

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brinsupri 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brensokatibia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Harmaa, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on noin 9 mm ja jonka toiselle puolelle on uurrettu merkintä ”25” ja toiselle puolelle merkintä ”BRE”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brinsupri on tarkoitettu kystiseen fibroosiin liittymättömän bronkiektasian (*non-cystic fibrosis bronchiectasis*, NCFB) hoitoon vähintään 12-vuotiaille potilaille, joilla on ollut vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Annoksen jääminen väliin

Jos potilaalta jää annos väliin, seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Potilaat eivät saa ottaa kaksinkertaista annosta väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Brinsupri-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sieni-infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa sieni-infektiot, jotka liittyivät pääasiassa hiivasieneen ja viittaavat immuunivasteen heikentymiseen (eli sammas, ruokatorven kandidiaasi, suunielun kandidiaasi ja sienen aiheuttama keuhkoputkitulehdus), ja yksittäiset *Aspergillus*-infektiot, olivat yleisempiä 25 mg brensokatibia saaneessa ryhmässä (1,5 %) kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä (1,1 %).

Immuunipuutteiset potilaat

Brensokatibin turvallisuutta immuunipuutteisilla potilailla ei ole varmistettu. Brensokatibia on syytä käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] < 1 000/mm³).

Rokotukset

Brensokatibin ja elävien heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Elävien heikennettyjen rokotteiden antoa brensokatibia saaville potilaille on vältettävä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset eivät kerro selvästi, voiko brensokatibi indusoida CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä (ks. kohta 5.2). *In vivo* -induktiota ei voida sulkea pois. Samanaikainen anto yhdessä bronkiektasian hoidossa käytettävien CYP3A4:n substraattien (esim. inhaloitavat kortikosteroidit, makrolidiantibiootit tai inhaloitavat keuhkoputkia laajentavat lääkkeet, kuten salmeteroli tai vilanteroli) kanssa voi vähentää pitoisuutta plasmassa ja heikentää hoitotehoa. Samanaikaisen hoidon muuttamista voidaan harkita, jos teho heikkenee.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Brensokatibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Brinsupri-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö brensoakatibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat viitanneet brensokatibin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Imetetävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö brensokatibihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystietoja ihmisistä ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu miesten tai naisten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Brinsupri-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky (9,2 %), hyperkeratoosi (5,9 %), dermatiitti (4,2 %), ihottuma (4,1 %), ylähengitystieinfektio (3,9 %) ja kuiva iho (3,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Brensokatibin turvallisuutta arvioitiin kahden lumelääkekontrolloidun kliinisen tutkimuksen, ASPEN ja WILLOW, yhdistetyllä turvallisuuspopulaatiolla. Tämä koostui 1 326 aikuisesta ja 41:stä vähintään 12-vuotiaasta nuoresta potilaasta, joilla oli kystiseen fibroosiin liittymätön bronkiektasia ja jotka saivat vähintään yhden annoksen brensokatibia enintään 52 viikon aikana.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Ylähengitystieinfektio Gastroenteriitti
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Iensairaus Parodontaalisairaus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Hyperkeratoosi* Ihottuma Kuiva iho Dermatiitti Ihon eksfoliaatio Kaljuus

* Ks. jäljempänä ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyperkeratoosi

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa hyperkeratoosia (mukaan lukien ihon leesio, keratosis pilaris, eksfoliativinen ihottuma ja rasvasyyliä) ilmoitettiin useammin 25 mg:n brensokatibille kuin lumelääkkeelle (5,9 % vs. 3,1 %). Kaikki tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusarviointi 12–17-vuotiailla nuorilla, joilla oli kystiseen fibroosiin liittymätön bronkiektasia, perustuu 41 potilaaseen, jotka altistettiin brensokatibille 52 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 ASPEN-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Turvallisuusprofiili näillä nuorilla oli samanlainen kuin aikuisilla todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kerta-annoksina annetuilla enintään 120 mg:n annoksilla ei havaittu annosriippuvaisia toksisia vaikutuksia.

Brensokatibin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen sattuessa potilaalle on annettava tukihoitoa tarpeen mukaan ja häntä on seurattava asianmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Brensokatibi on kilpaileva ja palautuva dipeptidyylipeptidaasi 1:n (DPP1) estäjä. DPP1 aktivoi proinflammatorisia neutrofiilien seriiniproteaaseja (NSP) neutrofiilien kypsymisen aikana luuytimessä. Brensokatibi vähentää bronkiektasian patogeneesiin liittyvien neutrofiilien seriiniproteaasien, kuten neutrofiilien elastaasin, katepsiini G:n ja proteinaasi 3:n, aktiivisuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Brensokatibilla ei ollut vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen suositeltua päivittäistä enimmäisannosta 5 kertaa suuremmilla annoksilla.

Kliininen teho

Brensokatibin tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmille tehdyssä, monikansallisessa monikeskustutkimuksessa (ASPEN), johon osallistui yhteensä 1 721 vähintään 12-vuotiaasta kystiseen fibroosiin liittymätöntä bronkiektasiaa sairastavaa potilasta (1 680 aikuista ja 41 nuorta).

Kaikki potilaat satunnaistettiin saamaan joko jompaakumpaa kahdesta brensokatibiannoksesta (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) tai lumelääkettä (n = 563) kerran vuorokaudessa 52 viikon ajan.

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla aikuisilla potilailla oli aiemmin rintakehän alueen tietokonetomografialla vahvistettu kystiseen fibroosiin liittymätön bronkiektasia ja vähintään kaksi dokumentoitua keuhko-oireiden pahenemisvaihetta seurantaa edeltävien 12 kuukauden aikana. Nuorilla potilailla oli ollut vähintään yksi keuhko-oireiden pahenemisvaihe edeltävien 12 kuukauden aikana. Hyväksyttävän pahenemisvaiheen määritelmänä oli tarve lääkärin määräämälle systeemille antibioottikuurille hengitystieinfektion merkkien ja oireiden hoitoon.

ASPEN-tutkimuksen demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaispiirteet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: ASPEN-tutkimuksen potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaispiirteet

	ASPEN (N = 1 721)
Ikä (vuosia), keskiarvo (SD)	60 (16)
Naisia n (%)	1 107 (64)
Valkoihoisia n (%)	1 266 (74)
Mustaihoisia tai afroamerikkalaisia n (%)	10 (1)
Aasialaisia n (%)	191 (11)
Latinalaisamerikkalaisia n (%)	511 (30)
≥ 3 keuhko-oireiden pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana n (%)	502 (29)
Entinen tupakoitsija n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ keuhkoputkia laajentavan lääkkeen jälkeen, keskiarvo (SD)	74 (23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -bakteerin yskösnäyte positiivinen n (%)	607 (35)
Pitkäaikainen makrolidihoito n (%)	329 (19)

N = potilaiden lukumäärä hoitoaikaan mukaisessa analyysijoukossa; n = potilaiden lukumäärä; pp = ennustettu prosenttiosuus; FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; SD = keskihajonta

Pahenemisvaiheet

ASPEN-tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keuhko-oireiden pahenemisvaiheiden vuotuinen esiintyvyys 52 viikon hoitojakson aikana.

Keuhko-oireiden pahenemisvaiheiksi määriteltiin vähintään kolmen merkittävän oireen paheneminen 48 tunnin aikana; näitä olivat yskän, yskösten määrän, yskösten märkäisyyden tai hengästyneisyyden lisääntyminen tai rasituksensiedon heikkeneminen ja väsymys ja/tai huonovointisuus sekä veriyskä, minkä seurauksena terveydenhuollon ammattilainen päätti määrätä systeemisiä antibiootteja. Keuhko-oireiden pahenemisvaiheet katsottiin vaikeiksi, jos ne vaativat suonensisäistä antibioottihoitoa ja/tai johtivat sairaalahoitoon.

ASPEN-tutkimuksessa 25 mg:n hoitoannos brensokatibia kystiseen fibroosiin liittymätöntä bronkiektasiaa sairastaville potilaille vähensi merkittävästi keuhko-oireiden pahenemisvaiheiden vuosittaista esiintyvyyttä verrattuna lumelääkkeeseen. Tärkeimmät tutkimustulokset on esitetty taulukossa 3.

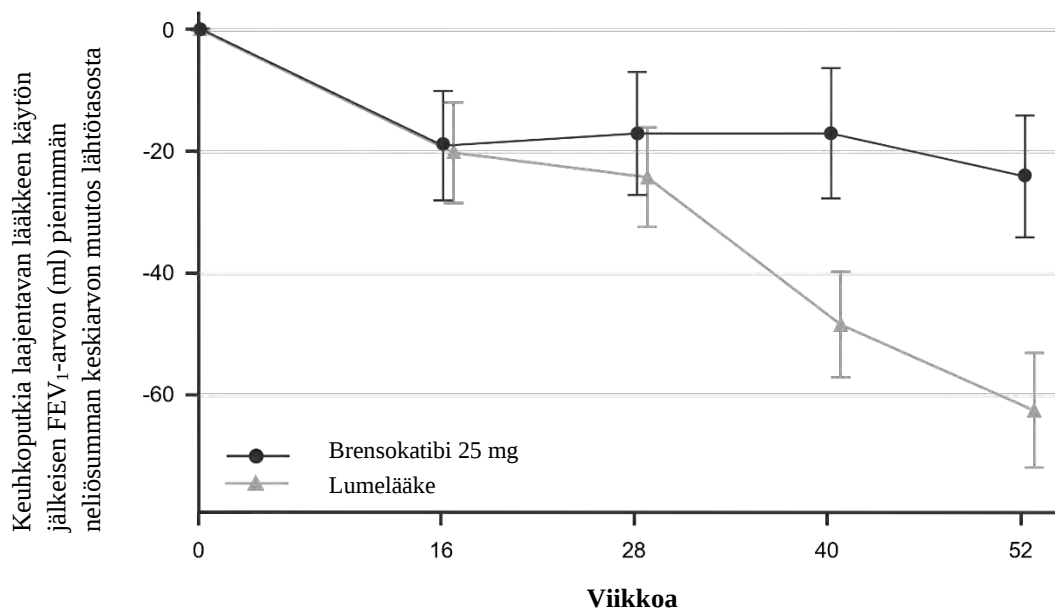
Taulukko 3: Pahanemisvaiheiden päätetapahtumat 52 viikon aikana ASPEN-tutkimuksessa

	Brensokatibi 25 mg (N = 575)	Lumelääke (N = 563)	
Keuhko-oireiden pahanemisvaiheiden vuotuinen esiintyvyys	1,04	1,29	Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediaaniaika ensimmäiseen keuhko-oireiden pahanemisvaiheeseen (viikkoa)	50,71	36,71	Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,83 (0,70; 0,97)
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahanemisvaiheita viikolla 52 (%)	48,5	40,3	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli): 1,40 (1,10; 1,79)

Keuhkojen toiminta

Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin keuhkoputkia laajentavan lääkkeen käytön jälkeinen FEV₁-arvon muutos lähtötasosta. Brensokatibin 25 mg:n annos vähensi FEV₁-arvon laskua merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen 52 viikon kohdalla (pienimmän neliösumman keskiarvon ero 38; 95 %:n luottamusväli: 11; 65) (kuva 1).

Kuva 1: Keuhkoputkia laajentavan lääkkeen käytön jälkeisen FEV₁-arvon (ml) LS-keskiarvon muutos (SE) lähtötasosta ajan myötä



Pediatriset potilaat (nuoret)

Keskeisessä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 41 nuorta (12–< 18-vuotiaita) satunnaistettiin saamaan joko 25 mg brensokatibia kerran vuorokaudessa, 10 mg brensokatibia kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Nuorten alaryhmä oli pieni, eikä tutkimuksella ollut riittävää tilastollista voimaa tehon suhteen nuorten osalta; luottamusvälit olivat suuret, eivätkä tulokset olleet yksiselitteisiä. Trendinä oli keuhkojen pahanemisvaiheiden väheneminen ja positiiviset muutokset keuhkoputkia laajentavan lääkkeen käytön jälkeisessä FEV₁-arvossa, kun käytettiin 25 mg brensokatibia verrattuna lumelääkkeeseen. Turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa koskevat tiedot nuorilla olivat yleisesti ottaen samat kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Brinsupri-valmisteen käytöstä kystiseen fibroosiin liittymättömän bronkiektasian hoidossa yhdessä tai

useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Brensokatibin absoluuttista oraalista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu ihmisillä. Brensokatibi imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Tablettien $T_{\max}$ on potilailla noin 1 tunti. Ruoan nauttaminen ei vaikuta brensokatibin imeytymiseen suun kautta otettuna. Samaan aikaan rasvaisen aterian kanssa annettuna huippuarvo saavutettiin 0,75 tuntia myöhemmin, mutta imeytyneen brensokatibin määrä pysyi samana.

Jakautuminen

Suun kautta annettuna jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 126–138 l (CV: 22,4–23,3 %) aikuisilla potilailla ja 71,3–83,6 l (CV: 19,9–26,3 %) nuorilla, joilla oli kystiseen fibroosiin liittymätön bronkiektasia. Brensokatibin sitoutumisaste ihmisen plasman proteiineihin oli 82,2–87,2 %.

Biotransformaatio

Brensokatibi metaboloituu pääasiassa CYP3A:n kautta. Brensokatibin osuus plasman kokonaisradioaktiivisuudesta oli 16,2 %. Plasmassa havaittiin vain yksi merkittävä kiertävä metaboliitti, tiosyanaatti. Tiosyanaatti on endogeeninen yhdiste, ja kliiniset tiedot osoittivat, että tiosyanaattipitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet vaan pysyivät normaalin rajoissa brensokatibihoidon aikana.

Yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset

CYP450-entsyymit

Brensokatibi on CYP3A:n substraatti.

Brensokatibi ei estä CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai CYP2D6-entsyymejä. *In vitro* -tutkimukset eivät kerro selvästi, voiko brensokatibi indusoida CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä.

In vivo -induktiota ei voida sulkea pois.

Kuljettajaproteiinijärjestelmät

Brensokatibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Brensokatibi ei ole MATE1-, MATE2-K-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1- ja OCT2-kuljettajaproteiinien substraatti.

Brensokatibi ei ole P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1- ja MATE2-K-kuljettajaproteiinien estäjä.

Brensokatibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tiedot ja populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, että brensokatibi ei estä tai merkittävästi indusoi CYP-isoentsyymien tai lääkeaineiden kuljettajaproteiinien aktiivisuutta kliinisesti merkitsevillä annostasoilla. *In vitro* -tutkimukset eivät kuitenkaan kerro selvästi, voiko brensokatibi indusoida CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä, eikä *in vivo* -induktiota voida sulkea pois.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset brensokatibiin

Brensokatibin AUC ja $C_{\max}$ suurenevät 55 % ja 68 % voimakkaan CYP3A:n estäjän (esim. klaritromysiinin) kanssa ja 32 % ja 53 % voimakkaan P-gp:n estäjän (esim. verapamiilin) kanssa, mutta pienenevät 33 % ja 15 % voimakkaan CYP3A:n indusoidin (esim. rifampisiinin) kanssa. $C_{\max}$ ja AUC pysyivät muuttumattomina voimakkaan protonipumpun estäjän (esim. esomepratsolin) kanssa. Yhteisvaikutusten vaikutus brensokatibin systeemiseen altistukseen ei ole kliinisesti merkityksellistä.

Eliminaatio

Suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn brensokatibin kerta-annoksen jälkeen 54,2 % annoksesta erittyi virtsaan ja 28,3 % ulosteisiin; suurin osa radioaktiivisuudesta erittyi 72 tunnin sisällä. Muuttumattomana erittyneen brensokatibin osuus annoksesta oli virtsassa 22,8 % ja ulosteessa 2,41 %.

Terminaalinen puoliintumisaika oli 32,6–39,6 tuntia (CV: 26,6–33,0 %) aikuisilla potilailla ja 26,9–27,8 tuntia (CV: 26,8–37,3 %) nuorilla potilailla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Brensokatibin farmakokinetiikka on lineaarista ja ajasta riippumatonta, ja sen yksilönsisäinen ja yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista annosalueella 5–120 mg kerta-annoksena ja annosalueella 10–40 mg kerran vuorokaudessa annettuna. Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa käytettiin 11 kliinisen tutkimuksen yhdistettyjä tietoja terveistä tutkittavista (n = 291) ja kystiseen fibroosiin liittymätöntä bronkiektasiaa sairastavista potilaista (n = 783), osoitti, että brensokatibin farmakokinetiikkaa voidaan kuvata riittävästi kaksitilamallilla ja suun kautta tapahtuvalla ensimmäisen asteen imeytymisellä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Brensokatibialtistuksen (AUC) ja kliinisen tehon (eli keuhkojen toiminnan heikkeneminen FEV₁-arvolla mitattuna) välillä havaittiin altistus-vastesuhteita. 25 mg:n annoksella > 99 % ASPEN-tutkimukseen osallistuneista kystiseen fibroosiin liittymätöntä bronkiektasiaa sairastavista potilaista saavutti AUC-kynnysarvon, joka liittyi kliinisesti merkitykselliseen FEV₁-arvon paranemiseen. Parodontaalisairauden tai keuhkokuumeen esiintymiselle ei havaittu altistus-vastesuhteita. Brensokatibialtistuksen (AUC) ja hyperkeratoosin (lievä ja keskivaikea) välillä havaittiin yhteys. Lievän tai keskivaikean hyperkeratoosin ennustettu todennäköisyys oli kuitenkin pieni brensokatibin 25 mg:n annoksella (3,01 % aikuisilla ja 3,36 % nuorilla).

Eritisyryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut viitteitä siitä, että iällä (vaihteluväli: 12–85 vuotta), sukupuolella, rodulla / etnisellä taustalla tai painolla (vaihteluväli: 32–155 kg) olisi kliinisesti merkitsevää vaikutusta brensokatibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella aikuisten ja 12–17-vuotiaiden nuorten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellistä ikään liittyvää eroa brensokatibin farmakokinetiikassa. Brensokatibia ei ole tutkittu alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pisteet 5–12) sairastavilla potilailla brensokatibin puhdistuma kerta-annoksen jälkeen oli verrattavissa terveiden potilaiden puhdistumaan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ml/min/1,73 m² eikä dialyysin tarvetta) sairastavilla potilailla brensokatibin puhdistuma kerta-annoksen jälkeen oli verrattavissa terveiden potilaiden puhdistumaan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Yleinen toksisuus

Kuuden kuukauden pituisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin mikroskooppisia muutoksia munuaisissa (basofiilisia tiehyitä munuaisytimen ulkovyöhykkeessä) ja keuhkoissa (perivaskulaarista neutrofiilien infiltraatiota sekä vakuoleja sisältävien makrofagien kertymistä fosfolipidien mukaisesti) annoksella 50 mg/kg/vrk. Haittavaikutuksettomaksi annostasoksi katsottiin 9 mg/kg/vrk (AUC 20 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos [*maximum recommended human dose*, MRHD]).

Yhdeksän kuukauden pituisessa koirilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu haitallisia vaikutuksia millään annoksella (AUC 5 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos). Edeltävässä 6 kuukauden pituisessa koirille tehdyssä tutkimuksessa brensokatibin antaminen annoksella 50 mg/kg/vrk aiheutti parodontaalisairauman, joka johti ryhmän tutkimuksen ennen aikaiseen lopettamiseen. Annoksilla ≥ 8 mg/kg/vrk havaittiin annoksesta riippuvaisia mikroskooppisia muutoksia kiveksissä (sientiehyiden rappeumaa ja surkastumista), lisäkiveksessä (siittiöiden määrän vähenemistä ja solujätettä) sekä keuhkoissa (vakuoleja sisältävien makrofagien kertymistä fosfolipidien mukaisesti). Annoksilla 50 mg/kg/vrk havaittiin lisäksi mikroskooppisia muutoksia munuaisissa (tiehyiden regeneraatiota) sekä imukudoksissa (kainalon, alaleuan ja suoliliepeen imusolmukkeissa, suoliston imukudoksessa ja pernassa), mikä ilmeni vakuoleja sisältävien makrofagien kertymisinä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkion/sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa brensokatibihoitoa annettiin 2 viikkoa ennen parittelua, parittelun aikana ja tärkeimpien elinten muodostumisen loppuun asti, palautuvia vähäisiä epämuodostumia, joita olivat koukistunut lapaluu ja aaltoilevat kylkiluut, havaittiin plasman pitoisuuksilla (AUC), jotka olivat 128 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. AUC-arvon ollessa vähintään ≥ 42 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos luuston poikkeavuuksien (lantiokaaren virheasento ja surkastuneet ylimääräiset täysimittaiset ja/tai lyhyet kylkiluut sekä kaulan alueella että torakolumbaalialueella) ja luutumisten erojen ilmaantuvuus lisääntyi. Kehitystoksisuuden osalta haitaton annostaso todettiin AUC-arvolla, joka oli 3 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. Kaneilla tehdyssä alkion/sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa brensokatibihoito hedelmöityneen munasolun kiinnittymisen ja tärkeimpien elinten muodostumisen aikana aiheutti emolle toksisuutta (painonnousun ja ravinnonsaannin vähenemistä) AUC-arvoilla, jotka olivat ≥ 5 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. Kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia ei havaittu AUC-arvoilla, jotka olivat 20 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa, jossa hoitoa annettiin tiineyspäivästä 6 imetyspäivään 20 saakka, ei havaittu haitallisia löydöksiä millään annoksella (AUC-arvoilla, jotka olivat enintään 17 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos). Brensokatibia todettiin poikasissa, mikä viittaa siihen, että sekä uros- että naaraspoikaset altistuivat imetyksen aikana emon maidon kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Glyserolidibehenaatti

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 4000 (MW 3350)
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaus, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia.
Pakkauskoko: 28 tablettia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 14 tablettia) kotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1995/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Brinsupri-hoidon pitkäaikaisen turvallisuuden arviointi tosielämän käytössä.	4. vuosineljännes 2034

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 28 TABLETTIA (2 LÄPIPAINOPAKKAUSTA, JOISSA KUMMASSAKIN 14 TABLETTIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brinsupri 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
brensokatibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brensokatibia (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1995/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Brinsupri

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

14 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brinsupri 25 mg tabletit
brensokatibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Insmed Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Brinsupri 25 mg kalvopäällysteiset tabletit brensokatibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Brinsupri on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brinsupri-valmistetta
3. Miten Brinsupri-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Brinsupri-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Brinsupri on ja mihin sitä käytetään

Mitä Brinsupri on

Brinsupri-valmisteen vaikuttava aine on brensokatibi, joka kuuluu dipeptidyylipeptidaasi 1:n (DPP1) estäjien lääkeryhmään.

Mihin Brinsupri-valmistetta käytetään

Brinsupri-valmistetta käytetään kystiseen fibroosiin liittymättömän bronkiektasian hoitoon vähintään 12-vuotiaille potilaille, joilla on ollut vähintään kaksi oireiden pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana. Kystiseen fibroosiin liittymättömän bronkiektasia on pitkäaikainen (krooninen) sairaus, jossa keuhkojen hengitystiet ovat vaurioituneet, mikä aiheuttaa limaa tuottavaa yskää.

Miten Brinsupri tehoaa

Brinsupri vaikuttaa DPP1-proteiiniin, joka osallistuu keuhkojen tulehdusprosessiin. Estämällä tämän proteiinin toimintaa lääke ehkäisee keuhko-oireiden pahenemisvaiheita ja voi parantaa joitakin kystiseen fibroosiin liittymättömän bronkiektasian oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brinsupri-valmistetta

Älä ota Brinsupri-valmistetta, jos olet allerginen brensokatibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Brinsupri-valmistetta, jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja hyötyjä lapsilla tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Brinsupri

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, voiko Brinsupri vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos olet raskaana, älä ota Brinsupri-valmistetta. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä riittävää ehkäisyä Brinsupri-hoidon aikana. Ei ole riittävästi tietoa sen arvioimiseksi, erittyykö lääke äidinmaitoon ihmisillä. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko Brinsupri-valmisteen käyttö, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Brinsupri ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Brinsupri sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Brinsupri-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on yksi 25 mg:n tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Brinsupri-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Brinsupri-valmistetta kuin sinun pitäisi, hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon ja ota lääkepakkaus mukaan.

Jos unohdat ottaa Brinsupri-valmistetta

Ota seuraava annos seuraavana päivänä tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Brinsupri-valmisteen oton

Älä lopeta Brinsupri-valmisteen ottoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- nenä- ja nieluinfektio (ylähengitystieinfektio)
- ripuli ja oksentelu (gastroenteriitti)
- päänsärky
- ienongelmat, kuten punoittavat, turvonneet ja vuotavat ikenet (iensairaus)

- ikenien ja hampaita ympäröivän luun tulehdus ja infektiio (parodontaalisairaus)
- pienet ihon paksuuntumat (hyperkeratoosi)
- ihottuma
- kuiva iho
- ihon tulehdus (dermatiitti)
- kuolleiden solujen irtoaminen ihon ulkokerroksesta (ihon eksfoliaatio)
- hiustenlähtö (kaljuus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Brinsupri-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että tabletit ovat vahingoittuneet tai lääkepakkauksessa on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Brinsupri sisältää

- Vaikuttava aine on brensokatibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brensokatibia(monohydraattina).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi ja glyserolidibehenaatti. Ks. lisätietoja kohdasta 2 ”Brinsupri sisältää natriumia”.
Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 4000 (MW 3350), talkki ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Brinsupri 25 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pyöreitä, harmaita tabletteja, joiden halkaisija on noin 9 mm ja joiden toiselle puolelle on uurrettu merkintä ”25” ja toiselle puolelle merkintä ”BRE”.

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan alumiinifolioläpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.