

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brinsupri 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg brensokatiba (*brensocatibum*) (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Pelēka, aptuveni 9 mm diametra apaļa tablete ar iespiestu uzrakstu “25” vienā pusē un “BRE” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brinsupri ir paredzēts necistiskās fibrozes bronhektāžu (NCFB) ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma ar diviem slimības uzliesmojumiem vai vairāk iepriekšējo 12 mēnešu laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 25 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā.

Izlaista deva

Pacientiem, kuri izlaiž devu, nākamā deva ir jālieto nākamajā dienā ierastajā laikā. Pacientiem nav jālieto dubulta deva, lai aizvietotu izlaisto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Brinsupri drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles ir jālieto vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sēnīšu infekcijas

Klīniskajos pētījumos sēnīšu infekcijas, galvenokārt ar kandidu saistītās, kas norāda uz imūnsupresiju (tas ir, mutes dobuma kandidoze, barības vada kandidoze, orofaringeāla kandidoze, sēnīšu bronhīts) un atsevišķi *Aspergillus* infekcijas gadījumi, bija biežākas, lietojot brensokatibu 25 mg (1,5%) nekā placebo (1,1%).

Imūnkompromitēti pacienti

Brensokatiba lietošanas drošums imūnkompromitētiem pacientiem nav noteikts. Lietojot brensokatibu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilu skaits [ANS] < 1 000/mm³), ir jāievēro piesardzība.

Vakcinācijas

Brensokatiba vienlaicīga lietošana kopā ar dzīvām novājinātām vakcīnām nav izvērtēta. Ir jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas pacientiem, kas lieto brensokatibu.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumi ir nepārliciecināši attiecībā uz brensokatiba spēju inducēt CYP2B6 un CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nevar izslēgt indukciju *in vivo*. Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātiem, kurus lieto bronhektāžu ārstēšanai (piemēram, ieelpojamie kortikosteroīdi, makrolīdu antibiotikas un ieelpojamie bronhodilatatori, piemēram, salmeterols vai vilanterols), var izraisīt samazinātu koncentrāciju plazmā un samazinātu terapeitisko iedarbību. Var apsvērt vienlaicīgas terapijas pielāgošanu, ja novēro samazinātu iedarbību.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par brensokatiba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Brinsupri grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju, lietot nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai brensokatibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par brensokatiba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/neuzsākt brensokatiba terapiju, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka nepastāv ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Brinsupri neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes (9,2%), hiperkeratoze (5,9%), dermatīts (4,2%), izsitumi (4,1%), augšējo elpceļu infekcijas (3,9%) un sausa āda (3,0%).

Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Brensokatiba drošumu izvērtēja apvienotajai drošuma populācijai no diviem placebo kontrolētajiem klīniskajiem pētījumiem – ASPEN un WILLOW, kuros piedalījās 1326 pieaugušie un 41 pusaudžu vecuma pacients vecumā no 12 gadiem ar NCFB, kuri laika periodā līdz 52 nedēļām saņēma vismaz vienu brensokatiba devu.

Nvēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nvēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Augšējo elpceļu infekcija Gastroenterīts
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Smaganu bojājumi Periodonta slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperkeratoze* Izsitumi Sausa āda Dermatīts Ādas eksfoliācija Alopēcija

* Skatīt sadaļu “Atsevišķu nvēlamo blakusparādību apraksts” tālāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperkeratoze

Apvienotā drošuma populācijā par hiperkeratozi (tostarp ādas bojājumiem, *keratosis pilaris*, eksfoliatīviem izsitumiem un seborejisko keratozi) biežāk ziņoja pacientiem 25 mg brensokatiba grupā nekā placebo grupā (5,9% salīdzinot ar 3,1%). Visi notikumi bija viegli vai vidēji smagi.

Pediatriskā populācija

Drošuma izvērtēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar NCFB par pamatu izmantoti dati no 41 pētāmās personas, kas saņēma brensokatibu 52 nedēļu ilgā 3. fāzes pētījumā ASPEN (skatīt 5.1. apakšpunktu). Drošuma profils šiem pusaudžiem bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizējas, līdz 120 mg lielas devas, ar devu saistīta toksicitāte netika konstatēta.

Brensokatiba pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam pēc nepieciešamības ir jānodrošina balstterapija ar atbilstošu uzraudzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: **vēl nav piešķirta**, ATK kods: **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Brensokatibs ir konkurējošs un atgriezenisks dipeptidilpeptidāzes 1 (DPP1) inhibitors. Neitrofilu nobriešanas laikā kaulu smadzenēs DPP1 aktivizē pretiekaisuma neitrofilu serīna proteāzes (NSP). Brensokatibs samazina bronhektāžu patogēnēzē iesaistīto NSP aktivitāti, tostarp neitrofilu elastāzes, katēpsīna G un proteīnāzes 3 aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lietojot 5 reizes lielāku brensokatibu devu par maksimālo ieteicamo dienas devu, ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos netika novērota.

Klīniskā efektivitāte

Brensokatiba efektivitāti novērtēja 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu daudzcentru starptautiskā pētījumā (ASPEN), kurā piedalījās kopumā 1 721 pacients vecumā no 12 gadiem ar NCFB (1 680 pieaugušie un 41 pusaudzis).

Visi pacienti tika randomizēti vienā no divu brensokatiba devu grupām (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) vai placebo grupā (n = 563) un lietoja zāles vienu reizi dienā 52 nedēļas.

Visiem pētījumā iekļautajiem pieaugušajiem pacientiem bija ar krūškurvja datortomogrāfiju apstiprināta NCFB ar vismaz 2 dokumentētiem plaušu simptomu paasinājumiem pirms atlases pēdējo 12 mēnešu laikā. Pusaudžiem bija vismaz viens plaušu simptomu paasinājums iepriekšējo 12 mēnešu laikā. Kvalificēts paasinājums bija definēts kā vajadzība pēc ārsta parakstīta sistēmisku antibiotiku kursa elpceļu infekcijas pazīmju un simptomu ārstēšanai.

Pētījuma ASPEN demogrāfiskie un sākumstāvokļa rādītāji ir attēloti 2. tabulā.

2. tabula. Pacientu demogrāfiskie un sākumstāvokļa rādītāji pētījumā ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Vecums (gadi), vidējais (SN)	60 (16)
Sievietes, n (%)	1 107 (64)
Baltā rase, n (%)	1 266 (74)
Melnādainie vai afroamerikāņi, n (%)	10 (1)
Aziāti, n (%)	191 (11)
Spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi, n (%)	511 (30)
≥ 3 PPx iepriekšējos 12 mēnešos, n (%)	502 (29)
Bijušie smēķētāji, n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ pēc bronhodilatatora lietošanas, vidējais (SN)	74 (23)
Krēpu uzsējums pozitīvs uz <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	607 (35)
Hroniska makrolīdu terapija, n (%)	329 (19)

N = pacientu skaits ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes kopā; n = pacientu skaits; PPx = plaušu simptomu paasinājumi; pp = paredzētā procentuālā vērtība; FEV₁ = forsētais izelpas tilpums 1 sekundē; SN = standartnovirze

Paasinājumi

Pētījuma ASPEN primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija plaušu simptomu paasinājumu (PPx) biežums gadā 52 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā.

Plaušu simptomu paasinājumi bija definēti kā vismaz 3 galveno simptomu pasliktināšanās, kas ilga 48 stundas ar klepus, krēpu daudzuma, krēpu strutainības pieaugumu vai elpas trūkuma pasliktināšanos, vai samazinātu fiziskās slodzes toleranci un nogurumu, un/vai savārgumu, un hemoptīzi, kā dēļ veselības aprūpes sniedzējs pieņēma lēmumu parakstīt sistēmiskas antibiotikas. Plaušu simptomu paasinājumi tika uzskatīti par smagiem, ja bija nepieciešama ārstēšana ar intravenozām antibiotikām un/vai hospitalizācija.

Pētījumā ASPEN ārstēšana ar 25 mg brensokatibu pacientiem ar NCFB uzrādīja nozīmīgu plaušu simptomu paasinājumu biežuma samazinājumu, kas izteikts gada laikā, salīdzinājumā ar placebo. Galvenie rezultāti ir attēloti 3. tabulā.

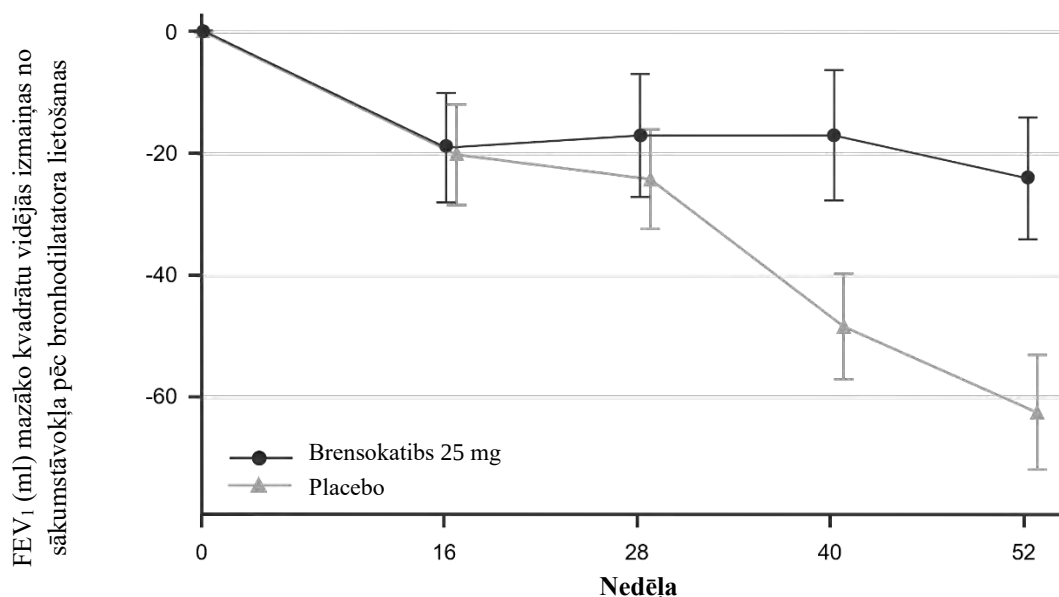
3. tabula. Paasinājumu mērķa kritēriji 52 nedēļu laikā pētījumā ASPEN

	Brensokatibs 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
PPx biežuma rādītājs, kas izteikts gada laikā	1,04	1,29	Biežuma attiecība (95% TI): 0,81 (0,69; 0,94)
Laika mediāna līdz pirmajam PPx (nedēļas)	50,71	36,71	Riska attiecība (95% TI): 0,83 (0,70; 0,97)
Pacientu proporcija, kurai līdz 52. nedēļai neradās paasinājums (%)	48,5	40,3	Izredžu attiecība (95% TI): 1,40 (1,10; 1,79)

Plaušu funkcija

Sekundārais mērķa kritērijs bija FEV₁ rādītāja izmaiņas pēc bronhodilatatora lietošanas salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Brensokatiba 25 mg deva nozīmīgi uzlaboja FEV₁ samazinājumu 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo (mazāko kvadrātu vidējā atšķirība 38; 95% TI: 11, 65) (1. attēls).

1. attēls. FEV₁ (ml) rādītāja pēc bronhodilatatora lietošanas MK vidējā izmaiņa (SK) no sākumstāvokļa laikā



Pediatriiskā populācija (pusaudži)

Pivotālā, 52 nedēļu ilgā pētījumā 41 pusaudzis (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) tika randomizēts grupās, kuras lietoja brensokatibu 25 mg vienu reizi dienā, brensokatibu 10 mg vienu reizi dienā vai placebo. Pusaudžu apakšgrupa bija neliela un pētījuma statistiskā jauda nebija pietiekama efektivitātes noteikšanai pusaudžos, ticamības intervāli bija plaši un rezultāti bija nepārliciecināmi. Tika novērota tendence uz mazāku respiratoro paasinājumu skaitu un pozitīvām izmaiņām FEV₁ rādītājā pēc bronhodilatatora lietošanas 25 mg brensokatiba grupā, salīdzinot ar placebo. Drošuma un farmakokinētikas dati pusaudžiem bija vispārīgi līdzīgi pieaugušajiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Brinsupri vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar NCFB (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Brensokatiba absolūtā iekšķīgā biopieejamība cilvēkiem nav pētīta. Brensokatibs ātri uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas. Tablešu T_{max} pacientiem ir aptuveni 1 stunda. Brensokatiba iekšķīgo uzsūkšanos neietekmē uztura lietošana. Vienlaicīga lietošana kopā ar augsta tauku satura maltīti aizkavēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai par 0,75 stundām, tomēr brensokatiba uzsūkšanās apjoms bija nemainīgs.

Izkliede

Pēc iekšķīgas lietošanas izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 126-138 l (CV: 22,4-23,3%) pieaugušajiem pacientiem un 71,3–83,6 l (CV: 19,9–26,3%) pusaudžiem ar NCFB. Brensokatiba piesaiste proteīniem cilvēka plazmā bija 82,2%–87,2%.

Biotransformācija

Brensokatibs metabolizējas primāri ar CYP3A starpniecību. 16,2% no brensokatiba kopējās radioaktivitātes tika konstatēta plazmā. Plazmā tika konstatēts tikai viens galvenais cirkulējošais metabolīts – tiocianāts. Tiocianāts ir endogēns savienojums, un atbilstoši klīniskajiem datiem brensokatiba terapijas laikā netika konstatēta ietekme uz tiocianāta koncentrācija plazmā un tā saglabāšanās normas robežās.

Mijiedarbība

In vitro pētījumi

CYP450 enzīmi

Brensokatibs ir CYP3A substrāts.

Brensokatibs neinhibē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6. *In vitro* pētījumi ir nepārliciecināši attiecībā uz brensokatiba spēju inducēt CYP2B6 un CYP3A4. Nevar izslēgt indukciju *in vivo*.

Transportvielu sistēmas

Brensokatibs P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts. Brensokatibs nav MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 un OCT2 substrāts.

Brensokatibs nav P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 un MATE2-K inhibitors.

Brensokatiba ietekme uz citām zālēm

In vitro dati un populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka brensokatibs visdrīzāk neinhibēs un nozīmīgi neinducēs CYP izoenzīmu vai zāļu transportvielu aktivitāti, lietojot klīniski nozīmīgas devas. Tomēr *in vitro* pētījumi bija nepārliciecināši attiecībā uz brensokatiba spēju inducēt CYP2B6 un CYP3A4, un nevar izslēgt indukciju *in vivo*.

Citu zāļu ietekme uz brensokatibu

Brensokatiba AUC un C_{max} palielinājās par 55% un 68%, lietojot kopā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, klaritromicīnu), un par 32% un 53%, lietojot kopā ar spēcīgu P-gp inhibitoru (piemēram, verapamilu), bet samazinājās par 33% un 15%, lietojot kopā ar spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, rifampicīnu). C_{max} un AUC bija nemainīgs, lietojot kopā ar spēcīgu protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, esomeprazolu). Mijiedarbības ietekme uz brensokatiba sistēmisko iedarbību nav klīniski nozīmīga.

Eliminācija

Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas iekšķīgas brensokatiba devas lietošanas 54,2% devas tika izvadīta ar urīnu un 28,3% – ar fecēm, lielāko daļu radioaktivitātes izvadot 72 stundu laikā. Neizmainīts brensokatibs urīnā un fecēs bija attiecīgi 22,8% un 2,41% no devas.

Terminālais eliminācijas pusperiods bija 32,6–39,6 stundas (CV: 26,6–33,0%) pieaugušajiem pacientiem un 26,9–27,8 stundas (CV: 26,8–37,3%) pusaudžiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Brensokatibs uzrāda lineāru un no laika neatkarīgu farmakokinētiku ar zemu līdz mērenu mainīgumu pētāmās personas ietvaros un starp pētāmajām personām devu diapazonā 5–120 mg pēc vienreizējas lietošanas un devu diapazonā 10–40 mg pēc lietošanas vienu reizi dienā. Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot apvienotos datus no 11 klīniskajiem pētījumiem veselām personām (n = 291) un pacientiem ar NCFB (n = 783), tika konstatēts, ka brensokatiba farmakokinētiku var pietiekami precīzi aprakstīt kā divu nodalījumu modeli ar pirmās kārtas iekšķīgo uzsūkšanos.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Starp brensokatiba iedarbību (AUC) un klīnisko efektivitāti (t.i., plaušu funkcijas samazināšanos, nosakot FEV₁) tika novērota iedarbības-atbildes reakcijas attiecība. Lietojot 25 mg, > 99% NCFB pacientu ASPEN pētījumā sasniedza AUC sliekšni, kas bija saistīts ar klīniski nozīmīgu FEV₁ uzlabojumu. Iedarbības-atbildes reakcijas attiecības periodonta slimības vai pneimonijas gadījumā netika konstatētas. Tika novērota attiecība starp brensokatiba iedarbību (AUC) un hiperkeratozi (vieglu vai vidēji smagu). Tomēr prognozētā vieglas vai vidēji smagas hiperkeratozes varbūtība bija zema, lietojot brensokatibu 25 mg devā (3,01% pieaugušajiem un 3,36% pusaudžiem).

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika atklāti pierādījumi par klīniski nozīmīgu vecuma (diapazons: no 12 līdz 85 gadiem), dzimuma, rases/tautības un ķermeņa masas (diapazons: no 32 līdz 155 kg) ietekmi uz brensokatiba farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, netika konstatēta klīniski nozīmīga no vecuma atkarīga atšķirība brensokatiba farmakokinētikā pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Brensokatibs nav pētīts bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) rādītājs no 5 līdz 12) brensokatiba klīrenss pēc vienreizējas devas bija līdzīgs tam, kādu novēroja veselām personām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 15 ml/min/1,73 m² un nav nepieciešama dialīze) brensokatiba klīrenss pēc vienreizējas devas bija līdzīgs tam, kādu novēroja veselām personām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskajos standartpētījumos

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols 4000 (MW 3350)
Talks
Melnais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE alumīnija folijas blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes.
Iepakojuma lielums: 28 tabletes (2 blistera plāksnītes, katrā 14 tabletes) kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1995/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): ilgtermiņa drošuma novērtēšana pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar Brinsupri reālās dzīves apstākļos.	2034. gada 4. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE – 28 TABLETES (2 BLISTERI AR 14 TABLETĒM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brinsupri 25 mg apvalkotās tabletes
brensocatibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg brensocatiba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1995/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Brinsupri

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 14 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brinsupri 25 mg tabletes
brensocatibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Insmmed Netherlands B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Brinsupri 25 mg apvalkotās tabletes *brensocatibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Brinsupri un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Brinsupri lietošanas
3. Kā lietot Brinsupri
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Brinsupri
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Brinsupri un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Brinsupri

Brinsupri satur aktīvo vielu brensokatibu, kas pieder zāļu klasei dipeptidilpeptidāzes 1 (DPP1) inhibitori.

Kādam nolūkam Brinsupri lieto

Brinsupri lieto, lai ārstētu pacientus no 12 gadu vecuma ar necistiskās fibrozes bronhektāzēm (NCFB), kuri piedzīvojuši vismaz divus slimības uzliesmojumus jeb simptomu pasliktināšanos (paasinājumus) pēdējo 12 mēnešu laikā. NCFB ir ilgtermiņa (hronisks) stāvoklis, kurā plaušu elpceļi ir bojāti, radot klepu ar krēpu veidošanos.

Kā Brinsupri darbojas

Brinsupri iedarbojas uz olbaltumvielu DPP1, kas ir iesaistīta procesā, kura izraisa iekaisumu plaušās. Bloķējot šī proteīna aktivitāti, zāles novērš slimības uzliesmojumus plaušās un var uzlabot dažus NCFB simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Brinsupri lietošanas

Nelietojiet Brinsupri šādos gadījumos: ja Jums ir alerģija pret brensokatibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Brinsupri lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums nesen ir veikta vakcinācija vai plānojat to saņemt.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, jo to drošums un ieguvumi bērniem šajā vecuma grupā nav zināmi.

Citas zāles un Brinsupri

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Brinsupri var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Brinsupri. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ir jālieto piemērota kontracepcija laikā, kad saņemat ārstēšanu ar Brinsupri.

Informācija par zāļu izdalīšanos cilvēka krūts pienā nav pietiekama. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Brinsupri lietošanu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ārstēšanas mātei. Ārsts to pārrunās ar Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Brinsupri ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Brinsupri satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Brinsupri

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir viena 25 mg tablete, ko lieto iekšķīgi norijot, vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis Brinsupri vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Brinsupri vairāk nekā noteikts, saņemiet steidzamu medicīnisko palīdzību, paņemot līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Brinsupri

Lietoiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā. Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Brinsupri

Nepārtrauciet lietot Brinsupri, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var skart līdz 1 cilvēkam no 10):

- deguna un rīkles infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- caureja un vemšana (gastroenterīts);
- galvassāpes;
- problēmas, kas skar smaganas, tostarp piesarkušas, pietūkušas un asiņojošas smaganas (smaganu bojājumi);
- smaganu un zobus aptverošo kaulu iekaisums un infekcija (periodonta slimība);
- nelielu ādas apgabalu sabiezēšana (hiperkeratoze);
- izsitumi;

- sausa āda;
- ādas iekaisums (dermatīts);
- mirušo šūnu lobīšanās no ādas ārējā slāņa (ādas eksfoliācija);
- matu izkrišana (alopēcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brinsupri

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tabletes ir bojātas vai ir pazīmes, kas liecina, ka iepakojums ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brinsupri satur

- Aktīvā viela ir brensokatibs. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg brensokatiba (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kalcijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija cietes glikolāts, hidratēts koloidālais silīcijs dioksīds un glicerīna dibehenāts. Vairāk informācijas skatīt 2. punktā “Brinsupri satur nātriju”.
Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E 171), makrogols 4000 (MW 3350), talks un melnais dzelzs oksīds (E 172).

Brinsupri ārējais izskats un iepakojums

Brinsupri 25 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas, pelēkas, aptuveni 9 mm diametra tabletes ar uzrakstu “25” vienā pusē un “BRE” otrā pusē.

Apvalkotās tabletes tiek piegādātas alumīnija folijas blistera plāksnītēs, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 28 apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.