

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brinsupri 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brensocatib (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Grijze, ronde tablet met een diameter van circa 9 mm met aan één kant de inscriptie '25' en aan de andere kant de inscriptie 'BRE'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brinsupri is geïndiceerd voor de behandeling van niet-cystische fibrose-bronchiëctasie (NCFB) bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met twee of meer exacerbaties in de voorafgaande 12 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 25 mg oraal met of zonder voedsel.

Gemiste dosis

Patiënten die een dosis missen, dienen de volgende dosis de volgende dag op hun gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten mogen de dosis niet verdubbelen als compensatie voor de gemiste dosis.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brinsupri bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel dient eenmaal daags met of zonder voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Schimmelinfecties

In klinische onderzoeken kwamen schimmelinfecties, vooral candida-gerelateerd, duidend op immunosuppressie (d.w.z. orale candidiasis, oesofageale candidiasis, orofaryngeale candidiasis, schimmelbronchitis) en geïsoleerde gevallen van *Aspergillus*-infecties, vaker voor bij brensocatib 25 mg (1,5%) dan bij placebo (1,1%).

Immuungecompromitteerde patiënten

De veiligheid van brensocatib is niet vastgesteld bij immuungecompromitteerde patiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van brensocatib bij patiënten met matige tot ernstige neutropenie (absolute neutrofielentelling [ANC] < 1.000/mm³).

Vaccinaties

Het gelijktijdige gebruik van brensocatib en levende verzwakte vaccins is niet beoordeeld. Het gebruik van levende verzwakte vaccins moet worden vermeden bij patiënten die brensocatib krijgen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitro-onderzoeken zijn niet eenduidig over het potentieel van brensocatib voor de inductie van CYP2B6 en CYP3A4 (zie rubriek 5.2). *In-vivo*-inductie kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten die worden gebruikt bij bronchiëctasie (bijv. inhalatiecorticosteroïden, macrolide-antibiotica of inhalatiebronchodilatoren zoals salmeterol of vilanterol) kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderd therapeutisch effect. Aanpassing van de gelijktijdige behandeling kan worden overwogen als de werkzaamheid afneemt.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van brensocatib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Brinsupri wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of brensocatib of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Beschikbare gegevens bij dieren duiden op uitscheiding van brensocatib in melk (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brensocatib moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek wijst niet op invloed op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brinsupri heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (9,2%), hyperkeratose (5,9%), dermatitis (4,2%), rash (4,1%), bovenste-luchtweginfecties (3,9%) en een droge huid (3,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van brensocatib werd beoordeeld bij de gepoolde veiligheidspopulatie uit twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken, ASPEN en WILLOW, die bestonden uit 1.326 volwassenen en 41 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met NCFB die tot 52 weken lang ten minste één dosis brensocatib kregen.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bovenste-luchtweginfectie Gastro-enteritis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gingiva-aandoening Periodontale ziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperkeratose* Rash Droge huid Dermatitis Huidexfoliatie Alopecia

* Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hyperkeratose

In de gepoolde veiligheidspopulatie werd vaker melding gemaakt van hyperkeratose (waaronder huidlaesie, keratosis pilaris, exfoliatieve uitslag en seborroïsche keratose) bij 25 mg brensocatib dan bij placebo (5,9% vs. 3,1%). De ernst van alle voorvallen was licht of matig.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met NCFB is gebaseerd op 41 proefpersonen die in het fase 3 ASPEN-onderzoek van 52 weken aan brensocatib waren blootgesteld (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel bij deze adolescenten was vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij doses tot maximaal 120 mg, toegediend als één enkele dosis, waren er geen aanwijzingen voor dosisgerelateerde toxiciteit.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis met brensocatib. Als er een overdosis optreedt, moet de patiënt indien nodig ondersteunend met bijpassende monitoring worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Brensocatib is een competitieve en reversibele remmer van dipeptidylpeptidase 1 (DPP1). DPP1 activeert pro-inflammatoire neutrofiele serineproteasen (NSP's) tijdens de rijping van neutrofielen in het beenmerg. Brensocatib vermindert de activiteit van NSP's die zijn betrokken bij de pathogenese van bronchiëctasie, waaronder neutrofiele elastase, cathepsine G en proteïnase 3.

Farmacodynamische effecten

Bij 5 keer de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis brensocatib was er geen effect op de QTc-verlenging.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van brensocatib werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter, multinational fase 3-onderzoek met parallelle groepen (ASPEN) met in totaal 1.721 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met NCFB (1.680 volwassenen en 41 adolescenten).

Alle patiënten werden gerandomiseerd naar één van twee doses brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) of placebo (n = 563), eenmaal daags toegediend gedurende 52 weken.

Alle in het onderzoek opgenomen volwassen patiënten hadden een geschiedenis van middels computertomografie van de borstkas bevestigde NCFB met ten minste 2 gedocumenteerde pulmonale exacerbaties voorafgaande aan de screening in de 12 maanden ervoor. Adolescente patiënten hadden ten minste één pulmonale exacerbatie in de voorafgaande 12 maanden. Een in aanmerking komende exacerbatie werd gedefinieerd als de noodzaak van een door een arts voorgeschreven kuur met systemische antibiotica voor tekenen en symptomen van een luchtweginfectie.

Demografie en baseline-kenmerken van ASPEN zijn te vinden in tabel 2.

Tabel 2: Demografie en baseline-kenmerken van patiënten in ASPEN

	ASPEN (N = 1.721)
Leeftijd (jaren), gemiddeld (SD)	60 (16)
Vrouw n (%)	1.107 (64)
Blank n (%)	1.266 (74)
Zwart of Afro-Amerikaans n (%)	10 (1)
Aziatisch n (%)	191 (11)
Latijns-Amerikaans of latino n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx in voorafgaande 12 maanden n (%)	502 (29)
Voormalig roker n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ post-bronchodilator, gemiddeld (SD)	74 (23)
Sputum positief op <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Chronische macrolide therapie n (%)	329 (19)

N = aantal patiënten in de *intent-to-treat* analyseset; n = aantal patiënten; PEx = pulmonale exacerbaties; pp = *percent predicted* (voorspeld percentage); FEV₁ = *forced expiratory volume* (geforceerd expiratoir volume) in 1 seconde; SD = standaarddeviatie

Exacerbaties

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in ASPEN was het aantal pulmonale exacerbaties (PEx) op jaarbasis gedurende de behandelingsperiode van 52 weken.

Pulmonale exacerbaties waren gedefinieerd als de verslechtering van 3 of meer van de belangrijkste symptomen over een periode van 48 uur met een toename van hoesten, sputumvolume, sputumpurulentie of toenemende kortademigheid of afnemende inspanningstolerantie en vermoeidheid en/of malaise en haemoptysis, wat resulteerde in het besluit van een zorgverlener om systemische antibiotica voor te schrijven. Pulmonale exacerbaties werden als ernstig beschouwd als er een behandeling met intraveneuze antibiotica vereist was en/of als ze resulteerden in een ziekenhuisopname.

In ASPEN liet de behandeling met 25 mg brensocatib bij patiënten met NCFB, vergeleken met placebo, significante verminderingen van de pulmonale exacerbaties op jaarbasis zien. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in tabel 3.

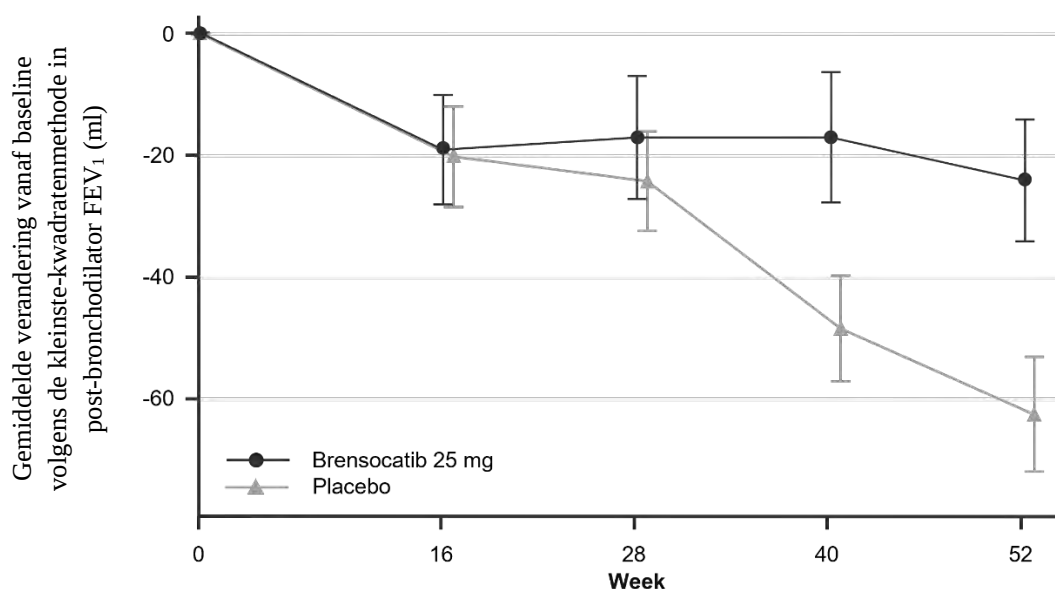
Tabel 3: Eindpunten voor exacerbaties gedurende 52 weken in ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
PEx op jaarbasis	1,04	1,29	Rateratio (95%-BI): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediane tijd tot eerste PEx (weken)	50,71	36,71	Hazardratio (95%-BI): 0,83 (0,70; 0,97)
Aandeel patiënten die exacerbatievrij waren in week 52 (%)	48,5	40,3	Oddsratio (95%-BI): 1,40 (1,10; 1,79)

Longfunctie

Als secundair eindpunt werd de verandering ten opzichte van de baseline in post-bronchodilator FEV₁ beoordeeld. Een dosis van 25 mg brensocatib verminderde de FEV₁-afname significant vergeleken met placebo in week 52 (verschil in kleinste-kwadraten gemiddelde 38; 95%-BI: 11; 65) (afbeelding 1).

Afbeelding 1: Gemiddelde verandering vanaf baseline volgens de kleinste-kwadratenmethode in post-bronchodilator FEV₁ (ml) in de loop van de tijd



Pediatrische patiënten (adolescenten)

In het 52 weken durende hoofdonderzoek werden 41 adolescenten (12 tot < 18 jaar) gerandomiseerd naar brensocatib 25 mg eenmaal daags, brensocatib 10 mg eenmaal daags of placebo. De subgroep van adolescenten was klein en het onderzoek was niet opgezet voor werkzaamheid bij adolescenten; de betrouwbaarheidsintervallen waren breed en de resultaten zijn niet eenduidig. Er werden trends waargenomen in de richting van minder pulmonale exacerbaties en positieve veranderingen in post-bronchodilator FEV₁ bij 25 mg brensocatib versus placebo. De veiligheids- en farmacokinetische gegevens bij adolescenten kwamen over het algemeen overeen met die van volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Brinsupri in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met NCFB (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van brensocatib is niet onderzocht bij mensen. Brensocatib wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. De $T_{\max}$ voor tabletten bij patiënten is ongeveer 1 uur. De orale absorptie van brensocatib wordt niet beïnvloed door het innemen van voedsel. Gelijktijdige toediening bij een vetrijke maaltijd vertraagde de tijd tot het bereiken van de piekconcentratie met 0,75 uur, maar de mate van absorptie van brensocatib bleef gelijk.

Distributie

Het distributievolume bij *steady state* na orale toediening was 126-138 l (CV: 22,4-23,3%) bij volwassen patiënten en 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3%) bij adolescenten met NCFB. De eiwitbinding van brensocatib aan humaan plasma was 82,2%-87,2%.

Biotransformatie

Brensocatib wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Brensocatib nam 16,2% van de totale radioactiviteit in plasma voor zijn rekening. Er werd slechts één belangrijke circulerende metaboliet, thiocynaat, in plasma gedetecteerd. Thiocynaat is een endogene verbinding en uit klinische gegevens is gebleken dat thiocynaatconcentraties in plasma niet werden beïnvloed en in het normale bereik bleven bij behandeling met brensocatib.

Interacties

In-vitro-onderzoeken

CYP450-enzymen

Brensocatib is een substraat van CYP3A.

Brensocatib remt CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6 niet. *In-vitro*-onderzoeken zijn niet eenduidig over het potentieel van brensocatib voor de inductie van CYP2B6 en CYP3A4. *In-vivo*-inductie kan niet worden uitgesloten.

Transporteiwitsystemen

Brensocatib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

Brensocatib is geen substraat van MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en OCT2.

Brensocatib is geen remmer van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 en MATE2-K.

Effect van brensocatib op andere geneesmiddelen

In-vitro-gegevens en farmacokinetische populatieanalyses duiden erop dat het onwaarschijnlijk is dat brensocatib bij klinisch relevante doseringsniveaus de activiteit van CYP-isozymen of geneesmiddeltransporteiwitten remt of significant induceert. *In-vitro*-onderzoeken zijn echter niet eenduidig over het potentieel van brensocatib voor de inductie van CYP2B6 en CYP3A4 en *in-vivo*-inductie kan niet worden uitgesloten.

Effect van andere geneesmiddelen op brensocatib

De AUC en $C_{\max}$ van brensocatib stegen met 55% en 68% bij een sterke CYP3A-remmer (bijv. claritromycine) en met 32% en 53% bij een sterke P-gp-remmer (bijv. verapamil), maar namen af met 33% en 15% bij een sterke CYP3A-inductor (bijv. rifampicine). De $C_{\max}$ en AUC bleven onveranderd met een sterke protonpompremmer (bijv. esomeprazol). Het interactie-effect op de systemische blootstelling aan brensocatib is niet klinisch betekenisvol.

Eliminatie

Na één enkele orale dosis radioactief gemerkt brensocatib werd 54,2% van de dosis uitgescheiden in de urine en 28,3% in de ontlasting, waarbij de meeste radioactiviteit binnen 72 uur werd uitgescheiden. Het onveranderde brensocatib in de urine en ontlasting bedroeg respectievelijk 22,8% en 2,41% van de dosis.

De terminale halfwaardetijd bedroeg 32,6-39,6 uur (CV: 26,6-33,0%) bij volwassen patiënten en 26,9-27,8 uur (CV: 26,8-37,3%) bij adolescente patiënten.

Lineariteit/non-lineariteit

Brensocatib vertoont een lineaire en tijdsafhankelijke farmacokinetiek met een geringe tot matige intra- en intervariabiliteit tussen proefpersonen over een dosisbereik van 5-120 mg na één enkele toediening en een dosisbereik van 10-40 mg na een eenmaal daagse toediening. Uit een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van gepoolde gegevens uit 11 klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen (n = 291) en patiënten met NCFB (n = 783) bleek dat de farmacokinetiek van brensocatib adequaat kan worden beschreven door een tweecompartimentenmodel met eerste orde orale absorptie.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Blootstelling-responsrelaties werden waargenomen tussen blootstelling aan brensocatib (AUC) en klinische werkzaamheid (d.w.z. afname van de longfunctie gemeten als FEV₁). Bij 25 mg behaalde > 99% van de patiënten met NCFB in het ASPEN-onderzoek een AUC-drempel die werd geassocieerd met een klinisch betekenisvolle verbetering van FEV₁. Er werden geen blootstelling-responsrelaties gevonden voor het optreden van periodontale ziekte of pneumonie. Er werd een relatie waargenomen tussen blootstelling aan brensocatib (AUC) en hyperkeratose (licht en matig). De voorspelde waarschijnlijkheid van lichte of matige hyperkeratose bij 25 mg brensocatib was echter laag (3,01% bij volwassenen en 3,36% bij adolescenten).

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische populatieanalyse liet geen bewijs zien van een klinisch significant effect van leeftijd (bereik: 12 tot 85 jaar), geslacht, ras/ethniciteit of lichaamsgewicht (bereik: 32 tot 155 kg) op de farmacokinetiek van brensocatib.

Pediatrische patiënten

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse was er geen klinisch significant leeftijdsgerelateerd verschil in de farmacokinetiek van brensocatib tussen volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar. Brensocatib is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores 5 tot 12) was de klaring van brensocatib na één enkele dosis vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 15 ml/min/1,73 m² en geen dialyse vereist) was de klaring van brensocatib na één enkele dosis vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Algemene toxiciteit

In een 6 maanden durend onderzoek met ratten werden microscopische veranderingen in de nieren (basofiele tubuli in de buitenste medulla) en de longen (perivasculaire neutrofiele infiltratie en accumulatie van gevacuoliseerde macrofagen overeenkomend met fosfolipiden) waargenomen bij 50 mg/kg/dag. Het niveau zonder waargenomen schadelijk effecten (*no-observed-adverse-effect-level*) werd beschouwd als 9 mg/kg/dag (AUC 20 keer de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen (*maximum recommended human dose*, [MRHD])).

In een 9 maanden durend onderzoek met honden werden bij geen enkele dosis nadelige bevindingen waargenomen (AUC 5 keer de MRHD). In een voorafgaand, 6 maanden durend onderzoek met honden leidde de toediening van 50 mg/kg/dag brensocatib tot periodontale ziekte, wat resulteerde in een voortijdige beëindiging van de groep. Bij ≥ 8 mg/kg/dag werden dosisafhankelijke microscopische bevindingen opgemerkt in de testis (degeneratie en atrofie van de zaadbuisjes), in de epididymis (verlaagd aantal spermatozoiden en cellulair afval) en in de longen (accumulaties van gevacuoliseerde macrofagen overeenkomend met fosfolipiden). Bij 50 mg/kg/dag werden bijkomende microscopische bevindingen opgemerkt in de nieren (tubulaire regeneratie) en in de lymfoïde weefsels (axillaire, mandibulaire en mesenterische lymfklieren, darm-geassocieerd lymfoïd weefsel en milt), zoals aangegeven door de accumulaties van gevacuoliseerde macrofagen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en de ontwikkeling van een embryo of foetus bij ratten werden, na een behandeling met brensocatib vanaf 2 weken voorafgaand aan het paren, tijdens het paren en tot en met het einde van de belangrijke embryonale organogenese van de dracht, herstelbare kleine misvormingen van een gebogen schouderblad en golvende ribben opgemerkt bij plasmablootstelling (AUC) van 128 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Er was een verhoogde incidentie van skeletvariaties (onjuiste stand van bekkengordel en onderontwikkelde boventallige volledige en/of korte ribben in zowel de cervicale als de thoracolumbale regio) en verschillen in ossificatie bij een AUC ≥ 42 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD. De geen-effectdosis voor ontwikkelingstoxiciteit lag bij een AUC van 3 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD. In een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek bij konijnen leidde behandeling met brensocatib tijdens de implantatie en de belangrijkste organogenese tot inductie van toxiciteit bij de moeder (vermindering van toename in lichaamsgewicht en voedselconsumptie) bij een AUC ≥ 5 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Er waren geen nadelige ontwikkelingseffecten bij een AUC van 20 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD.

In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek met ratten die vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 20 van de lactatie werden behandeld, werden bij geen enkele dosis nadelige bevindingen waargenomen (tot AUC 17 keer de blootstelling bij de mens bij de MRHD). Brensocatib werd gevonden in pups, wat erop duidt dat mannelijke en vrouwelijke pups waarschijnlijk via moedermelk tijdens de lactatie waren blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumzetmeelglycolaat
Colloïdaal gehydrateerd silica
Glyceroldibehenaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 4000 (MW 3350)
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterkaart van PVC/PCTFE aluminiumfolie met 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootte van 28 tabletten (2 blisterkaarten met elk 14 tabletten) in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1995/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Evaluatie van de veiligheid op lange termijn bij patiënten die in de praktijk met Brinsupri worden behandeld.	KW4 2034

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – 28 TABLETTEN (2 BLISTERVERPAKKINGEN VAN 14 TABLETTEN)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Brinsupri 25 mg filmomhulde tabletten
brensocatib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brensocatib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1995/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brinsupri

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 14 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brinsupri 25 mg tabletten
brensocatib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Insméd Netherlands B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brinsupri 25 mg filmomhulde tabletten brensocatib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brinsupri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brinsupri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Brinsupri?

Brinsupri bevat de werkzame stof brensocatib. Deze hoort bij een groep geneesmiddelen die dipeptidylpeptidase 1 (DPP1)-remmers worden genoemd.

Waarvoor wordt Brinsupri gebruikt?

Brinsupri wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met niet-cystische fibrose-bronchiëctasie (NCFB). En waar bij deze patiënten de klachten 2 keer of vaker erger zijn geworden of terug zijn gekomen in de voorgaande 12 maanden (exacerbaties). NCFB is een langdurige (chronische) ziekte waarbij de luchtwegen van de longen zijn beschadigd. Dit zorgt voor hoesten en de aanmaak van slijm.

Hoe werkt Brinsupri?

Brinsupri richt zich op een eiwit met de naam DPP1. Dit eiwit is betrokken bij het proces dat ontstekingen in de longen veroorzaakt. Door de activiteit van dit eiwit te blokkeren, voorkomt dit geneesmiddel dat de klachten in de longen erger worden of terugkomen en kunnen enkele klachten van NCFB verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag Brinsupri niet innemen als u allergisch bent voor brensocatib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Brinsupri inneemt als u kortgeleden een vaccinatie (inenting) heeft gehad of van plan bent deze te krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel zijn niet bekend bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Brinsupri nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Brinsupri schadelijk is voor uw ongeboren baby. Als u zwanger bent, mag u Brinsupri niet gebruiken. Als u zwanger wordt, moet u tijdens behandeling met Brinsupri goedwerkende middelen gebruiken die zorgen dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie). Er is niet genoeg informatie om te zeggen of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Er moet worden beslist of er gestopt moet worden met borstvoeding geven of het gebruiken van Brinsupri. Dit hangt af van het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder. Uw arts zal dit met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Brinsupri invloed heeft op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

Brinsupri bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 1 tablet van 25 mg die u 1 keer per dag inneemt. Neem dit geneesmiddel in via de mond met of zonder eten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u meer Brinsupri ingenomen dan zou moeten? Roep dan dringend medische hulp in en neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem uw volgende dosis de volgende dag in op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U mag niet stoppen met het innemen van Brinsupri zonder dit met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfectie (bovenste-luchtweginfectie)
- diarree en overgeven (gastro-enteritis)
- hoofdpijn
- problemen met het tandvlees, waaronder rood, gezwollen en bloedend tandvlees (gingiva-aandoening)
- ontsteking en infectie van het tandvlees en het bot om de tanden (periodontale ziekte)
- kleine gebieden met huidverdikking (hyperkeratose)
- huiduitslag
- droge huid
- ontsteking van de huid (dermatitis)
- het afstoten van dode cellen van de buitenste huidlaag (huidexfoliatie)
- haarverlies (alopecia)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de tabletten beschadigd zijn of als er tekenen zijn dat er met de verpakking van het geneesmiddel is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is brensocatib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brensocatib (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaatdihydraat, natriumzetmeelglycolaat, colloïdaal gehydrateerd silica en glyceroldibehenaat. Zie rubriek 2, 'Brinsupri bevat natrium', voor meer informatie.
Filmomhulling: polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E 171), macrogol 4000 (MW 3350), talk en zwart ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Brinsupri eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Brinsupri 25 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn ronde, grijze tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm, met '25' op de ene kant en 'BRE' op de andere kant.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in blisterkaarten met aluminiumfolie die 14 filmomhulde tabletten bevatten. Elke verpakking bevat 28 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.