteriaalse ravi kuuri vajadus hingamisteede infektsiooni nähtude ja sümptomite raviks.

Uuringus ASPEN osalenud patsientide demograafilised andmed ja näitajad uuringu alguses on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuringus ASPEN osalenud patsientide demograafilised andmed ja näitajad uuringu alguses

	ASPEN (N = 1721)
Vanus (aastad), keskmine (SD)	60 (16)
Naiste arv (%)	1107 (64)
Valgenahaliste patsientide arv (%)	1266 (74)
Mustanahaliste või afroameeriklaste arv (%)	10 (1)
Aasia päritolu patsientide arv (%)	191 (11)
Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu patsientide arv (%)	511 (30)
≥ 3 kopsuhaiguse ägenemist eelneva 12 kuu jooksul (%)	502 (29)
Endiste suitsetajate arv (%)	510 (30)
ppFEV ₁ pärast bronhodilataatori testi, keskmine (SD)	74 (23)
Rögakülvis <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kasvuga patsientide arv (%)	607 (35)
Püsivalt makroliididega ravi saavate patsientide arv (%)	329 (19)

N = patsientide arv ravikavatsuslikus rühmas; pp (*percent predicted*) = protsentuaalne osakaal eeldatavast väärtusest; FEV₁ (*forced expiratory volume in 1st second*) = 1. sekundi forsseeritud ekspiratoorne maht; SD (*standard deviation*) = standardhälve

Ägenemised

Uuringus ASPEN oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja kopsuhaiguse ägenemiste aastane määr 52-nädalase raviperioodi jooksul.

Kopsuhaiguse ägenemine oli määratletud kui 3 või enama olulise sümptomi süvenemine 48 tunni jooksul, sealhulgas köha, röga hulga, röga mädasisalduse suurenemine või õhupuuduse/hingelduse suurenemine või koormustaluvuse vähenemine ja väsimus ja/või halb enesetunne ning veriköha, mille tõttu tervishoiutöötaja otsustas määrata süsteemse antibiootikumiravi. Kopsuhaiguse ägenemist peeti raskeks, kui vajalik oli ravi intravenoosse antibiootikumiga ja/või patsient vajas haiglaravi.

Uuringus ASPEN näidati, et 25 mg brensokatiibiga ravi vähendas tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasiatõvega patsientidel platseeboga võrreldes oluliselt kopsuhaiguse ägenemiste aastast määra. Peamised tulemused on näidatud tabelis 3.

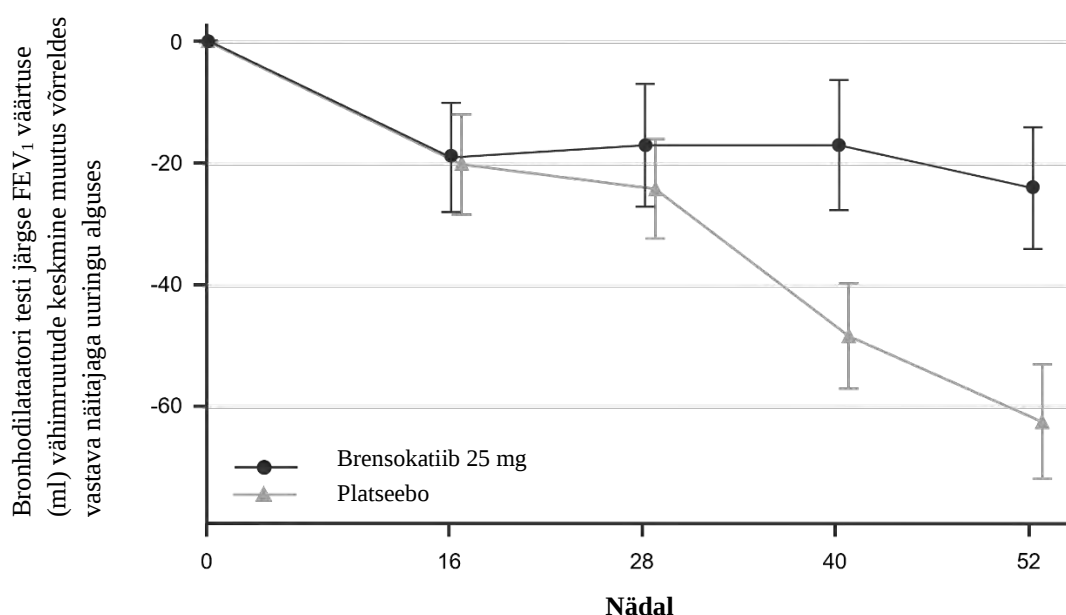
Tabel 3. Ägenemistega seotud tulemusnäitajad 52 nädala jooksul uuringus ASPEN

	Brensokatiib 25 mg (N = 575)	Platseebo (N = 563)	
Kopsuhaiguse ägenemiste aastane määr	1,04	1,29	Määra suhe (95% usaldusvahemik): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediaanaeg kopsuhaiguse esimese ägenemiseni (nädalad)	50,71	36,71	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,83 (0,70; 0,97)
Patsientide osakaal, kellel 52. nädalaks ei olnud ägenemisi esinenud (%)	48,5	40,3	Šansside suhe (95% usaldusvahemik): 1,40 (1,10; 1,79)

Kopsufunktsioon

Teise tulemusnäitajana hinnati FEV₁ väärtust pärast bronhodilataatori testi võrreldes vastava näitajaga uuringu alguses. Brensokatiibi 25 mg annus vähendas platseeboga võrreldes 52. nädalaks oluliselt FEV₁ väärtuse vähenemist (vähimruutude keskmine erinevus 38; 95% usaldusvahemik: 11, 65) (joonis 1).

Joonis 1. Bronhodilataatori testi järgse FEV₁ väärtuse (ml) vähimruutude keskmine muutus aja jooksul võrreldes vastava näitajaga uuringu alguses



Lapsed (noorukid)

52-nädalases põhiuuringus randomiseeriti 41 noorukit (vanuses 12... < 18 aastat) saama kas 25 mg brensokatiibi üks kord ööpäevas, 10 mg brensokatiibi üks kord ööpäevas või platseebot. Noorukite alamrühm oli väike ja uuring ei olnud disainitud efektiivsuse statistiliseks tõestamiseks noorukitel – usaldusvahemikud olid laiad ja tulemused ei olnud üheselt tõlgendatavad. 25 mg brensokatiibi rühmas täheldati platseeboga võrreldes kopsuhaiguse ägenemise vähenemise ja bronhodilataatori testi järgse FEV₁ paranemise suundumusi. Ohutuse ja farmakokineetika andmed noorukitel üldiselt ühtisid täiskasvanutel täheldatutega (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Brinsupriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasitõve näidustusel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Brensokatiibi absoluutset suukaudset biosaadavust ei ole inimestel uuritud. Brensokatiib imendub suukaudsel manustamisel kiiresti. Tableti puhul saavutatakse T_{max} patsientidel ligikaudu 1 tunni pärast. Toit ei mõjuta brensokatiibi suukaudset imendumist. Ravimi võtmine koos suure rasvasisaldusega toiduga lükkas tippkontsentratsiooni saavutamise aega edasi 0,75 tundi, kuid brensokatiibi imendumise määr jäi samaks.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järel on jaotusruumala tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasitõvega täiskasvanud patsientidel tasakaalukontsentratsioonil 126...138 l (variatsioonikordaja: 22,4...23,3%) ja noorukitel 71,3...83,6 l (variatsioonikordaja: 19,9...26,3%). Brensokatiib seondub inimese plasmavalkudega 82,2...87,2% ulatuses.

Biotransformatsioon

Brensokatiib metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel. Brensokatiib moodustas 16,2% plasma koguradioaktiivsusest. Plasmas tuvastati ainult üks peamine tsirkuleeriv metaboliit tiotsüanaat. Tiotsüanaat on endogeenne aine ja kliinilised andmed näitasid, et brensokatiibiga ravi ei mõjutanud tiotsüanaadi kontsentratsiooni plasmas ning see püsis normaalses vahemikus.

Koostoimed

In vitro uuringud

CYP450 ensüümid

Brensokatiib on CYP3A substraat.

Brensokatiib ei inhibeeri CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6. *In vitro* uuringute tulemused ei ole selged brensokatiibi võime osas indutseerida CYP2B6 ja CYP3A4. Induktsiooni *in vivo* ei saa välistada.

Transporterisüsteemid

Brensokatiib on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. Brensokatiib ei ole MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ega OCT2 substraat.

Brensokatiib ei ole P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ega MATE2-K inhibiitor.

Brensokatiibi toime teistele ravimpreparaatidele

In vitro andmed ja populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et kliiniliselt asjakohaste annuste juures brensokatiib tõenäoliselt ei inhibeeri ega oluliselt indutseeri CYP isoensüümide aktiivsust või ravimite transportereid. *In vitro* uuringute tulemuste põhjal ei ole siiski võimalik kindlalt tuvastada brensokatiibi võimet indutseerida CYP2B6 ja CYP3A4 ning induktsiooni *in vivo* ei ole võimalik välistada.

Teiste ravimpreparaatide toime brensokatiibile

Brensokatiibi AUC ja C_{max} suurenesid CYP3A tugeva inhibiitori (nt klaritromütsiin) toimel vastavalt 55% ja 68% ja P-gp tugeva inhibiitori (nt verapamiil) toimel vastavalt 32% ja 53%, kuid vähenesid CYP3A tugeva indutseerija (nt rifampitsiin) toimel vastavalt 33% ja 15%. C_{max} ja AUC ei muutunud prootonpumba tugeva inhibiitori (nt esomeprasool) toimel. Koostoimed ei ole brensokatiibi süsteemsele ekspositsioonile kliiniliselt tähenduslikud.

Eritumine

Radiomärgistatud brensokatiibi ühekordse suukaudse annustamise järel eritus 54,2% annusest uriiniga ja 28,3% roojaga, kusjuures enamik radioaktiivsusest eritus 72 tunni jooksul. Muutumatul kujul brensokatiib moodustas uriinis ja roojas vastavalt 22,8% ja 2,41% annusest.

Lõplik poolväärtusaeg oli täiskasvanud patsientidel 32,6...39,6 tundi (variatsioonikordaja: 26,6...33,0%) ja noorukitel 26,9...27,8 tundi (variatsioonikordaja: 26,8...37,3%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 5...120 mg (pärast ühekordset manustamist) ja 10...40 mg (pärast üks kord ööpäevas manustamist) on brensokatiibi farmakokineetika lineaarne ja aeg-sõltumatu ning väheste kuni mõõduka individuaalse ja isikutevahelise varieeruvusega. Populatsiooni farmakokineetika analüüs, milles kasutati tervetel uuritavatel (n = 291) ja tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasatõvega patsientidel (n = 783) tehtud 11 kliinilise uuringu koondandmeid, näitas, et brensokatiibi farmakokineetikat saab adekvaatselt kirjeldada kahekambrilise mudeliga ja kontsentratsiooniga proportsionaalse suukaudse imendumisega.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Brensokatiibi ekspositsiooni (AUC) ja kliinilise efektiivsuse (st FEV₁ väärtuse abil mõõdetava kopsufunktsiooni vähenemise) vahel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelise seose olemasolu. Uuringus ASPEN saavutas > 99% tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasatõvega patsientidest 25 mg annuse kasutamisel AUC läve, mida seostati FEV₁ väärtuse kliiniliselt tähendusliku paranemisega. Periodontaalse haiguse ja kopsupõletiku esinemissageduste vahel ekspositsiooni ja vastuse vahelist seost ei tuvastatud. Seost täheldati brensokatiibi ekspositsiooni (AUC) ja hüperkeratoosi (kerge ja mõõdukas raskusaste) tekke vahel. Sellegipoolest oli kerge või mõõduka raskusastega hüperkeratoosi ennustatav tõenäosus 25 mg brensokatiibi annuse kasutamisel väike (täiskasvanutel 3,01% ja noorukitel 3,36%).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei tuvastatud vanuse (vahemik: 12...85 aastat), soo, rassi / etnilise kuuluvuse ega kehakaaluga (vahemik: 32...155 kg) seotud kliiniliselt olulisi mõjusid brensokatiibi farmakokineetikale.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal puudus vanusega seotud kliiniliselt tähenduslik erinevus brensokatiibi farmakokineetikas täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12...17 aastat. Brensokatiibi ei ole uuritud lastel vanuses alla 12 aasta (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' skoor 5...12) oli brensokatiibi kliirens üksikannuse manustamise järel võrreldav tervetel uuritavatel täheldatuga. Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 15 ml/min/1,73 m² ja dialüüsi mittevajavad patsiendid) oli brensokatiibi kliirens üksikannuse manustamise järel võrreldav tervetel uuritavatel täheldatuga. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud

kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis näitab, et kliinilise kasutamise seisukohast on see väheoluline.

Üldine toksilisus

Rottidel tehtud 6-kuulises uuringus täheldati annuse 50 mg/kg ööpäevas kasutamisel mikroskoopilisi muutuseid neerudes (basofiilsed tuubulid säsi väliskihis) ja kopsudes (perivaskulaarne infiltratsioon neutrofiilidega ja vakuoolidega makrofaagide akumulatsioon, mis viitab fosfolipiidide kuhjumisele). Täheldatavate kõrvaltoimeteta annuseks loeti 9 mg/kg ööpäevas (20 korda suurem AUC, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega).

Koertel tehtud 9-kuulises uuringus ei täheldatud ühegi annuse (5 korda suurem AUC, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega) korral ühtegi kõrvaltoimet. Eelnevas 6-kuulises uuringus koertel põhjustas brensokatiibi manustamine annuses 50 mg/kg ööpäevas periodontaalset haigust, mistõttu lõpetati uuring selles rühmas varem. Annuse ≥ 8 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati annus-sõltuvaid mikroskoopilisi muutuseid munandites (seemnetorukeste degeneratsioon ja atroofia), munandimanuses (spermide ja raku jääkide hulga vähenemine) ja kopsudes (vakuoolidega makrofaagide akumulatsioon, mis viitab fosfolipiidide kuhjumisele). Annuse 50 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati täiendavaid mikroskoopilisi muutuseid neerudes (tuubulite regeneratsioon) ja lümfikudedes (aksillaarsetes, mandibulaarsetes ja mesenteriaalsetes lümfisõlmedes, soolega seotud lümfoidkoes ja põrnas), millele viitab vakuoolidega makrofaagide akumulatsioon.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Rottidel tehtud fertiilsuse ja embrüofetaalse arengu uuringus, milles brensokatiibiga ravi kasutati 2 nädalat enne paaritumist, paaritumise ajal ja kuni embrüo peamise organogeneesi lõpuni, täheldati taanduvaid kergeid malformatsioone nagu abaluu kõverus ja lainelised roided 128 korda suurema plasmaekspositsiooni (AUC) juures, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega. AUC juures, mis oli ≥ 42 korda suurem, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega, oli skeleti variatsioonide (vale asetsusega vaagnavööde ja rudimentaarsed liigesed täispikkuses ja/või lühikesed roided nii kaela- kui torakolumbaalosas) esinemissagedus suurem ja esinesid erinevused luustumises. Arengutoksilisuse aspektist oli toimeta annuse tase 3 korda suurema AUC juures, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega. Küüliku embrüofetaalse arengu uuringus implanteerumise ja peamise organogeneesi perioodi jooksul manustatud brensokatiib põhjustas emasloomal toksilisust (kehamassi iibe ja toidu tarbimise vähenemine) ≥ 5 korda suurema AUC juures, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega. AUC juures, mis on 20 korda suurem, kui saavutatakse inimesele soovitatava maksimaalse annusega, arenguga seotud kõrvaltoimeid ei esinenud.

Rottidel 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud kõrvaltoimeid ühegi annusega (kuni 17 korda suurem AUC, kui on inimesele soovitatava maksimaalse annusega saavutatav ekspositsioon inimesel). Brensokatiib oli määratav poegadel, mis tähendab, et emased ja isased järglased olid imetamise ajal emapiima kaudu ravimile tõenäoliselt eksponeeritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumtärklisglükolaat

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

Glütserooldibehenaat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool 4000 (MW 3350)

Talk

Must raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE-st alumiiniumfooliumiga blister, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendis on 28 tabletti (2 blisterit, mõlemas 14 tabletti) karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Insméd Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1995/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Brinsupriga ravitavate patsientide pikaajalise ohutuse hindamine reaalelu tingimustes.	2034. a IV kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – 28 TABLETTI (2 BLISTRIT, MÕLEMAS 14 TABLETTI)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Brinsupri 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brensokatiib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brensokatiibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1995/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Brinsupri

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
14 TABLETIGA BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brinsupri 25 mg tabletid
brensokatiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Insméd Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Brinsupri 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid brensokatiib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Brinsupri ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Brinsupri võtmist
3. Kuidas Brinsuprit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Brinsuprit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Brinsupri ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Brinsupri

Brinsupri sisaldab toimeainet brensokatiibi, mis kuulub dipeptidüülpeptidaas 1 (DPP1) inhibiitorite hulka.

Milleks Brinsuprit kasutatakse

Brinsuprit kasutatakse tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasitõvega 12-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on eelneva 12 kuu jooksul olnud haiguse kaks või enam ägenemist või sümptomite süvenemist. Tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasitõbi on pikaajaline (krooniline) seisund, mille korral kopsudesse viivad õhuteed on kahjustatud ning tekib rögaeritusega köha.

Kuidas Brinsupri toimib

Brinsupri on suunatud DPP1 nimelise valgu vastu, mis osaleb protsessis, mis põhjustab kopsudes põletikku. Selle valgu toimet blokeerides ennetab see ravim kopsuhaiguse ägenemisi ja võib parandada tsüstilise fibroosiga mitteseotud bronhiektasiasitõve teatud sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Brinsupri võtmist

Brinsuprit ei tohi võtta, kui olete brensokatiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Brinsupri võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui te olete hiljuti saanud vaktsiini või plaanite vaktsineerida.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele lastele, sest ohutus ja kasud ei ole selle vanusrühma lastel teada.

Muud ravimid ja Brinsupri

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Brinsupri võib kahjustada teie sündimata last. Kui te olete rase, ei tohi te Brinsuprit võtta. Kui te olete rasestumisvõimeline, peate Brinsupriga ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Puudub piisav teave selle kohta, kas ravim eritub rinnapiima või mitte. Rinnaga toitmise katkestamine või Brinsupriga ravi katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele. Teie arst arutab seda teiega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Brinsupri tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Brinsupri sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Brinsuprit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole millestki kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele on üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas võetuna suu kaudu, kas koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Brinsuprit rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate Brinsuprit rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kiiresti arsti poole ja võtke kaasa ravimi pakend.

Kui te unustate Brinsuprit võtta

Võtke järgmine annus järgmisel päeval tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Brinsupri võtmise

Ärge lõpetage Brinsupri võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- nina ja kurgu nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- kõhulahtisus ja oksendamine (gastroenteriit)
- peavalu

- igemeid mõjutavad probleemid, sealhulgas punetavad, paistes ja veritsevad igemed (igemete häire)
- igeme ja hammast ümbritseva luu põletik ja nakkus (periodontaalne haigus)
- väikesed nahapaksenemisega piirkonnad (hüperkeratoos)
- lööve
- kuiv nahk
- nahapõletik (dermatiit)
- surnud rakkude eemaldumine naha välispinnalt (naha eksfoliatsioon)
- juuste väljalangemine (alopeetsia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Brinsuprit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettide kahjustusi või ravimi pakendi rikkumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Brinsupri sisaldab

- Toimeaine on brensokatiib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brensokatiibi (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne hüdreeritud ränidioksiid ja glütseroolidibehenaat. Lisateavet vt lõik 2 „Brinsupri sisaldab naatriumi“.
Õhuke polümeerikate: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E 171), makrogool 4000 (MW 3350), talk ja must raudoksiid (E 172).

Kuidas Brinsupri välja näeb ja pakendi sisu

Brinsupri 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on hallid, ligikaudu 9 mm läbimõõduga ümarad tabletid, mille ühel küljel on pimeerügis „25“ ja teisel küljel „BRE“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud alumiiniumfooliumist blistritesse, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakk sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.