

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Brinsupri 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg breznokatiba (u obliku breznokatib hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Siva, okrugla tableta promjera približno 9 mm s utisnutim brojem „25” s jedne i oznakom „BRE” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brinsupri je indiciran za liječenje bronhiektazija koje nisu povezane s cističnom fibrozom (engl. *non-cystic fibrosis bronchiectasis*, NCFB) u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih koji su imali dvije ili više egzacerbacija u prethodnih 12 mjeseci.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 25 mg preoralno jedanput na dan, s ili bez hrane.

Propuštena doza

Bolesnici koji su propustili uzeti dozu, sljedeću dozu trebaju uzeti sljedećeg dana u uobičajeno vrijeme. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze u starijih bolesnika nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Brinsupri u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek se uzima jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Gljivične infekcije

U kliničkim ispitivanjima, gljivične infekcije, prvenstveno povezane s kandidom, koje ukazuju na imunosupresiju (tj. oralna kandidijaza, ezofagealna kandidijaza, orofaringealna kandidijaza, gljivični bronhitis), te u izoliranim slučajevima infekcije gljivicama roda *Aspergillus*, bile su učestalije u skupini liječenoj breznokatibom u dozi od 25 mg (1,5 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (1,1 %).

Imunokompromitirani bolesnici

Sigurnost primjene breznokatiba nije utvrđena u imunokompromitiranih bolesnika. Savjetuje se oprez kada se breznokatib primjenjuje bolesnicima s umjerenom do teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila [ABN] < 1000/mm³).

Cijepljenja

Istodobna primjena breznokatiba i živih atenuiranih cjepiva nije ispitana. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji uzimaju breznokatib.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja ne omogućuju donošenje konačnih zaključaka o potencijalu breznokatiba za indukciju CYP2B6 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Indukcija enzima *in vivo* ne može se isključiti. Istodobna primjena sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju kod bronhiektazija (npr. inhalacijski kortikosteroidi, makrolidni antibiotici ili inhalacijski bronhodilatatori poput salmeterola ili vilanterola) može imati za posljedicu snižene koncentracije u plazmi i smanjeni terapijski učinak. Ako je djelotvornost smanjena može se razmotriti potreba prilagođavanja istodobne terapije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni breznokatiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Brinsupri tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se brenezokati ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se brenezokati izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja brenezokatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazuju da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brinsupri ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su glavobolja (9,2 %), hiperkeratoza 5,9%, dermatitis (4,2 %), osip (4,1 %), infekcije gornjeg dišnog sustava (3,9 %) i suha koža (3,0 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene brenezokata procijenjena je u objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti iz dvaju placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, ASPEN i WILLOW, koja su uključila 1326 odraslih i 41 adolescentnog bolesnika u dobi od 12 i više godina s NCFB-om koji su primili najmanje jednu dozu brenezokata tijekom najviše 52 tjedna.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	infekcija gornjeg dišnog sustava gastroenteritis
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	Često	poremećaj gingive parodontna bolest
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	hiperkeratoza* osip suha koža dermatitis eksfolijacija kože alopecija

* Vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Hiperkeratoza

U objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti, hiperkeratoza (uključujući kožne lezije, folikularnu keratozu (*keratosis pilaris*), eksfolijativni osip i seboroičnu keratozu) češće je prijavljena u skupinama koje su primale breznokatib u dozi od 25 mg nego u skupinama koje su primale placebo (5,9 % naspram 3,1 %). Svi događaji bili su blagi ili umjereni po težini.

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti primjene u adolescenata s NCFB-om u dobi od 12 do 17 godina temelji se na rezultatima 41 ispitanika izloženog breznokatibu u 52-tjednom ispitivanju faze 3, ASPEN (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil u tih adolescenata bio je sličan onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Za doze do 120 mg, primijenjene kao jednokratna doza, nije bilo znakova toksičnosti povezane s dozom.

Nema specifičnog liječenja predoziranja breznokatibom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti potporno uz, po potrebi, odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: **nije još dodijeljena**, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Brenzokatib je kompetitivni i reverzibilni inhibitor dipeptidil-peptidaze 1 (DPP1). DPP1 aktivira proupalne neutrofilne serinske proteaze (NSP) tijekom sazrijevanja neutrofila u koštanoj srži. Brenzokatib smanjuje aktivnost NSP-ova povezanih s patogeneom bronhiektazija, uključujući neutrofilnu elastazu, katapsin G i proteinazu 3.

Farmakodinamički učinci

Pri dozama 5 puta većima od maksimalne preporučene dnevne doze breznokatiba nije bilo učinaka na produljenje korigiranog QT intervala (engl. *corrected QT interval*, QTc).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost breznokatiba procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom, multinacionalnom ispitivanju faze 3 s paralelnim skupinama (ASPEN) s ukupno 1721 bolesnikom u dobi od 12 i više godina s NCFB-om (1680 odraslih i 41 adolescent).

Svi bolesnici bili su randomizirani u jednu od dvije skupine koje su primale breznokatib (dozu od 25 mg: n = 575; dozu od 10 mg: n = 583) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 563), jedanput na dan tijekom 52 tjedna.

Svi odrasli bolesnici uključeni u ispitivanje imali su u anamnezi NCFB potvrđen kompjuteriziranom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT) prsnog koša uz najmanje 2 dokumentirane plućne egzacerbacije u prethodnih 12 mjeseci prije probira. Adolescentni bolesnici imali su najmanje jednu plućnu egzacerbaciju u prethodnih 12 mjeseci. Kvalificirajuća egzacerbacija definirana je potrebom za terapijom sistemskim antibioticima, propisanom od strane liječnika, zbog pojave znakova i simptoma respiratorne infekcije.

Demografske i početne karakteristike bolesnika u ispitivanju ASPEN prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Demografske i početne karakteristike bolesnika u ispitivanju ASPEN

	ASPEN (N = 1721)
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	60 (16)
Žene n (%)	1107 (64)
Bijelci n (%)	1266 (74)
Crnci ili Afroamerikanci n (%)	10 (1)
Azijci n (%)	191 (11)
Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx u prethodnih 12 mjeseci n (%)	502 (29)
Bivši pušači n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ nakon primjene bronhodilatatora, srednja vrijednost (SD)	74 (23)
Sputum pozitivan na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Kronična terapija makrolidima n (%)	329 (19)

N = broj bolesnika u skupu podataka za analizu u populaciji predviđenoj za liječenje; n = broj bolesnika; PEx (engl. *pulmonary exacerbations*) = plućna egzacerbacija; ppFEV₁ (engl. *percent predicted forced expiratory volume in the first second*) = postotak predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi; SD (engl. *standard deviation*) = standardna devijacija

Egzacerbacije

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju ASPEN bila je anualizirana stopa plućnih egzacerbacija (PEx) tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 52 tjedna.

Plućne egzacerbacije definirane su kao pogoršanje 3 ili više glavnih simptoma tijekom 48 sati uz pojačan kašalj, povećan volumen sputuma, gnojnog sputuma ili pojačan nedostatak zraka ili smanjeno podnošenje napora te umor i/ili malaksalost i, hemoptizu, što je rezultiralo odlukom liječnika da propiše sistemske antibiotike. Plućne egzacerbacije smatrane su teškima ako su zahtijevale liječenje intravenskim antibioticima i/ili su dovele do hospitalizacije.

U ispitivanju ASPEN, liječenje breznokatibom u dozi od 25 mg u bolesnika s NCFB-om pokazalo je značajno smanjenje anualizirane stope plućnih egzacerbacija u usporedbi s placebo. Ključni rezultati prikazani su u tablici 3.

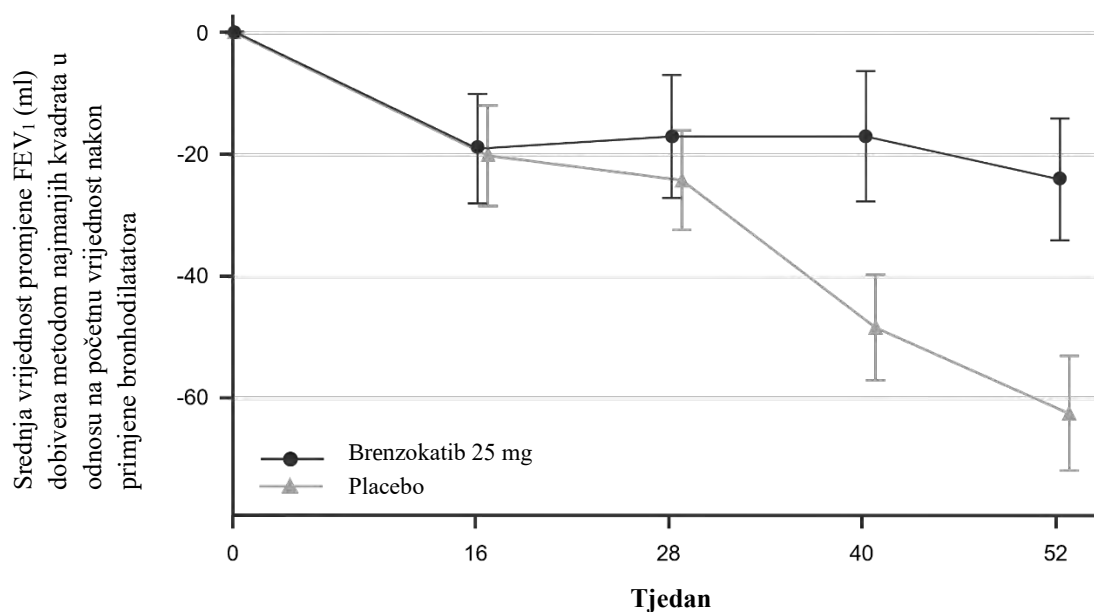
Tablica 3: Mjere ishoda egzacerbacija tijekom 52 tjedna u ispitivanju ASPEN

	Brenzokatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Anualizirana stopa PEx-a	1,04	1,29	Omjer stopa (95 % CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Medijan vremena do prvog PEx-a (u tjednima)	50,71	36,71	Omjer hazarda (95 % CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Udio bolesnika bez egzacerbacija u 52. tjednu (%)	48,5	40,3	Omjer izgleda (95 % CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Plućna funkcija

Promjena vrijednosti FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora u odnosu na početnu vrijednost procijenjena je kao sekundarna mjera ishoda. Doza breznokatiba od 25 mg značajno je smanjila pogoršanje FEV₁ u usporedbi s placebom u 52. tjednu (razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata [engl. *least squares*, LS] 38; 95 % CI: 11, 65) (slika 1).

Slika 1: LS srednja vrijednost promjene (standardna pogreška [engl. *standard error*, SE]) FEV₁ (ml) u odnosu na početnu vrijednost nakon primjene bronhodilatatora tijekom vremena



Pedijatrijska populacija (adolescenti)

U pivotalnom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, 41 adolescent (u dobi od 12 do < 18 godina) randomiziran je u skupinu koja je primala breznokatib u dozi od 25 mg jedanput na dan, u skupinu koja je primala breznokatib u dozi od 10 mg jedanput na dan ili u skupinu koja je primala placebo. Podskupina adolescenata bila je mala, a ispitivanje nije imalo statističku snagu za ispitivanje djelotvornosti u adolescenata; intervali pouzdanosti bili su široki, a na temelju rezultata se ne mogu donijeti (konačni) zaključci. Zamijećen je trend prema manjem broju plućnih egzacerbacija i pozitivne promjene u vrijednosti FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora u skupini koja je primala breznokatib u dozi od 25 mg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Podaci o sigurnosti i farmakokinetici u adolescenata bili su općenito usporedivi s onima u odraslih (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brinsupri u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s NCFB-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost breznokatiba nakon peroralne primjene nije ispitana u ljudi. Breznokatib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. U bolesnika T_{max} za tablete iznosi približno 1 sat. Unos hrane nema utjecaja na apsorpciju breznokatiba nakon peroralne primjene. Istodobna primjena s obrokom s visokim udjelom masti odgodila je vrijeme do postizanja vršne koncentracije za 0,75 sati, ali opseg apsorpcije breznokatiba ostao je nepromijenjen.

Distribucija

Nakon peroralne primjene, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 126 – 138 l (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]: 22,4 – 23,3 %) u odraslih bolesnika i 71,3 – 83,6 l (CV: 19,9 – 26,3 %) u adolescenata s NCFB-om. Vezivanje breznokatiba na proteine ljudske plazme iznosilo je 82,2 – 87,2 %.

Biotransformacija

Breznokatib se primarno metabolizira putem enzima CYP3A. Breznokatib je činio 16,2 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. U plazmi je utvrđen samo jedan glavni cirkulirajući metabolit, tiocijanat. Tiocijanat je endogeni spoj i klinički podaci pokazuju da koncentracije tiocijanata u plazmi nisu bile zahvaćene te da su ostale u normalnom rasponu tijekom liječenja breznokatibom.

Interakcije

In vitro ispitivanja

Enzimi CYP450

Breznokatib je supstrat CYP3A.

Breznokatib ne inhibira CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. *In vitro* ispitivanja ne omogućuju donošenje konačnih zaključaka o potencijalu breznokatiba za indukciju CYP2B6 i CYP3A4. Indukcija enzima *in vivo* ne može se isključiti.

Sustavi prijenosnika

Breznokatib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Breznokatib nije supstrat MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ni OCT2.

Breznokatib nije inhibitor P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ni MATE2-K.

Učinak breznokatiba na druge lijekove

In vitro podaci i analiza populacijske farmakokinetike ukazuju na to da breznokatib vjerojatno ne inhibira ili značajno inducira aktivnost CYP izoenzima ili prijenosnika lijekova pri klinički značajnim razinama doze. Međutim, *in vitro* ispitivanja ne omogućuju donošenje konačnih zaključaka o potencijalu breznokatiba za indukciju CYP2B6 i CYP3A4, a indukcija *in vivo* ne može se isključiti.

Učinak drugih lijekova na breznokatib

Površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) i C_{max} breznokatiba povećali su se za 55 % odnosno 68 % pri istodobnoj primjeni jakog inhibitora CYP3A (npr. klaritromicina) i za 32 % odnosno 53 % pri istodobnoj primjeni jakog inhibitora P-gp-a (npr. verapamila), ali su se smanjili za 33 % odnosno 15 % pri istodobnoj primjeni jakog induktora CYP3A (npr. rifampicina). C_{max} i AUC

ostali su nepromijenjeni pri istodobnoj primjeni jakog inhibitora protonske pumpe (npr. esomeprazola). Učinak interakcije na sistemsku izloženost breznokatibu nije klinički značajan.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze radioaktivno označenog breznokatiba, 54,2 % doze izlučeno je urinom, a 28,3 % fecesom, s time da se većina radioaktivnosti izlučila unutar 72 sata. Količina nepromijenjenog breznokatiba izlučenog urinom i fecesom iznosila je 22,8 % odnosno 2,41 % primijenjene doze.

Terminalni poluvijek eliminacije iznosio je 32,6 – 39,6 sati (CV: 26,6 – 33,0 %) u odraslih bolesnika i 26,9 – 27,8 sati (CV: 26,8 – 37,3 %) u adolescentnih bolesnika.

Linearnost/nelinearnost

Breznokatib pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz nisku do umjerenu intra- i interindividualnu varijabilnost u rasponu doza od 5 do 120 mg nakon jednokratne primjene i u rasponu doza od 10 do 40 mg nakon primjene jedanput na dan. Analiza populacijske farmakokinetike, temeljena na objedinjenim podacima iz 11 kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika (n = 291) i bolesnika s NCFB-om (n = 783) pokazala je da se farmakokinetika breznokatiba može primjereno opisati farmakokinetičkim modelom s dispozicijom u dva odjeljka i apsorpcijom prvog reda nakon peroralne primjene.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Analizom odnosa izloženosti i odgovora opažena je povezanost između izloženosti breznokatibu (AUC) i kliničke djelotvornosti (tj. smanjenja pogoršanja plućne funkcije mjerene pomoću FEV₁). Pri dozi breznokatiba od 25 mg, više od 99 % bolesnika s NCFB-om u ispitivanju ASPEN postiglo je prag AUC-a povezan s klinički značajnim poboljšanjem FEV₁. Nije opažena povezanost između izloženosti i pojave parodontne bolesti ili pneumonije. Opažena je povezanost između izloženosti breznokatibu (AUC) i pojave hiperkeratoze (blage i umjerene). Međutim, predviđena vjerojatnost pojave blage ili umjerene hiperkeratoze bila je niska pri primjeni breznokatiba u dozi od 25 mg (3,01 % u odraslih i 3,36 % u adolescenata).

Posebne populacije

Analizom populacijske farmakokinetike nisu pronađeni dokazi o klinički značajnom učinku dobi (raspon: od 12 do 85 godina), spola, rase/etničke pripadnosti ili tjelesne težine (raspon: od 32 do 155 kg) na farmakokinetiku breznokatiba.

Pedijatrijska populacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike nije utvrđena klinički značajna razlika povezana s dobi u farmakokinetici breznokatiba između odraslih i adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Breznokatib nije ispitan u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5 – 12), klirens breznokatiba nakon jednokratne doze bio je usporediv s onim u zdravih ispitanika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 15 ml/min/1,73 m², bez potrebe za dijalizom), klirens breznokatiba nakon jednokratne doze bio je usporediv s onim u zdravih ispitanika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su značajno više od onih maksimalnih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Opća toksičnost

U ispitivanju na štakorima u trajanju od 6 mjeseci, pri dozi od 50 mg/kg/dan opažene su mikroskopske promjene u bubrežima (tubularna bazofilija u vanjskom sloju srži) i plućima (perivaskularna infiltracija neutrofila i nakupljanje vakuoliziranih makrofaga s prisutnošću fosfolipida). Procijenjena razina bez opaženih štetnih učinaka iznosila je 9 mg/kg/dan (20 puta viša izloženost od one pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD], na temelju AUC-a).

U ispitivanju na psima u trajanju od 9 mjeseci, nisu opaženi štetni učinci ni pri kojoj dozi (5 puta viša izloženost od one u ljudi pri MRHD-u, na temelju AUC-a). U ranijem ispitivanju na psima u trajanju od 6 mjeseci, primjena breznokatiba u dozi od 50 mg/kg/dan uzrokovala je parodontnu bolest zbog koje je ispitivanje u toj ispitivanoj skupini prekinuto ranije. Pri dozama ≥ 8 mg/kg/dan zabilježene su o dozi ovisne mikroskopske promjene na testisima (degeneracija i atrofija sjemenih kanalića), u epididimisu (smanjen broj spermatozoida i prisutnost staničnih ostataka), te u plućima (nakupljanje vakuoliziranih makrofaga s prisutnošću fosfolipida). Pri dozi od 50 mg/kg/dan, zabilježene su dodatne mikroskopske promjene u bubrežima (tubularna regeneracija) i limfoidnom tkivu (aksilarnim, mandibularnim i mezenteričnim limfnim čvorovima, limfoidnom tkivu povezanom s crijevima i slezeni), na što ukazuje nakupljanje vakuoliziranih makrofaga.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti i embrio-fetalnog razvoja na štakorima, nakon primjene breznokatiba započete 2 tjedna prije parenja, tijekom parenja i sve do kraja glavne organogeneze u embriju, manje prolazne malformacije poput savinute lopatice i valovitih rebra zabilježene su pri plazmatskoj izloženosti (AUC) 128 puta višoj od izloženosti u ljudi pri MRHD-u. Povećana incidencija koštanih varijacija (nepravilno položeni zdjelčni pojas i rudimentarna prekobrojna potpuna i/ili kratka rebra u cervikalnoj i torakolumbalnoj regiji) te razlike u osifikaciji uočene su pri izloženosti (AUC) ≥ 42 puta višoj od izloženosti u ljudi pri MRHD-u. Razina bez opaženih učinaka na razvojnu toksičnost bila je 3 puta viša od izloženosti u ljudi pri MRHD-u (na temelju AUC-a). U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na kunićima, primjena breznokatiba tijekom implantacije i glavne organogeneze izazvala je toksičnost za majku (smanjenje prirasta tjelesne težine i unosa hrane) pri izloženosti (AUC) ≥ 5 puta višoj od izloženosti u ljudi pri MRHD-u. Nisu uočeni štetni razvojni učinci pri izloženosti (AUC) 20 puta višoj od izloženosti u ljudi pri MRHD-u.

U ispitivanju pre- i postnatalnog razvoja na štakorima, kojima je lijek primjenjivan od 6. dana gestacije sve do 20. dana laktacije, nisu opaženi štetni učinci ni pri kojoj dozi (do 17 puta viša izloženost od one u ljudi pri MRHD-u, na temelju AUC-a). Prisutnost breznokatiba utvrđena je u mladunaca, što upućuje na vjerojatnu izloženost muških i ženskih mladunaca putem majčina mlijeka tijekom dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
gliceroldibehenat

Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 4000 (MW 3350)
talk
željezov oksid, crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE blister od aluminijske folije koji sadrži 14 filmom obloženih tableta.
Veličina pakiranja od 28 tableta (2 blistera, svaki s 14 tableta) u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1995/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Procjena sigurnosti dugotrajne primjene u bolesnika liječenih lijekom Brinsupri u kliničkoj praksi.	Q4 2034.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 28 TABLETA (2 BLISTERA S 14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Brinsupri 25 mg filmom obložene tablete
brenzokatib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg breznokatiba (u obliku breznokatib hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1995/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Brinsupri

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S 14 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Brinsupri 25 mg tablete
brenzokatib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Insmed Netherlands B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brinsupri 25 mg filmom obložene tablete brenzokatib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brinsupri i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Brinsupri
3. Kako uzimati Brinsupri
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brinsupri
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brinsupri i za što se koristi

Što je Brinsupri

Brinsupri sadrži djelatnu tvar brenzokatib, koja pripada skupini lijekova pod nazivom inhibitori dipeptidil-peptidaze 1 (DPP1).

Za što se Brinsupri koristi

Brinsupri se koristi za liječenje bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s bronhiektazijama koje nisu povezane s cističnom fibrozom (engl. *non-cystic fibrosis bronchiectasis*, NCFB), koji su u prethodnih 12 mjeseci imali dva ili više pogoršanja (razbuktavanja) bolesti ili pogoršanja simptoma (također poznatih kao egzacerbacije). NCFB je dugotrajno (kronično) stanje u kojem su oštećeni dišni putovi u plućima, što uzrokuje kašalj sa stvaranjem sluzi.

Kako Brinsupri djeluje

Brinsupri ciljano djeluje na protein koji se naziva DPP, a koji je uključen u proces koji uzrokuje upalu u plućima. Blokiranjem aktivnosti tog proteina, lijek sprječava pogoršanja (razbuktavanja) bolesti u plućima i može poboljšati neke simptome NCFB-a.

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Brinsupri

Nemojte uzimati Brinsupri ako ste alergični na brenzokatib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Brinsupri ako ste nedavno cijepljeni ili se planirate cijepiti.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina jer sigurnost i koristi njegove primjene u ovoj dobnoj skupini djece nisu poznate.

Drugi lijekovi i Brinsupri

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li Brinsupri naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste trudni, ne biste smjeli uzimati Brinsupri. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja lijekom Brinsupri.

Nema dovoljno podataka o tome izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu lijeka Brinsupri, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku. Vaš liječnik će o ovome raspraviti s Vama.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Brinsupri utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Brinsupri sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Brinsupri

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je jedna tableta od 25 mg koja se uzima kroz usta jedanput na dan s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Brinsupri nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Brinsupri nego što ste trebali, potražite hitnu medicinsku pomoć i ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Brinsupri

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Brinsupri

Ne smijete prestati uzimati Brinsupri bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija nosa i grla (infekcija gornjeg dišnog sustava)
- proljev i povraćanje (gastroenteritis)
- glavobolja
- problemi koji zahvaćaju desni, uključujući crvene, otečene desni koje krvare (poremećaj desni)

- upala i infekcija desni i kosti koja okružuje zube (parodontna bolest)
- mala područja zadebljanja kože (hiperkeratoza)
- osip
- suha koža
- upala kože (dermatitis)
- ljuštenje mrtvih stanica s gornjeg sloja kože (ljuštenje kože)
- gubitak dlaka (alopecija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brinsupri

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da su tablete oštećene ili postoje znakovi neovlaštenog otvaranja pakiranja lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brinsupri sadrži

- Djelatna tvar je breznokatib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg breznokatiba (u obliku breznokatib hidrata).
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev škroboglikolat, hidratizirani koloidni silicijev dioksid i gliceroldibehenat. Pogledajte dio 2 „Brinsupri sadrži natrij” za više informacija.
Film-ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E 171), makrogol 4000 (MW 3350), talk i crni željezov oksid (E 172).

Kako Brinsupri izgleda i sadržaj pakiranja

Brinsupri 25 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle sive tablete, promjera približno 9 mm s utisnutim brojem „25” s jedne i oznakom „BRE” s druge strane.

Filmom obložene tablete dolaze u aluminijskom blisteru koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.