

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brinsupri 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg brexokatibot tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Szürke, körülbelül 9 mm átmérőjű, kerek tabletták, egyik oldalán „25”, másik oldalán „BRE” mélynyomású jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brinsupri a nem cysticus fibrosis bronchiectasia (NCFB) kezelésére javallt olyan legalább 12 éves betegeknél, akiknél az előző 12 hónapban legalább két exacerbáció fordult elő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott dózis 25 mg szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Kihagyott dózis

Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy dózist, a következő dózist a következő napon, a szokásos időben kell bevenniük. A betegeknél nem szabad kétszeres dózist bevenniük a kihagyott dózis pótlására.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Vese- és májkárosodás

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Brinsupri biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Ezt a gyógyszert naponta egyszer kell bevenni, étkezés közben vagy attól függetlenül bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gombás fertőzések

Klinikai vizsgálatokban gyakrabban fordultak elő gombás fertőzések a 25 mg brexokatibbal kezelteknél (1,5%), mint placebo esetében (1,1%); leginkább Candida okozta, immunszuppresszióra utaló fertőzések (pl. orális candidiasis, nyelőcső candidiasis, oropharyngealis candidiasis, gombás bronchitis) és izolált Aspergillus-fertőzési esetek.

Immunkompromittált betegek

A brexokatib biztonságosságát immunkompromittált betegeknél nem állapították meg. Elővigyázatosság javasolt amikor a brexokatibot közepesen súlyos vagy súlyos neutropeniában (abszolút neutrofilszám [ANC] < 1000/mm³) szenvedő betegeknél alkalmazzák.

Védőoltások

A brexokatib és az élő, attenuált vakcinák egyidejű alkalmazását nem értékelték. A brexokatibot kapó betegeknél kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok nem adnak egyértelmű eredményt a brexokatib CYP2B6 és CYP3A4 indukáló potenciálját illetően (lásd 5.2 pont). Az *in vivo* indukció nem zárható ki. A bronchiectasia kezelésére alkalmazott CYP3A4-szubsztrátokkal (pl. inhalációs kortikoszteroidok, makrolid antibiotikumok vagy inhalációs bronchodilatátorok, mint a szalmeterol vagy a vilanterol) történő egyidejű alkalmazás a plazmakoncentrációk és a terápiás hatás csökkenését okozhatja. A hatásosság csökkenése esetén fontolóra lehet venni az egyidejű kezelés módosítását.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A brexokatib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Brinsupri alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a breznokatib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert adatok a breznokatib tejbe történő kiválasztódására utaltak (lásd 5.3 pont).

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A breznokatib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg / halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A humán termékenységre vonatkozóan nincsenek adatok. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak a hím vagy nőstény termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Brinsupri nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (9,2%), a hyperkeratosis (5,9%), a dermatitis (4,2%), a kiütés (4,1%), a felső légúti fertőzések (3,9%) és a száraz bőr (3,0%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A breznokatib biztonságosságát két placebokontrollos klinikai vizsgálat, az ASPEN és a WILLOW összevont biztonságossági populációján értékelték, amely 1326 olyan, NCFB-ben szenvedő felnőttből, illetve 41 olyan legalább 12 éves gyermekből és serdülőből állt, akik legalább egy dózis breznokatibot kaptak, legfeljebb 52 héten keresztül.

A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A mellékhatások az egyes gyakorisági kategóriákon belül súlyosság szerint csökkenő sorrendben vannak megadva.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Gyakori	Felső légúti fertőzés Gastroenteritis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fogínybetegség Periodontális betegség

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hyperkeratosis* Kiütés Száras bőr Dermatitis Bőr exfoliatio Alopecia

* Lásd alább, a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részben.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperkeratosis

Az összevont biztonságossági populációban a 25 mg breznokatib-kezelés esetében gyakrabban számoltak be hyperkeratosisról (beleértve a bőrlaesiókat, a keratosis pilarist, az exfoliativ kiütést és a seborrheás keratosis), mint a placebo esetében (5,9% vs. 3,1%). Minden esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági értékelés 41, 12–17 éves, NCFB-ben szenvedő gyermek és serdülő adatain alapult, akik az 52 hetes, III. fázisú ASPEN vizsgálatban breznokatib-kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont). A biztonságossági profil ezeknél a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Maximum 120 mg-os egyszeri dózisok alkalmazásakor nem mutattak ki dózisfüggő toxicitást.

A breznokatib túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Túlادagolás esetén a beteg támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint, megfelelő megfigyelés mellett.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC-kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A breznokatib a dipeptidil-peptidáz 1 (DPP1) kompetitív és reverzibilis inhibitora. A DPP1 aktiválja a gyulladásserkentő neutrofil-szerin-proteázokat (NSP-k) a neutrofilek érése során a csontvelőben. A breznokatib csökkenti a bronchiectasia patogenezisében szerepet játszó NSP-k, köztük a neutrofil-elasztáz, a katepszin G és a proteináz 3 aktivitását.

Farmakodinámiás hatások

A breznokatib maximális ajánlott napi dózisának 5-szöröse mellett nem jelentkezett a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatás.

Klinikai hatásosság

A breznokatib hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus, multinacionális vizsgálatban (ASPEN) értékelték, amelyben összesen 1721, legalább 12 éves, NCFB-ben szenvedő beteg vett részt (1680 felnőtt és 41 gyermek és serdülő).

A betegeket véletlen besorolással a breznokatib két dózisének egyikét (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) vagy placebót (n = 563) 52 héten át, naponta egyszer szedő csoportba sorolták.

Minden bevont felnőtt betegnek a kórtörténetében mellkasi komputertomográfiával (CT) igazolt NCFB szerepelt legalább 2 dokumentált pulmonalis exacerbációval a szűrést megelőző 12 hónapban. A serdülőkorú betegeknél legalább egy pulmonalis exacerbáció fordult elő az előző 12 hónapban. Meghatározás szerint az minősült exacerbációnak, amikor légúti fertőzés jelei és tünetei miatt kezelőorvos által felírt, szisztémás antibiotikum-kezelést kellett alkalmazni.

Az ASPEN vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzőit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Az ASPEN vizsgálatban résztvevő betegek demográfiai és kiindulási jellemzői

	ASPEN (N = 1721)
Életkor (év), átlag (SD)	60 (16)
Nő n (%)	1107 (64)
Fehér bőrű n (%)	1266 (74)
Fekete bőrű vagy afroamerikai n (%)	10 (1)
Ázsiai n (%)	191 (11)
Spanyol vagy latin-amerikai n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx az előző 12 hónapban n (%)	502 (29)
Korábban dohányzott n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ bronchodilatátor alkalmazása után, átlag (SD)	74 (23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pozitív köpet n (%)	607 (35)
Tartós makrolid-terápia n (%)	329 (19)

N = a betegek száma a beválasztás szerinti elemzési populációban; n = a betegek száma;
PEx = pulmonalis exacerbációk; pp = várható érték százaléka; FEV₁ = erőltetett kilégzési térfogat (forced expiratory volume) 1 másodperc alatt; SD = szórással (standard deviáció)

Exacerbációk

Az ASPEN-ben az elsődleges hatásossági végpont a pulmonalis exacerbációk (PEx) évesített aránya volt az 52 hetes kezelési időszak alatt.

A pulmonalis exacerbációkat legalább 3, fő tünet több mint 48 órán át tartó súlyosbodásaként definiálták, amelyek a köhögés fokozódása, a köpet térfogatának növekedése, a köpetpurulencia vagy a légszomj fokozódása vagy a csökkent fizikai terhelhetőség, fáradtság és/vagy rossz közérzet, valamint haemoptysis, amelyek miatt az orvos szisztémás antibiotikum felírása mellett döntött. A pulmonalis exacerbációk akkor minősültek súlyosnak, ha intravénás antibiotikum-kezelést igényeltek, és/vagy kórházi kezelés volt szükséges.

Az ASPEN vizsgálatban a NCFB-ben szenvedő betegeknél alkalmazott 25 mg breznokatib-kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a pulmonalis exacerbációk évesített arányát. A kulcsfontosságú eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

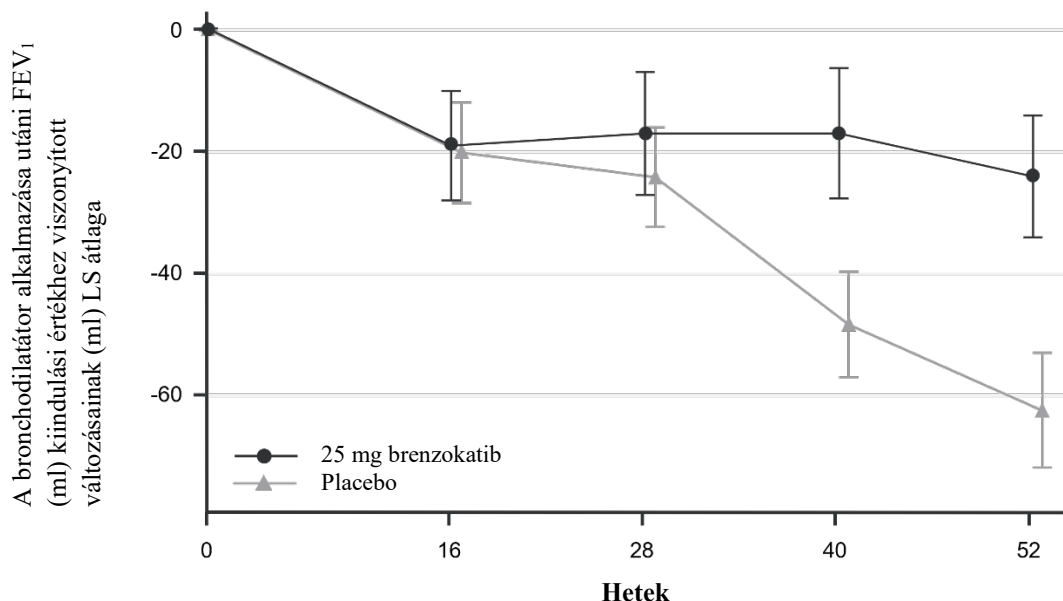
3. táblázat: Az exacerbációkkal kapcsolatos végpontok az 52 héten keresztül az ASPEN vizsgálatban

	Brenzokatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
A PEx évesített aránya	1,04	1,29	Arányhányados (95%-os CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Az első PEx-ig eltelt medián idő (hetek)	50,71	36,71	Kockázati arány (95%-os CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Azon betegek aránya, akiknél az 52. hétig nem jelentkezett exacerbáció (%)	48,5	40,3	Esélyhányados (95%-os CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Tüdőfunkció

A bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁ kiindulási értékhez viszonyított változását másodlagos végpontként értékelték. A 25 mg-os breznokatib-dózis a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a FEV₁ romlását az 52. hétig (legkisebb négyzetek módszerével kiszámított átlagos eltérés: 38; 95%-os CI: 11, 65) (1. ábra).

1. ábra: A bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁ kiindulási értékhez viszonyított változásainak (ml) LS átlaga (standard hibával, SE – standard error) az idő függvényében



Gyermekek és serdülők

A pivotális, 52 hetes vizsgálatban 41 gyermeket és serdülőt (12 és < 18 éves kor közöttiek) randomizáltak napi egyszeri 25 mg breznokatib-kezelésre, napi egyszeri 10 mg breznokatib-kezelésre vagy placebo-ra. A gyermekek és serdülők alcsoportja kicsi volt, és a vizsgálat a serdülőknél tapasztalható hatásosság tekintetében statisztikailag nem volt erős; a konfidenciaintervallumok szélesek voltak, az eredményekből pedig nem lehet következtetésre jutni. A 25 mg-os breznokatib-dózis esetén a placebohoz képest megfigyeltek tendenciákat a kevesebb pulmonális exacerbáció felé, valamint pozitív változásokat a bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁-ben. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó biztonságossági és farmakokinetikai adatok általánosságban összhangban voltak a felnőttekre vonatkozókkal (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Brinsupri vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően NCFB esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A breznokatib abszolút orális biohasznosulását embereknel nem vizsgálták. A breznokatib szájon át történő beadást követően gyorsan felszívódik. A t_{max} a tabletták esetében körülbelül 1 óra. A breznokatib orális felszívódására nincs hatása az étkezésnek. A magas zsírtartalmú étellel történő egyidejű alkalmazása 0,75 órával késleltette a csúscsökkentő koncentráció eléréséig eltelt időt, azonban a breznokatib felszívódásának a mértéke nem változott.

Eloszlás

Szájon át történő beadást követően az eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban az NCFB-ben szenvedők esetében 126–138 l volt (CV: 22,4–23,3%) a felnőtt betegeknel és 71,3–83,6 l (CV: 19,9–26,3%) serdülőknél. A breznokatib humán plazmafehérjékhez való kötődése az 82,2–87,2% volt.

Biotranszformáció

A breznokatibot elsősorban a CYP3A metabolizálja. A breznokatib a plazmában a teljes radioaktivitás 16,2%-át felelt. A plazmában csak egy fő keringő metabolitot, a tiocianátot mutatták ki. A tiocianát egy endogén vegyület, a klinikai adatok pedig azt mutatták, hogy a tiocianát plazmakoncentrációját a breznokatib-kezelés nem befolyásolta, és a normál tartományban maradt.

Gyógyszerkölsönhatások

In vitro vizsgálatok

CYP450 enzimek

A breznokatib szubsztátja a CYP3A-nak.

A breznokatib nem gátolja a következőket: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, illetve CYP2D6. Az *in vitro* vizsgálatokból nem lehet következtetésre jutni abban a tekintetben, hogy a breznokatib mennyire képes indukálni a CYP2B6-ot és a CYP3A4-et. Az *in vivo* indukció nem zárható ki.

Transzporter rendszerek

A breznokatib szubsztátja a P-glikoproteinnek (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia-fehérjének (BCRP, breast cancer resistance protein). A breznokatib nem szubsztátja a következőknek: MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és OCT2.

A breznokatib nem gátolja a következőknek: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 és MATE2-K.

A breznokatib hatása más gyógyszerekre

Az *in vitro* adatok és a populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy a breznokatib klinikailag releváns dózisok esetén valószínűleg nem gátolja vagy nem indukálja jelentősen a CYP-izoenzimek vagy a gyógyszertranszporterek aktivitását. Az *in vitro* vizsgálatok azonban nem hoztak egyértelmű eredményt a breznokatib CYP2B6 és CYP3A4 indukáló potenciálját illetően, és az *in vivo* indukció nem zárható ki.

Egyéb gyógyszerek hatása a breznokatibra

A breznokatib AUC-értéke 55%-kal, C_{max} -értéke pedig 68%-kal nőtt erős CYP3A-gátló (pl. klaritromicin), valamint sorrendben 32%-kal, illetve 53%-kal nőtt erős P-gp-gátló (pl. verapamil) esetében, de 33%-kal, illetve 15%-kal csökkent erős CYP3A-induktor (pl. rifampicin) esetében. A C_{max} és az AUC változatlan maradt egy erős protonpumpa-inhibitor alkalmazása esetén (pl.

ezomeprazol). A breznokatib szisztémás expozíciójára gyakorolt kölcsönhatás klinikailag nem jelentős.

Elimináció

A radioaktívan jelölt breznokatib egyszeri *per os* dózisának alkalmazását követően a dózis 54,2%-a a vizelettel, 28,3%-a pedig a széklettel ürült ki; a radioaktivitás nagy része 72 órán belül kiürült. A breznokatib változatlan formában kiválasztódó mennyisége a vizeletben a dózis 22,8%-a, a székletben pedig 2,41%-a volt.

A terminális felezési idő 32,6–39,6 óra volt (CV: 26,6–33,0%) a felnőtt betegeknél és 26,9–27,8 óra (CV: 26,8–37,3%) a serdülőkorú betegeknél.

Linearitás/nonlinearitás

A breznokatib lineáris és időtől független farmakokinetikával rendelkezik, alacsony vagy közepes mértékű intra- és intersubjektális (vizsgálati alanyon belüli és vizsgálati alanyok közötti) variabilitás mellett az 5-120 mg-os dózistartományban egyszeri adagolást követően, illetve a 10-40 mg-os dózistartományban napi egyszeri adagolást követően. Az egészséges résztvevőknél ($n = 291$) és NCFB-ben szenvedő betegeknél ($n = 783$) végzett 11 klinikai vizsgálat összesített adatain alapuló populációs farmakokinetikai elemzés kimutatta, hogy a breznokatib farmakokinetikája megfelelően leírható kétkompartmentes modellel, elsődrendű orális felszívódással.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A breznokatib-expozíció (AUC) és a klinikai hatásosság (azaz a tüdőfunkció csökkenése, FEV₁-ben mérve) között expozíció-válasz összefüggést figyeltek meg. Az ASPEN vizsgálatban 25 mg-os dózis adagolásakor az NCFB-betegek > 99%-a elérte azt az AUC-küszöbértéket, amely a FEV₁ klinikailag releváns javulásával járt együtt. A periodontális betegség vagy a pneumonia előfordulása tekintetében nem mutattak ki expozíció-válasz összefüggést. A breznokatib-expozíció (AUC) és a(z) enyhe és közepesen súlyos hyperkeratosis között összefüggést figyeltek meg. Az enyhe vagy közepesen súlyos hyperkeratosis előrejelzett valószínűsége azonban alacsony volt 25 mg breznokatib-kezelés mellett (3,01% felnőtteknél és 3,36% serdülőknél).

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint az életkor (tartomány: 12–85 év), a nem, a rassz/etnikai hovatartozás, illetve a testtömeg (tartomány: 32–155 kg) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a breznokatib farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a breznokatib farmakokinetikájában nem volt klinikailag jelentős, az életkorral összefüggő különbség a felnőttek és a 12–17 éves gyermekek és serdülők között. A breznokatibot nem vizsgálták 12 év alatti gyermekeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-pontszám: 5–12) szenvedő betegeknél a breznokatib clearance-e egy dózist követően hasonló volt az egészséges személyeknél tapasztaltnak. Nincs dózismódosítási javaslat enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance ≥ 15 ml/perc/1,73 m² és dialízist nem igénylő) betegeknél a breznokatib clearance-e egy dózist követően hasonló volt az egészséges személyeknél tapasztaltnak. Nincs dózismódosítási javaslat enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak hatásai, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Általános toxicitás

Egy 6 hónapos, patkányoknál végzett vizsgálatban napi 50 mg/ttkg dózis mellett mikroszkópos elváltozásokat figyeltek meg a vesében (bazofil tubulusok a külső medullában) és a tüdőben (perivaszkuláris neutrofil-infiltráció és a vakuolizált makrofágok és a foszfolipidek felhalmozódása). A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintet napi 9 mg/ttkg-nak határozták meg (az AUC az ajánlott maximális humán dózis [MRHD] 20-szorosa).

Egy 9 hónapos, kutyáknál végzett vizsgálatban semmilyen dózis esetében (az AUC az MRHD 5-szöröse) sem észleltek mellékhatásokat. Egy korábbi, 6 hónapos, kutyákon végzett vizsgálatban a breznokatib napi 50 mg/ttkg-os dózisban történő alkalmazása periodontális betegséget okozott, ami a csoport vizsgálatának korai befejezéséhez vezetett. A napi ≥ 8 mg/ttkg-os dózis esetében dóziszfüggő mikroszkópos elváltozásokat észleltek a herékben (tubulus seminiferus degenerációja és atrófiája), a mellékherékben (csökkent spermiumszám és sejttörmelék), valamint a tüdőben (a vakuolizált makrofágok és a foszfolipidek felhalmozódása). A napi 50 mg/ttkg-os dózis esetében további mikroszkópos elváltozásokat észleltek a vesében (tubuláris regeneráció) és a nyirokszövetekben (hónalji, mandibuláris és mesenterialis nyirokcsomók, bélhez kapcsolódó nyirokszövet és lép), amit a vakuolizált makrofágok felhalmozódása jelzett.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Egy patkányoknál végzett termékenységi és embrionális/magzati fejlődési vizsgálatban a párosodást megelőzően 2 héttel kezdődő, a párosodás alatti és a fő embrionális organogenezis végéig tartó, breznokatib-kezelést követően az MRHD melletti humán expozíció 128-szorosának megfelelő plazmaexpozíció (AUC) esetén észleltek visszafordítható, kisebb rendellenességeket, mint a hajlott scapula és a hullámos bordák. Magasabb lett a skeletális elváltozások (rendellenes pozíciójú medenceöv és vestigialis fölös teljes és/vagy rövid bordák a cervicalis és a thoracolumbalis régióban egyaránt) és az ossificatiós eltérések előfordulási gyakorisága az MRHD melletti humán expozíció ≥ 42 -szeresének megfelelő AUC esetén. A fejlődési toxicitás tekintetében a hatást nem okozó dózis az MRHD melletti humán expozíció 3-szorosának megfelelő AUC esetén volt. Egy nyulaknál végzett, embryofoetalis fejlődésre vonatkozó vizsgálatban a breznokatib-kezelés az implantatio és a major organogenezis idején anyai toxicitást idézett elő (a testtömeg-gyarapodás és a táplálékfelvétel csökkenése) az MRHD melletti humán expozíció ≥ 5 -szörösének megfelelő AUC esetén. Az MRHD melletti humán expozíció 20-szorosának megfelelő AUC esetén nem fordultak elő nemkívánatos fejlődési hatások.

Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban, amelyet a 6. vemhességi naptól a 20. szoptatási napig kezelt patkányoknál végeztek, egyetlen dózis esetében sem észleltek nemkívánatos hatásokat (az AUC legfeljebb az MRHD melletti humán expozíció 17-szerese). A breznokatibot kimutatták a kölykök szervezetében, ami arra utal, hogy a hím és nőstény kölyköket valószínűleg a tej útján érte expozíció a szoptatás során.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát
karboximetilkeményítő-nátrium
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
glicerín-dibehenát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E 171)
makrogol 4000 (MW 3350)
talkum
fekete vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtablettát tartalmazó, PVC/PCTFE//Al buboréksomagolás.
28 tablettát tartalmazó kiszerelés (2 db 14 tablettát tartalmazó buboréksomagolás) dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1995/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): A Brinsupri készítménnyel kezelt betegek esetében tényleges alkalmazási körülmények esetén tapasztalható hosszú távú biztonságosság értékelése.	2034, IV. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ – 28 TABLETTA (2 DB 14 TABLETTÁT TARTALMAZÓ
BUBORÉKCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Brinsupri 25 mg filmdoboz
brenzokatib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg brenzokatibot tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmdoboz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1995/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Brinsupri

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 TABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brinsupri 25 mg tabletta
brenzokatib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Insmed Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Brinsupri 25 mg filmtabletta brenzokatib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brinsupri, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brinsupri szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Brinsupri-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brinsupri-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Brinsupri, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Brinsupri?

A Brinsupri a breznokatib hatóanyagot tartalmazza, amely a dipeptidil-peptidáz 1 (DPP1) -gátlóknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Brinsupri?

A Brinsupri olyan legalább 12 éves, nem cisztás fibrózisos hörgőtágulatban (NCFB-ben) szenvedő betegek kezelésére szolgál, akiknél az előző 12 hónapban legalább két fellángolás vagy a tünetek rosszabbodása (úgynevezett exacerbáció) fordult elő. Az NCFB olyan krónikus (hosszan tartó) betegség, amelyben károsodottak a tüdő légutjai, nyáktermelődéssel járó köhögést okozva.

Hogyan hat a Brinsupri?

A Brinsupri a DPP1 elnevezésű fehérjét veszi célba, amelynek szerepe van a tüdőben a gyulladást okozó folyamatban. A gyógyszer ennek a fehérjének az aktivitását blokkolva megelőzi a tüdőben fellépő fellángolások kialakulását, és javíthatja az NCFB egyes tüneteit.

2. Tudnivalók a Brinsupri szedése előtt

Ne szedje a Brinsupri-t, ha allergiás a breznokatibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brinsupri szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha nemrégiben védőoltást kapott, vagy oltás felvételét tervezi.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 év alatti gyermekeknek, mert a biztonságossága és az előnyei nem ismertek az ebbe a korcsoportba tartozó gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Brinsupri

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a Brinsupri károsíthatja-e a magzatot. Ha Ön terhes, nem szabad szednie a Brinsupri-t. Ha teherbe eshet, a Brinsupri-kezelés alatt megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Nincs elegendő információ annak megállapításához, hogy a gyógyszer átjut-e az emberi anyatejbe. A Brinsupri alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást hagyják abba, vagy a kezelést állítják le – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából. A kezelőorvosa ezt meg fogja beszélni Önnel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Brinsupri valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Brinsupri nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Brinsupri-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja felnőttek és legalább 12 éves gyermekek és serdülők számára egy 25 mg-os tableta naponta egyszer, szájon át bevéve, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Ha az előírtnál több Brinsupri-t vett be

Ha az előírtnál több Brinsupri-t vett be, sürgősen forduljon orvoshoz, és vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Brinsupri-t

A következő adagot a következő napon a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tableta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Brinsupri szedését

Ne hagyja abba a Brinsupri szedését anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érint):

- orrfertőzés és torokfertőzés (felső légúti fertőzés);
- hasmenés és hányás (gasztroenteritisz);
- fejfájás;
- az ínyeket érintő problémák, például vörös, duzzadt és vérző ínyek (fogínybetegség);
- a fogakat körülvevő íny és csont gyulladása és fertőzése (periodontális betegség);
- kis, megvastagodott bőrterületek (hiperkeratózis);
- kiütés;
- száraz bőr;
- a bőr gyulladása (dermatitisz);
- a bőr külső rétegéről elhalt sejtek leválása (bőrhámlás);
- hajhullás (alopécia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brinsupri-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy a tabletta megsérült, vagy ha a gyógyszer csomagolásán a felbontására utaló jelei láthatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brinsupri?

- A készítmény hatóanyaga a breznokatib. 25 mg breznokatibot tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettaként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát, karboximetilkenyérítő-nátrium, víztartalmú koloid szilícium-dioxid és glicerín-dibehenát. További információkért lásd 2. pont, „A Brinsupri nátriumot tartalmaz”.
Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E 171), makrogol 4000 (MW 3350), talkum és fekete vas-oxid (E 172).

Milyen a Brinsupri külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Brinsupri 25 mg filmtabletta (tabletta) kerek, szürke, körülbelül 9 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „25”, másik oldalán „BRE” jelöléssel.

14 filmtablettát tartalmazó, alumíniumfóliával lezárt buboréksomagolásban kapható. Minden doboz 28 filmtablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.