

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brinsupri 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg brensokatibo (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Pilka, maždaug 9 mm skersmens, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „25“, kitoje pusėje – „BRE“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Brinsupri skirtas 12 metų ir vyresnių pacientų ne cistinės fibrozės bronhektazėms (NCFB) gydyti, jei per paskutinius 12 mėnesių buvo du arba daugiau ligos paūmėjimų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė – 25 mg, vartojama per burną kartą per parą, valgant arba nevalgus.

Praleista dozė

Pacientai, praleidę dozę, kitą dozę turi išgerti kitą dieną įprastu laiku. Pacientams negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Pacientams, kurių sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Brinsupri saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti kartą per parą valgant arba nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Grybelinės infekcijos

Atliekant klinikinius tyrimus, grybelinės infekcijos, daugiausia susijusios su baltšvagrybiais (*candida*), rodančios imunosupresiją (t. y., burnos kandidozė, stemplės kandidozė, burnos ir ryklės kandidozė, grybelinis bronchitas), ir pavieniai *Aspergillus* infekcijos atvejai, dažniau nustatyti vartojant 25 mg brensokatibo (1,5 %) nei placebo (1,1 %).

Pacientai, kurių imunitetas nusilpęs

Brensokatibo saugumas pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, neištirtas. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] < 1 000/mm³), brensokatibą reikia vartoti atsargiai.

Vakcinacija

Brensokatibo vartojimas kartu taikant vakcinaciją gyvomis susilpnintomis vakcinomis neįvertintas. Brensokatibu gydomiems pacientams vakcinacijos gyvomis susilpnintomis vakcinomis reikia vengti.

Natris

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimų rezultatai neleidžia padaryti galutinės išvados, ar brensokatibas gali būti CYP2B6 ir CYP3A4 induktorius (žr. 5.2 skyrių). *In vivo* indukcijos negalima atmesti. Vartojant kartu su CYP3A4 substratais, vartojamais sergant bronhektazėmis (pvz., įkvepiamaisiais kortikosteroidais, makrolidiniais antibiotikais arba įkvepiamaisiais bronchodilatatoriais, pvz., salmeteroliu arba vilanteroliu), gali sumažėti brensokatibo koncentracija plazmoje ir sumažėti gydomasis poveikis. Jeigu sumažėja veiksmingumas, galima svarstyti galimybę koreguoti kartu taikomą gydymą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie brensokatibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Brinsupri nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar brensokatibo ar jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad brensokatibo išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyriuje).

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo brenso katibu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio patinų ar patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Brinsupri gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (9,2 %), hiperkeratozė (5,9 %), dermatitas (4,2 %), bėrimas (4,1 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (3,9 %) ir sausa oda (3,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Brenso katibo saugumas jungtinei saugumo populiacijai buvo vertinamas atliekant du placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus: ASPEN ir WILLOW, kuriuose dalyvavo 1 326 suaugę pacientai ir 12 metų bei vyresnis 41 paauglys, sergantys NCFB, kurie iki 52 savaičių buvo gydomi bent viena brenso katibo doze.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Gastroenteritas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Dantenų sutrikimas Periodonto liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Hiperkeratozė* Bėrimas Sausa oda Dermatitas Odos lupimasis (eksfoliacija) Nuplikimas (alopecija)

* Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hiperkeratozė

Jungtinei saugumo populiacijai hiperkeratozė (įskaitant odos pažeidimą, folikulinę keratozę, eksfoliacinį bėrimą ir seborėjinę keratozę) dažniau nustatyta vartojant 25 mg brensokatibo nei placebo (5,9 % ir 3,1 %). Visi reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Vaikų populiacija

Saugumo 12-17 metų paaugliams, sergantiems NCFB, vertinimas paremtas 41 tiriamojo, gydyto brensokatibu 52 savaitių III fazės ASPEN tyrimo metu, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Šių paauglių saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vartojant iki 120 mg vienkartinės dozės, su doze susijusio toksiškumo požymių nenustatyta.

Specialaus gydymo perdozavus brensokatibo nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia gydyti palaikomosiomis priemonėmis, jei reikia, atitinkamai stebint.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas

Veikimo mechanizmas

Brensokatibas yra konkurencinis ir grįžtamasis (atšaukiamo poveikio) dipeptidilpeptidazės 1 (DPP1) inhibitorius. DPP1 aktyvina uždegimą skatinančias neutrofilų serino proteazės (NSP) neutrofilų brendimo kaulų čiulpuose metu. Brensokatibas mažina bronhektazių patogenezėje dalyvaujančių NSP, įskaitant neutrofilų elastazę, katepsiną G ir proteinazę 3, aktyvumą.

Farmakodinaminis poveikis

Vartojant 5 kartus didesnę už didžiausią rekomenduojamą brensokatibo paros dozę, poveikio QTc intervalo pailgėjimui nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas

Brensokatibo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, lygiagrečių grupių, daugiacentrį, tarptautinį tyrimą (ASPEN), kuriame dalyvavo iš viso 1 721 pacientas, 12 metų ir vyresnis, sergantis NCFB (1 680 suaugusiųjų ir 41 paauglys).

Visiems pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta 52 savaites kartą per parą vartoti vieną iš dviejų brensokatibo dozių (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) arba placebo (n = 563).

Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams jau buvo anksčiau krūtinės ląstos kompiuterine tomografija patvirtinta NCFB ir per paskutinius 12 mėnesių iki atrankinės patikros buvo dokumentais patvirtinti bent 2 plaučių ligos paūmėjimai. Paaugliams per paskutinius 12 mėnesių buvo bent 1 plaučių ligos paūmėjimas. Paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip būklė, kai dėl kvėpavimo takų infekcijos požymių ir simptomų reikia taikyti gydytojo paskirtą sisteminių antibiotikų kursą.

ASPEN demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. ASPEN dalyvaujančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

	ASPEN (N = 1 721)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	60 (16)
Moterys n (%)	1 107 (64)
Baltaodžiai n (%)	1 266 (74)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai n (%)	10 (1)
Azijiečiai n (%)	191 (11)
Ispanakalbiai arba lotynoamerikiečiai	511 (30)
≥ 3 PLP per paskutinius 12 mėn. n (%)	502 (29)
Anksčiau rūkę pacientai n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ po bronchodilatoriaus inhaliacijos, vidurkis (SN)	74 (23)
Skrepliuose aptikta <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Ilgalaikis gydymas makrolidais n (%)	329 (19)

N = pacientų skaičius analizuojamoje ketinamos gydyti imties populiacijoje; n = pacientų skaičius; PLP = plaučių ligos paūmėjimai; pp = procentinis prognozuojamas; FEV₁ = forsutas iškvėpimo tūris per 1 sekundę; SN = standartinis nuokrypis

Paūmėjimai

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime ASPEN buvo metinis plaučių ligos paūmėjimų (PLP) dažnis taikant 52 savaičių trukmės gydymą.

Plaučių ligos paūmėjimai buvo apibrėžiami kaip 3 arba daugiau pagrindinių simptomų pablogėjimas per 48 valandas, pvz., sustiprėjęs kosulys, skreplių kiekis, skreplių pūlingumas, sustiprėjęs dusulys, sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas, nuovargis ir (arba) negalavimas bei hemoptizė, dėl kurių sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas nusprendžia skirti sisteminių antibiotikų. Plaučių ligos paūmėjimai buvo laikomi sunkiais, jeigu prireikė gydymo intraveniniais antibiotikais ir (arba) hospitalizacijos.

Tyrime ASPEN gydant 25 mg brensokatibo pacientus, sergančius NCFB, nustatytas reikšmingas metinio plaučių ligos paūmėjimų (PLP) dažnio sumažėjimas, palyginti su placebo. Pagrindiniai rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

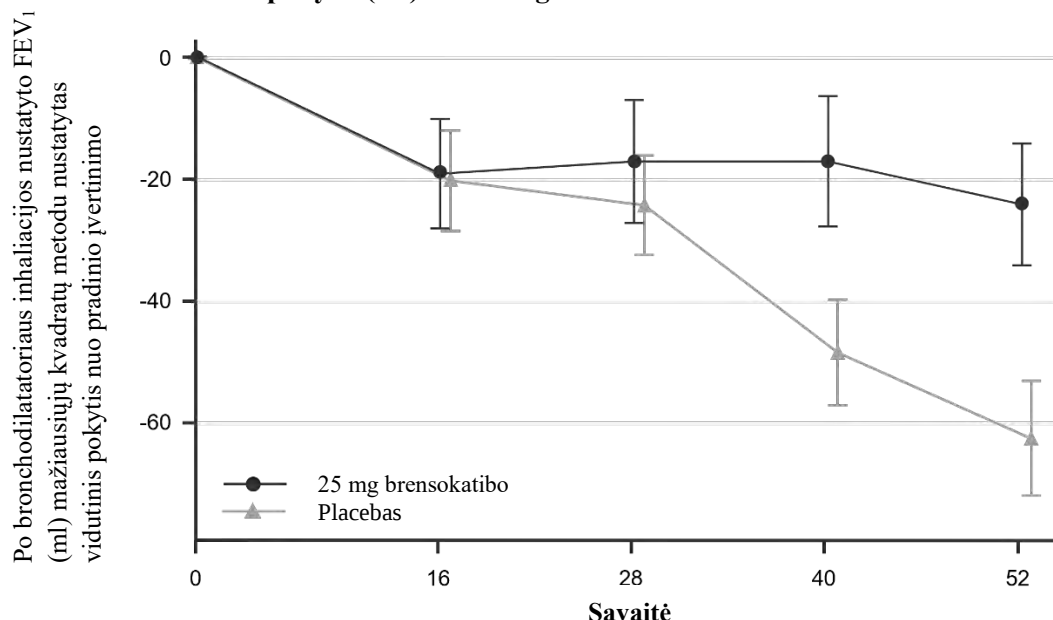
3 lentelė. Plaučių ligos paūmėjimų vertinamosios baigtys per 52 savaites tyrime ASPEN

	Brensokatibas 25 mg (N = 575)	Placebas (N = 563)	
Metinis PLP dažnis	1,04	1,29	Santykinis dažnis (95 % PI): 0,81 (0,69; 0,94)
Laiko iki pirmojo PLP mediana (savaitės)	50,71	36,71	Santykinė rizika (95 % PI): 0,83 (0,70; 0,97)
Pacientų, kuriems 52 savaitę nebuvo paūmėjimo, dalis (%)	48,5	40,3	Šansų santykis (95 % PI): 1,40 (1,10; 1,79)

Plaučių funkcija

Po bronchodilatatoriaus įkvėpimo nustatyto FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo vertinamas kaip antrinė vertinamoji baigtis. 25 mg brensokatibo dozė 52 savaitę reikšmingai sumažino FEV₁ mažėjimą, palyginti su placebo (mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytas vidutinis skirtumas 38; 95 % PI: 11; 65) (1 pav.).

1 pav. Po bronchodilatatoriaus įkvėpimo nustatyto FEV₁ (ml) MK metodu nustatytas vidutinis pokytis (SP) laikui bėgant



Vaikų populiacija (paaugliai)

Atliekant pagrindinį 52 savaičių tyrimą, 41 paaugliui (nuo 12 iki < 18 metų) atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti 25 mg brensokatibo kartą per parą, 10 mg brensokatibo kartą per parą arba placebo. Paauglių pogrupis buvo nedidelis, tyrimas nebuvo skirtas veiksmingumui paaugliams vertinti, pasikliautiniai intervalai buvo platūs ir rezultatai neleidžia daryti galutinių išvadų. Vartojant 25 mg brensokatibo, palyginti su placebo, pastebėta plaučių paūmėjimų skaičiaus mažėjimo ir teigiamų FEV₁ pokyčių po bronchų dilatatoriaus įkvėpimo tendencija. Paauglių saugumo ir farmakokinetikos duomenys iš esmės atitiko suaugusiųjų duomenis (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Brinsupri tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis NCFB indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absolūtus per burną vartojamo brensokatibo biologinis prieinamumas (įsisavinamumas) žmonėms neištirtas. Pavartojus per burną brensokatibas greitai absorbuojamas. Pacientų organizme tablečių T_{max} yra maždaug 1 valanda. Per burną vartojamo brensokatibo absorbcijai valgis įtakos nedaro. Vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, laikas iki didžiausios koncentracijos pasiekimo pailgėjo 0,75 valandos, tačiau brensokatibo absorbcija išliko tokia pat.

Pasiskirstymas

Po vartojimo per burną pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 126-138 l (variacijos koeficientas (VK): 22,4-23,3 %) suaugusiems pacientams ir 71,3-83,6 l (VK: 19,9-26,3 %)

paaugliams, sergantiems NCFB. Brensokatibo junginasis su žmogaus plazmos baltymais buvo 82,2-87,2 %.

Biotransformacija

Brensokatibas metabolizuojamas daugiausia veikiant CYP3A. Plazmoje nustatytas brensokatibo radioaktyvumas sudarė 16,2 % bendro radioaktyvumo. Plazmoje aptiktas tik vienas pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas – tiocianatas. Tiocianatas yra endogeninis junginys, o klinikiniai duomenys parodė, kad gydant brensokatibu tiocianato koncentracija plazmoje nepakito ir išliko normali.

Sąveika

In vitro tyrimai

CYP450 fermentai

Brensokatibas yra CYP3A substratas.

Brensokatibas neslopina CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. *In vitro* tyrimų rezultatai neleidžia padaryti galutinės išvados, ar brensokatibas gali būti CYP2B6 ir CYP3A4 induktorius.

In vivo indukcijos negalima atmesti.

Nešiklių sistemos

Brensokatibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Brensokatibas nėra MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ir OCT2 substratas.

Brensokatibas nėra P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ir MATE2-K inhibitorius.

Brensokatibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro duomenys ir populiacijos farmakokinetikos analizės rodo, kad nėra tikėtina, jog vartojant kliniškai reikšmingas dozes brensokatibas slopintų arba reikšmingai skatintų CYP izofermentų arba vaistinių preparatų nešiklių aktyvumą. Tačiau *in vitro* tyrimų rezultatai neleidžia padaryti galutinės išvados, ar brensokatibas gali būti CYP2B6 ir CYP3A4 induktorius, ir *in vivo* indukcijos negalima atmesti.

Kitų vaistinių preparatų poveikis brensokatibui

Brensokatibo AUC ir $C_{\max}$ padidėjo 55 % bei 68 % vartojant stiprų CYP3A inhibitorių (pvz., klaritromiciną) ir 32 % bei 53 % vartojant stiprų P-gp inhibitorių (pvz., verapamilį), bet sumažėjo 33 % ir 15 % vartojant stiprų CYP3A induktorių (pvz., rifampiciną). $C_{\max}$ ir AUC išliko nepakitę vartojant stiprų protonų siurblio inhibitorių (pvz., ezomeprazolą). Sąveikos poveikis brensokatibo sisteminei ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas.

Eliminacija

Po vienkartinės radioizotopu žymėtos brensokatibo dozės vartojimo per burną 54,2 % dozės išsiskyrė su šlapimu, 28,3 % – su išmatomis, didžioji dalis radioaktyvumo išsiskyrė per 72 val. Nepakitusio brensokatibo dalis šlapime ir išmatose sudarė atitinkamai 22,8 % ir 2,41 % dozės.

Galutinis pusinis eliminacijos laikas buvo 32,6-39,6 val. (VK: 26,6-33,0 %) suaugusiems pacientams ir 26,9-27,8 val. (VK: 26,8-37,3 %) paaugliams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Brensokatibui būdinga tiesinė ir nuo laiko nepriklausoma farmakokinetika, pasižyminti mažu arba vidutiniu kintamumu vertinant to paties tiriamojo farmakokinetinius (FK) rodiklius ir FK rodiklius tarp tiriamųjų vartojant vienkartinės dozės 5-120 mg intervalu ir dozės 10-40 mg intervalu kartą per parą. Populiacijos farmakokinetikos analizė, naudojant jungtinius 11 klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais (n = 291) ir pacientais, sergančiais NCFB (n = 783), duomenis, parodė, kad brensokatibo

farmakokinetiką galima tinkamai aprašyti naudojant 2 skyrių pasiskirstymo modelį su pirmos eilės absorbcija vartojant per burną.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Pastebėtas ekspozicijos ir organizmo atsako ryšys tarp brenso katibo ekspozicijos (AUC) ir klinikinio veiksmingumo (t. y., plaučių funkcijos silpnėjimas vertinant pagal FEV₁). Tyrime ASPEN vartojant 25 mg > 99 % NCFB sergančių pacientų pasiekė AUC slenkstį, kuris buvo susijęs su kliniškai reikšmingu FEV₁ pagerėjimu. Vertinant periodonto ligų arba plaučių uždegimo atsiradimą, ryšio tarp ekspozicijos ir organizmo atsako nenustatyta. Nustatytas ryšys tarp brenso katibo ekspozicijos (AUC) ir hiperkeratozės (lengvos ir vidutinio sunkumo). Tačiau vartojant 25 mg brenso katibo (3,01 % suaugusiesiems ir 3,36 % paaugliams) prognozuojama lengvos arba vidutinio sunkumo hiperkeratozės tikimybė buvo maža.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė kliniškai reikšmingo amžiaus (intervalas: 12-85 metai), lyties, rasės / etninės grupės arba kūno svorio (intervalas: 32-155 kg) poveikio brenso katibo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kliniškai reikšmingo su amžiumi susijusio brenso katibo farmakokinetikos skirtumo tarp suaugusiųjų ir 12-17 metų paauglių nenustatyta. Brenso katibo vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (5-12 balų pagal *Child-Pugh*), brenso katibo klirensas po vienkartinės dozės buvo panašus į sveikų tiriamųjų. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 15 ml/min./1,73 m² ir nereikalinga dializė), brenso katibo klirensas po vienkartinės dozės buvo panašus į sveikų tiriamųjų. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Bendras toksiškumas

6 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis metu duodant 50 mg/kg per parą nustatyti mikroskopiniai pakitimai inkstuose (bazofiliniai kanalėliai išorinėje šerdyje) ir plaučiuose (perivaskulinė neutrofilų infiltracija ir vakuolizuotų makrofagų sankaupos, būdingos fosfolipidams). Nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) buvo laikoma 9 mg/kg per parą (AUC 20 kartų viršijant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui [DRDŽ]).

9 mėnesių tyrimo su šunimis metu duodant bet kurią dozę neigiamo poveikio nenustatyta (AUC 5 kartus viršijant DRDŽ). Ankstesnio 6 mėnesių tyrimo su šunimis metu duodant 50 mg/kg brenso katibo per parą pasireiškė periodonto liga, todėl grupės gydymas nutrauktas anksčiau laiko. Duodant ≥ 8 mg/kg per parą, nustatyti nuo dozės priklausantys mikroskopiniai pakitimai sėklidėse (sėklinių kanalėlių degeneracija bei atrofija), antsklididėje (sumažėjęs spermatozoidų skaičius ir

ląstelių irimas) ir plaučiuose (vakuolizuotų makrofagų sankaupos, būdingos fosfolipidams). Duodant 50 mg/kg per parą, nustatyti papildomi mikroskopiniai pakitimai inkstuose (kanalėlių regeneracija) ir limfoidiniuose audiniuose (pažasties, apatinio žandikaulio ir mezenteriniuose limfmazgiuose, su žarnynu susijusiame limfoidiniame audinyje ir blužnyje), kaip rodo vakuolizuotų makrofagų sankaupos.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekant žiurkių vaisingumo ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimą, po gydymo brenso katibu, taikyto nuo 2 savaičių iki poravimosi, poravimosi metu ir iki pagrindinės embriono organogenezės pabaigos, grįžtamos nedidelės sulenktos mentės ir banguotų šonkaulių formavimosi ydos nustatytos, kai ekspozicija plazmoje (AUC) 128 kartus viršijo ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ. Padidėjo skeleto variacijų (netaisyklingos dubens lanko padėties ir rudimentinių papildomų pilnų ir (arba) trumpų šonkaulių kaklinėje bei krūtininėje-juosmeninėje stuburo srityje) ir kaulėjimo skirtumų dažnis, kai $AUC \geq 42$ kartus viršijo ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ. Toksinio poveikio vystymuisi nesukelianti dozė nustatyta, kai AUC 3 kartus viršijo ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ. Atliekant triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą, gydymas brenso katibu implantacijos metu ir pagrindinės organogenezės metu turėjo toksinį poveikį vaikingoms patelėms (sumažėjo kūno svorio prieaugis ir maisto suvartojimas), kai $AUC \geq 5$ kartus viršijo ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ. Nepageidaujamo poveikio vystymuisi nenustatyta, kai AUC 20 kartų viršijo ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime su žiurkėmis, kurios buvo gydomos nuo gestacijos 6 dienos iki laktacijos 20 dienos, duodant bet kurią dozę (AUC iki 17 kartų viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DRDŽ), nepageidaujamo poveikio nenustatyta. Brenso katibo aptikta jauniklių organizme, tai rodo laktacijos metu tikėtiną poveikį jaunikliams ir jauniklėms per motinos pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kalcio vandenilio fosfatas dihidratas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Glicerolio dibehenatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 4000 (MW 3350)
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE aliuminio folijos lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių.
Pakuotės dydis: 28 tabletės (2 lizdinės plokštelės po 14 tablečių) dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1995/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokoliai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): Ilgalaikio saugumo Brinsupri gydomiems pacientams vertinimas realiomis sąlygomis.	2034 m. IV ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 TABLETĖS (2 LIZDINĖS PLOKŠTELĖS PO 14 TABLEČIŲ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brinsupri 25 mg plėvele dengtos tabletės
brensokatibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg brensokatibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1995/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Brinsupri

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ SU 14 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brinsupri 25 mg tabletės
brensokatibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Insmed Netherlands B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Brinsupri 25 mg plėvele dengtos tabletės brensokatibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Brinsupri ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Brinsupri
3. Kaip vartoti Brinsupri
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Brinsupri
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Brinsupri ir kam jis vartojamas

Kas yra Brinsupri

Brinsupri sudėtyje yra veikliosios medžiagos brensokatibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų dipeptidilpeptidazės 1 (DPP1) inhibitoriams.

Kam Brinsupri vartojamas

Brinsupri vartojamas gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ne cistinės fibrozės bronhektazėmis (NCFB), kuriems per paskutinius 12 mėnesių pasireiškė du arba daugiau ligos paūmėjimai arba simptomų pasunkėjimas. NCFB yra ilgalaikė (lėtinė) liga, kai pažeidžiami plaučių kvėpavimo takai ir dėl to atsiranda kosulys su gleivių išsiskyrimu.

Kaip Brinsupri veikia

Brinsupri veikia baltymą, vadinamą DPP1, kuris dalyvauja plaučių uždegimą sukeliančiame procese. Blokuodamas šio baltymo aktyvumą, vaistas užkerta kelią paūmėjimams plaučiuose ir gali sumažinti kai kuriuos NCFB simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Brinsupri

Brinsupri vartoti draudžiama, jeigu yra alergija brensokatibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Brinsupri, jeigu Jus neseniai paskiepijo vakcina arba planuojama skiepyti.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes šios amžiaus grupės vaikams jo saugumas ir nauda neištirti.

Kiti vaistai ir Brinsupri

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar Brinsupri gali pakenkti vaisiui. Jeigu esate nėščia, Brinsupri vartoti negalima. Jeigu galite pastoti, gydymo Brinsupri metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėra pakankamai informacijos, kad būtų galima pasakyti, ar vaisto patenka į gydomų moterų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Brinsupri. Gydytojas su Jumis tai aptars.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Brinsupri poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

Brinsupri sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Brinsupri

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams yra viena 25 mg tabletė, geriama kartą per parą valgant arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Brinsupri dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Brinsupri dozę, skubiai kreipkitės į gydytoją ir su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Brinsupri

Vartokite kitą dozę įprastu metu kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Brinsupri

Negalima nutraukti Brinsupri vartojimo nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies ir gerklės (ryklės) infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- viduriavimas ir vėmimas (gastroenteritas);
- galvos skausmas;
- dantenų problemos, įskaitant raudonas, patinusias ir kraujuojančias dantenų (dantenų sutrikimas);
- dantenų ir dantis supančio kaulo uždegimas ir infekcija (periodonto liga);

- nedideli odos raginio sluoksnio sustorėjimo plotai (hiperkeratozė);
- bėrimas;
- sausa oda;
- odos uždegimas (dermatitas);
- negyvų ląstelių lupimasis nuo išorinio odos sluoksnio (odos lupimasis [eksfoliacija]);
- plaukų slinkimas (plikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Brinsupri

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus tablečių pažeidimą arba vaisto pakuotės pažeidimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Brinsupri sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra brensoakatibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg brensoakatibo (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kalcio vandenilio fosfatas dihidratas, karboksietilkrakmolo natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio dioksidas ir glicerolio dibehenatas. Daugiau žr. 2 skyriuje „Brinsupri sudėtyje yra natrio“.
Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 4000 (MW 3350), talkas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Brinsupri išvaizda ir kiekis pakuotėje

Brinsupri 25 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra apvalios, pilkos, maždaug 9 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „25“, kitoje pusėje – „BRE“.

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.