

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Brinsupri 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af brensocatibi (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Grá, kringlótt tafla, u.þ.b. 9 mm í þvermál, með áletruninni „25“ öðrum megin og „BRE“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brinsupri er ætlað til meðferðar við berkjuskúlki sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms (non-cystic fibrosis bronchiectasis eða NCFB) hjá sjúklingum 12 ára og eldri með tvær eða fleiri versnanir á næstliðnum 12 mánuðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 25 mg til inntöku einu sinni á dag með eða án matar.

Ef skammtur gleymist

Sjúklingar sem gleyma skammti skulu taka næsta skammt á venjulegum tíma daginn eftir. Sjúklingar skulu ekki tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að breyta skömmtum handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Brinsupri hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Þetta lyf á að taka einu sinni á dag með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sveppasýkingar

Í klínískum rannsóknum voru sveppasýkingar, aðallega tengdar Candida-sveppum, sem bentu til ónæmisbælingar (þ.e. hvítsveppasýking í munni, hvítsveppasýking í vélinda, hvítsveppasýking í munni og koki, berkjubólga ef völdum sveppa), og einstökum tilfellum Aspergillus-sýkinga, algengari með brensocatibi 25 mg (1,5%) samanborið við lyfleysu (1,1%).

Ónæmisbældir sjúklingar

Öryggi brensocatibs hefur ekki verið staðfest hjá ónæmisbældum sjúklingum. Gæta skal varúðar við notkun brensocatibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga [ANC] < 1.000/mm³).

Bólusetningar

Samhliða notkun brensocatibs og lifandi, veiklaðra bóluefna hefur ekki verið metin. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem fá brensocatib.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Niðurstöður *in vitro* rannsókna hvað varðar möguleika brensocatibs til að innleiða CYP2B6 og CYP3A4 eru tvíráðar (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að útiloka *in vivo* innleiðingu. Samhliða gjöf með CYP3A4-hvarfefnum sem notuð eru við berkjuskúlki (t.d. barksterum til innöndunar, makrólíðasýklalyfjum eða berkjuvíkkandi lyfjum til innöndunar, s.s. salmeteróli eða vílanteróli) kann að leiða til minnkaðrar plasmaþétni og minnkaðra meðferðaráhrifa. Ef verkun minnkar má íhuga að aðlagða samhliða meðferðina.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun brensocatibs hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brinsupri er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort brensocatib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum benda til útskilnaðar brensocatibs í mjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með brensocatibi.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Brinsupri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur (9,2%), siggmein (5,9%), húðbólga (4,2%), útbrot (4,1%), sýking í efri öndunarvegi (3,9%) og þurr húð (3,0%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi brensocatibs var metið hjá samanlögðu öryggisþýði úr tveimur klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, ASPEN og WILLOW, sem samanstóð af 1.326 fullorðnum og 41 sjúklingi á unglingsaldri 12 ára og eldri með berkjuskúlk sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms sem fengu a.m.k. einn skammt af brensocatibi í allt að 52 vikur.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar skráðar í röð eftir alvarleika þar sem alvarlegasta aukaverkunin er skráð fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking í efri öndunarvegi Maga- og garnabólga
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Meltingarfæri	Algengar	Tannholdsörskun Tannholdssjúkdómur
Húð og undirhúð	Algengar	Siggmein* Útbrot Þurr húð Húðbólga Húðflögnun Hárleysi

* Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Siggmein

Hjá samanlagða öryggisþýðinu var oftast tilkynnt um siggmein (þ.m.t. húðmeinsemd, hnökrahúð (keratosis pilaris), flagnandi útbrot og ellivörtur) með brensocatibi 25 mg en með lyfleysu (5,9% samanborið við 3,1%). Öll tilvik voru væg eða miðlungi alvarleg.

Börn

Öryggismatið hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára með berkjuskúlk sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms byggist á 41 þátttakanda sem fékk brensocatib í 52 vikna 3. stigs ASPEN-rannsókninni (sjá kafla 5.1). Öryggissniðið hjá þessum unglingum var svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við allt að 120 mg skammta, sem gefnir voru í stökum skömmtum, komu engin merki fram um skammtaháðar eiturvekanir.

Engin sérstök meðferð er veitt við ofskömmtnun brensocatibs. Ef ofskömmtnun á sér stað skal veita sjúklingnum stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: **Liggur ekki fyrir**. ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**.

Verkunarháttur

Brensocatib er afturkræfur samkeppnishemill á dípeptidýl peptíðasa-1 (DPP1). DPP1 virkjar bólguvaldandi sérínpróteasa í daufkyrningum á meðan daufkyrningar þroskast í beinmerg. Brensocatib dregur úr virkni sérínpróteasa í daufkyrningum sem tengjast meinmyndun berkjuskúlks, þ.m.t. elastasa daufkyrninga, cathepsin G og próteasa 3.

Lyfhrif

Við fimmfaldan hámarksdagsskammt brensocatibs sáust engin áhrif á QTc-lengingu.

Verkun

Verkun brensocatibs var metin í 3. stigs, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra, fjölþjóðlegri rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu (ASPEN), þar sem samtals 1.721 sjúklingur 12 ára og eldri með berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms tók þátt (1.680 fullorðnir og 41 unglingur).

Öllum sjúklingum var slembiraðað á annan hvorn skammtinn af brensocatibi (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) eða lyfleysu (n = 563), sem gefnir voru einu sinni á dag í 52 vikur.

Allir fullorðnir sjúklingar sem tóku þátt höfðu sögu um berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms, sem staðfest var með tölvusneiðmynd af brjóstholi, og a.m.k. tvær skráðar versnanir einkenna frá lungum fyrir skimun á næstliðnum 12 mánuðum. Sjúklingarnir á unglingsaldri höfðu fengið a.m.k. eina versnun einkenna frá lungum á næstliðnum 12 mánuðum. Versnun sem uppfyllti skilyrðin var skilgreind sem þörf fyrir lækisávísaða meðferð með altæku sýklalyfi við teiknum og einkennum öndunarfærasýkingar.

Lýðfræðilegar upplýsingar og aðrar upplýsingar í upphafi ASPEN-rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Lýðfræðilegar upplýsingar og aðrar upplýsingar um sjúklinga í upphafi ASPEN-rannsóknarinnar

	ASPEN (N = 1.721)
Aldur (ár), meðaltal (SD)	60 (16)
Kvenkyns n (%)	1.107 (64)
Hvítir n (%)	1.266 (74)
Svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna n (%)	10 (1)
Asískir n (%)	191 (11)
Af rómansk-amerískum uppruna n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx síðustu 12 mánuði n (%)	502 (29)
Fyrirverandi reykingamenn n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ eftir berkjuvíkkandi lyf, meðaltal (SD)	74 (23)
Hráki jákvæður fyrir <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Langtímameðferð með makrólíðum n (%)	329 (19)

N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat analysis set); n = fjöldi sjúklinga; PEx = versnanir einkenna frá lungum (pulmonary exacerbations); pp = spáð prósent; FEV₁ = þvingað útöndunarrúmmál á 1 sekúndu (forced expiratory volume in 1 second); SD = staðalfrávik

Versnanir

Aðalendapunktur verkunar í ASPEN-rannsókninni var tíðni versnunar einkenna frá lungum (PEX) á ársgrundvelli yfir 52 vikna meðferðartímabilið.

Versnun einkenna frá lungum var skilgreind sem versnun þriggja eða fleiri helstu einkenna í meira en 48 klst. með auknum hósta, hrákamagni, greftri í hráka eða aukinni mæði eða minnkuðu áreynsluþoli og aukinni þreytu og/eða lasleika og blóðhósta, sem leiddi til ákvörðunar læknis um að ávísa altækum sýklalyfjum. Versnun einkenna frá lungum var talin veruleg ef hún krafðist meðferðar með sýklalyfi í bláæð og/eða leiddi til sjúkrahúsinnlagnar.

Í ASPEN-rannsókninni leiddi meðferð með 25 mg af brensocatibi hjá sjúklingum með berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms til marktækrar lækkunar á tíðni versnunar einkenna frá lungum á ársgrundvelli samanborið við lyfleysu. Helstu niðurstöður eru sýndar í töflu 3.

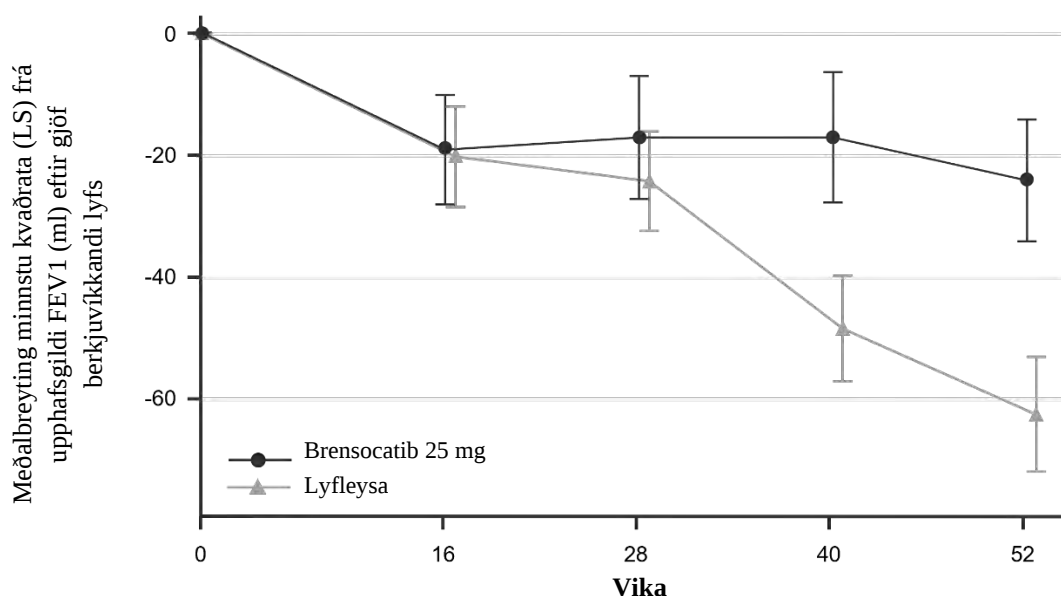
Tafla 3: Endapunktur versnunar yfir 52 vikur í ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Lyfleysa (N = 563)	
Tíðni PEx á ársgrundvelli	1,04	1,29	Tíðnihlutfall (95% CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Miðgildi tíma að fyrstu PEx (vikur)	50,71	36,71	Áhættuhlutfall (95% CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Hlutfall sjúklinga án versnunar í 52. viku (%)	48,5	40,3	Hlutfallslíkur (95% CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Lungnastarfsemi

Breyting frá upphafsgildi FEV₁ eftir berkjuvíkkandi lyf var metin sem aukaendapunktur. Skammtur af brensocatibi 25 mg hafði dregið marktækt úr lækkun FEV₁ samanborið við lyfleysu í viku 52 (munur á meðalgildum minnstu fervika 38; 95% öryggisbil: 11, 65) (mynd 1).

Mynd 1: Breyting LS-meðaltals (SE) frá upphafsgildi FEV₁ (ml) eftir berkjuvíkkandi lyf með tímanum



Börn (unglingar)

Í lykilrannsókninni, sem stóð yfir í 52 vikur, var 41 unglingi (12 til < 18 ára) slembiraðað til að fá brensocatib 25 mg einu sinni á dag, brensocatib 10 mg einu sinni á dag eða lyfleysu. Undirhópur unglinganna var lítill og rannsóknin hafði ekki burði til að meta verkun hjá unglingum; öryggisbil voru breið og niðurstöðurnar tvíræðar. Leitni í átt að færri versnunum einkenna frá lungum og jákvæðum breytingum á FEV₁ eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs kom fram með 25 mg brensocatib samanborið við lyfleysu. Upplýsingar um öryggi og lyfjahvörf hjá unglingum voru almennt í samræmi við slíkar upplýsingar um fullorðna (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Brinsupri hjá einum eða fleiri undirhópum barna við berkjuskúlki sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Heildaraðgengi brensocatibs við inntöku hefur ekki verið rannsakað hjá mönnum. Brensocatib frásogast hratt eftir inntöku. $T_{\max}$ fyrir töflur er u.þ.b. 1 klst. hjá sjúklingum. Fæðuinntaka hefur ekki áhrif á frásog brensocatibs eftir inntöku. Samhliða gjöf með fituríkri máltíð seinkaði tímanum fram að hámarksþéttni um 0,75 klst., en magn frásogs brensocatibs var óbreytt.

Dreifing

Eftir inntöku var dreifingarrúmmál við jafnvægi 126–138 l (CV: 22,4–23,3%) hjá fullorðnum sjúklingum og 71,3–83,6 l (CV: 19,9–26,3%) hjá unglingum með berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms. Próteinbinding brensocatibs við plasma manna var 82,2–87,2%.

Umbrot

Brensocatib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. 16,2% af heildargeislavirkni í plasma var vegna brensocatibs. Aðeins eitt helstu umbrotsefna í blóðrás, tíócýanat, greindist í plasma. Tíócýanat er innrænt efnasamband og klínísk gögn sýndu að plasmaþéttni tíócýanats breyttist ekki og hélst innan eðlilegra marka við meðferð með brensocatibi.

Milliverkanir

In vitro rannsóknir

CYP450-ensím

Brensocatib er hvarfefni CYP3A.

Brensocatib er ekki hemill á CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 né CYP2D6. Niðurstöður *in vitro* rannsókna hvað varðar möguleika brensocatibs til að innleiða CYP2B6 og CYP3A4 eru tvíræðar. Ekki er hægt að útiloka *in vivo* innleiðingu.

Flutningspróteinakerfi

Brensocatib er hvarfefni p-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). Brensocatib er ekki hvarfefni MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 né OCT2.

Brensocatib er ekki hemill á P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 né MATE2-K.

Áhrif brensocatibs á önnur lyf

In vitro gögn og lyfjahvarfagreiningar á þýðum benda til þess að brensocatib sé ólíklegt til að hamla eða örva marktækt virkni CYP-ísóensíma eða flutningspróteina lyfja við klínískt mikilvægar skammtastærðir. Niðurstöður *in vitro* rannsókna hvað varðar möguleika brensocatibs til að innleiða CYP2B6 og CYP3A4 voru hins vegar tvíræðar og ekki er hægt að útiloka *in vivo* innleiðingu.

Áhrif annarra lyfja á brensocatib

AUC og $C_{\max}$ brensocatibs jukust um 55% og 68% með öflugum CYP3A-hemli (t.d. klaritromýcíni) og um 32% og 53% með öflugum P-gp-hemli (t.d. verapamíli) en minnkuðu um 33% og 15% með öflugum CYP3A-örva (t.d. rifampicíni). $C_{\max}$ og AUC héldust óbreytt með öflugum prótónpumpu-hemli (t.d. esómeprazóli). Milliverkunaráhrif á altæka útsetningu fyrir brensocatibi eru ekki klínískt mikilvæg.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt til inntöku af geislamerktu brensocatibi skildust 54,2% af skammtinum út í þvagi og 28,3% í hægðum. Mest af geislavirkninni skildist út innan 72 klst. Óbreytt brensocatib í þvagi og hægðum nam 22,8% og 2,41% af skammtinum, talið í sömu röð.

Lokahelmingunartími var 32,6-39,6 klst. (CV: 26,6-33,0%) hjá fullorðnum sjúklingum og 26,9-27,8 klst. (CV: 26,8-37,3%) hjá unglingum.

Línulegt/ólínulegt samband

Brensocatib sýnir línuleg og tímaóháð lyfjahvörf með litlum til miðlungsmiklum breytileika innan og milli einstaklinga yfir skammtabilið 5–120 mg eftir staka gjöf og skammtasviðið 10–40 mg eftir gjöf einu sinni á dag. Þýðisgreining á lyfjahvörfum með sameinuðum gögnum úr 11 klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum ($n = 291$) og sjúklingum með berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms ($n = 783$) sýndi að lyfjahvörfum brensocatibs má lýsa á fullnægjandi hátt með tveggja hólfa líkani dreifingar og brotthvarfs með fyrsta stigs frásogi eftir inntöku.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Tengsl milli útsetningar og svörunar komu fram milli útsetningar (AUC) fyrir brensocatibi og klínískrar verkunar (þ.e. minnkunar á lungnastarfsemi sem mæld var sem FEV_1). Við 25 mg náðu > 99% sjúklinga með berkjuskúlk sem ekki var vegna slímseigjusjúkdóms í ASPEN-rannsókninni AUC-þröskuldi sem tengdist klínískt mikilvægum bata á FEV_1 . Engin tengsl milli útsetningar og svörunar komu fram hvað varðar tilvik tannholdssjúkdóms eða lungnabólgu. Tengsl komu fram milli útsetningar (AUC) fyrir brensocatibi og siggmeins (vægs og miðlungsmikils). Hins vegar voru spáðar líkur á vægu eða miðlungsmiklu siggmeini litlar við 25 mg af brensocatibi (3,01% hjá fullorðnum og 3,36% hjá unglingum).

Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum sýndi engin merki um klínískt marktæk áhrif aldurs (bil: 12 til 85 ára), kyns, kynþáttar/þjóðernisuppruna eða líkamsþyngdar (bil: 32 til 155 kg) á lyfjahvörf brensocatibs.

Börn og unglingar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn klínískt marktækur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum brensocatibs milli fullorðinna og unglinga á aldrinum 12 til 17 ára. Brensocatib hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi á bilinu 5–12) var úthreinsun brensocatibs eftir stakan skammt sambærileg við úthreinsun hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín./ $1,73$ m² og ekki þörf á skilun) var úthreinsun brensocatibs eftir stakan skammt sambærileg við úthreinsun hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtnun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtnun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Almenn eiturhrif

Í 6 mánaða rannsókn á rottum komu fram smásæjar breytingar í nýrum (píplulútsækni (basophilic tubules) í ytri nýramerg (outer medulla)) og lungum (íferð dauðkyrninga utan æðar (perivascular) og uppsöfnun bólóttra átfrumna í samræmi við fosfólípíðuppsöfnun) við 50 mg/kg/dag. Skammtur þar sem engin skaðleg áhrif sást var metinn 9 mg/kg/dag (AUC 20 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn).

Í 9 mánaða rannsókn á hundum komu engin skaðleg áhrif fram við neinn skammt (AUC 5 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn). Í fyrri 6 mánaða rannsókn á hundum olli gjöf brensocatibs við 50 mg/kg/dag tannholdssjúkdómi, sem leiddi til þess að meðferð hópsins var hætt á undan áætlun. Við ≥ 8 mg/kg/dag komu fram skammtaháðar, smásæjar breytingar í eistum (hrörnun og rýrnun sáðpípla), eistnalypum (fækkun sáðfrumna og frumuúrgangur) og lungum (uppsöfnun bólóttra átfrumna í samræmi við fosfólípíðuppsöfnun). Við 50 mg/kg/dag komu fram frekari smásæjar breytingar í nýrum (endurmyndun nýrnapipla) og í eitlavefjum (handarkrika-, kjálka- og garnahengiseitlum, eitlavefjum í tengslum við meltingarveg og milta), eins og uppsöfnun bólóttra átfrumna gefur til kynna.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum eftir meðferð með brensocatibi sem hófst tveimur vikum fyrir mökun og hélt áfram á meðan þörun stóð yfir og fram að lokum helstu líffæramyndunar fóstura kom væg og afturkræf vansköpun, s.s. bogið herðablað og bylgjót rifbein, fram við plasmaútsetningu (AUC) sem var 128 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Fram kom aukin tíðni frávika í beinagrind (rangstaða mjaðmagrindar og heil og/eða stutt umframrif sem eru leifar (vestigial) bæði á hálssvæði og brjóst- og lendasvæði) og munur á beinmyndun við AUC sem var ≥ 42 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Engin eituráhrif á þroska komu fram við skammt þar sem AUC var þreföld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Í rannsókn á þroskun fósturvísa og fóstura hjá kanínum olli meðferð með brensocatibi meðan á hreiðrun og helstu líffæramyndun stóð eiturhrifum hjá móður (minnkun á þyngdaraukningu og fæðuneyslu) við AUC sem var ≥ 5 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Engin skaðleg áhrif á þroska komu fram við AUC sem var 20 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sem fengu meðferð frá 6. degi meðgöngu til 20. dags mjólkurgjafar komu engin neikvæð áhrif fram við neinn skammt (allt að AUC 17 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Brensocatib greindist í ungum, sem bendir til þess að karlkyns og kvenkyns ungarnir hafi líklega verið útsettir fyrir lyfinu gegnum móðurmjólk meðan á mjólkurgjöf stóð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Kalsíumhýdrógenfosfattvíhýdrat
Natríumsterkjuglýkólat
Vötnuð kísilkvoða
Glýseróldíbehenat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)

Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól 4000 (MW 3350)
Talkúm
Svart járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE-álþynnuspjald með 14 filmuhúðuðum töflum.
Pakkingastærð með 28 töflum (2 þynnuspjöld með 14 töflum hvort) í öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1995/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Mat á langtímaöryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Brinsupri við raunaðstæður.	4. ársfjórðungur 2034

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 28 TÖFLUR (2 ÞYNNUPAKKNINGAR MEÐ 14 TÖFLUM)

1. HEITI LYFS

Brinsupri 25 mg filmuhúðaðar töflur
brensocatib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af brensocatibi (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1995/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Brinsupri

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING MEÐ 14 TÖFLUM

1. HEITI LYFS

Brinsupri 25 mg töflur
brensocatib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Insmed Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Brinsupri 25 mg filmuhúðaðar töflur brensocatib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Brinsupri og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Brinsupri
3. Hvernig nota á Brinsupri
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Brinsupri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Brinsupri og við hverju það er notað

Upplýsingar um Brinsupri

Brinsupri inniheldur virka efnið brensocatib, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast dípeptídyl peptíðasa-1 (DPP1) hemlar.

Við hverju Brinsupri er notað

Brinsupri er notað til að meðhöndla sjúklinga 12 ára og eldri með berkjuskúlk sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms (non-cystic fibrosis bronchiectasis eða NCFB), sem fengið hafa tvær eða fleiri versnanir einkenna á síðustu 12 mánuðum. Berkjuskúlkur sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms er langvinnur sjúkdómur þar sem öndunarvegir lungnanna skaddast, sem veldur hósta með slímmyndun.

Hvernig Brinsupri virkar

Brinsupri beinist að próteini sem nefnist DPP1, sem kemur að ferlinu sem veldur bólgu í lungum. Með því að hindra virkni þessa próteins kemur lyfið í veg fyrir versnanir einkenna frá lungum og getur bætt sum einkennum berkjuskúlks sem ekki er vegna slímseigjusjúkdóms.

2. Áður en byrjað er að nota Brinsupri

Ekki má nota Brinsupri ef um er að ræða ofnæmi fyrir brensocatibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Brinsupri er notað ef sjúklingurinn hefur nýlega fengið eða ætlar að fá bólusetningu.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum yngri en 12 ára, vegna þess að öryggi og ávinningur þess er ekki þekktur hjá börnum í þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Brinsupri

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Brinsupri getur skaðað ófætt barn. Ef þú ert þunguð skaltu ekki nota Brinsupri. Ef þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Brinsupri stendur. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að segja til um hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta að nota Brinsupri á grundvelli ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir móðurina. Læknirinn mun ræða þetta við þig.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Brinsupri hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Brinsupri inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Brinsupri

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er ein 25 mg tafla sem tekin er inn einu sinni á dag með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Brinsupri en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Brinsupri en mælt er fyrir um skal tafarlaust leita til læknis og hafa umbúðir lyfsins meðferðis.

Ef gleymist að taka Brinsupri

Takið næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Brinsupri

Ekki skal hætta að taka Brinsupri án þess að ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í nefi og hálsi (sýking í efri öndunarvegi)
- niðurgangur og uppköst (maga- og garnabólga)
- höfuðverkur
- vandamál sem hafa áhrif á tannhold, þar á meðal rautt, bólgið og blæðandi tannhold (tannholdsroksun)

- bólga og sýking í tannholdi og beinum umhverfis tennur (tannholdssjúkdómur)
- lítil svæði þar sem húðin þykkar (siggmein)
- útbrot
- þurr húð
- bólga í húð (húðbólga)
- flögnun dauðra frumna úr ysta lagi húðarinnar (húðflögnun)
- hármisssir (hárleysi).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Brinsupri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir því að töflurnar séu skemmdar eða ef merki eru um að átt hafi verið við umbúðir lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Brinsupri inniheldur

- Virka innihaldsefnið er brensocatib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af brensocatibi (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, kalsíumhýdrógenfosfóttvíhýdrat, natríumsterkjuglýkólat, vötnuð kísilkvoða og glýseróldíbehenat. Nánari upplýsingar er að finna í kafla 2, „Brinsupri inniheldur natríum“.
Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), títantvíoxíð (E 171), makrógól 4000 (MW 3350), talkúm og svart járnóxið (E 172).

Lýsing á útliti Brinsupri og pakkningastærðir

Brinsupri 25 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru kringlóttar, gráar töflur, um það bil 9 mm í þvermál, með áletruninni „25“ öðrum megin og „BRE“ hinum megin.

Filmuhúðuðu töflurnar fást í álþynnuspjöldum með 14 töflum. Hver pakkning inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.