

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

Brinsupri 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brensokatybu (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Szara, okrągła tabletka o średnicy około 9 mm, z wytłoczonym napisem „25” z jednej strony i „BRE” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brinsupri jest wskazany w leczeniu rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydą (ang. non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły dwa lub więcej zaostrzeń.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg doustnie raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominęli dawkę, powinni przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Pacjenci nie powinni przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brinsupri u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Produkt leczniczy należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia grzybicze

W badaniach klinicznych zakażenia grzybicze, głównie wywołane przez *Candida*, wskazujące na immunosupresję (tzn. kandydoza jamy ustnej, kandydoza przełyku, kandydoza jamy ustnej i gardła, grzybicze zapalenie oskrzeli), i pojedyncze przypadki zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*, występowały częściej w przypadku stosowania brensokatybu w dawce 25 mg (1,5%) w porównaniu z placebo (1,1%).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Nie określono bezpieczeństwa stosowania brensokatybu u pacjentów z obniżoną odpornością. Należy zachować ostrożność podczas stosowania brensokatybu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej neutropenią (bezwzględna liczba neutrofili [ang. absolute neutrophil count, ANC] < 1 000/mm³).

Szczepienia

Nie oceniano jednoczesnego stosowania brensokatybu i żywych atenuowanych szczepionek. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów otrzymujących brensokatyb.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* nie dały jednoznacznych wyników dotyczących możliwości indukcji CYP2B6 i CYP3A4 przez brensokatyb (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć indukcji *in vivo*. Jednoczesne stosowanie z substratami CYP3A4 stosowanymi w leczeniu rozstrzeni oskrzeli (np. kortykosteroidy wziewne, antybiotyki makrolidowe lub wziewne leki rozszerzające oskrzela, takie jak salmeterol lub wilanterol) może powodować zmniejszenie stężenia w osoczu i osłabienie działania terapeutycznego. W przypadku zmniejszenia skuteczności można rozważyć dostosowanie jednocześnie stosowanego leczenia.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania brensokatybu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Brinsupri nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brensokatyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane dotyczące zwierząt wskazują na przenikanie brensokatybu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie brensokatybem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brinsupri nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (9,2%), rogowacenie nadmierne (5,9%), zapalenie skóry (4,2%), wysypka (4,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,9%) i suchość skóry (3,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania brensokatybu oceniono na podstawie zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa z dwóch badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, ASPEN i WILLOW, w których wzięło udział 1 326 dorosłych oraz 41 pacjentów z grupy młodzieży w wieku 12 lat i starszych z NCFB, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brensokatybu w okresie maksymalnie 52 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Choroba dziąseł Choroba przyzębia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rogowacenie nadmierne* Wysypka Sucha skóra Zapalenie skóry Łuszczenie się skóry Łysienie

* Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperkeratoza

W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa częściej zgłaszano rogowacenie nadmierne (w tym zmiany skórne, rogowacenie mieszkowe, złuszczącą wysypkę i brodawkę łojotokową) w przypadku stosowania brensokatybu w dawce 25 mg niż w przypadku stosowania placebo (5,9% wobec 3,1%). Wszystkie zdarzenia miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z NCFB opiera się na 41 pacjentach, którzy otrzymywali brensokatyb w 52-tygodniowym badaniu ASPEN fazy 3 (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa u tej młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki do 120 mg, podawane jednorazowo, nie wykazały toksyczności związanej z dawką.

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania brensokatybu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające, a w razie potrzeby zapewnić odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: **jeszcze nieprzydzielona**, kod ATC: **jeszcze nieprzydzielony**

Mechanizm działania

Brensokatyb jest konkurencyjnym i odwracalnym inhibitorem dipeptydylopeptydazy 1 (ang. dipeptidyl peptidase 1, DPP1). DPP1 aktywuje prozapalne proteazy serynowe neutrofilów (ang. neutrophil serine proteases, NSP) podczas dojrzewania neutrofilów w szpiku kostnym. Brensokatyb zmniejsza aktywność proteaz NSP mających udział w patogenezie rozstrzeni oskrzeli, w tym elastazy neutrofilowej, katepsyny G i proteinazy 3.

Działanie farmakodynamiczne

Przy dawce 5 razy większej od maksymalnej zalecanej dawki dobowej brensokatybu nie zaobserwowano wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność brensokatybu oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w grupach równoległych, wieloośrodkowym, wielonarodowym badaniu fazy 3 (ASPEN), w którym wzięło udział łącznie 1 721 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z NCFB (1 680 dorosłych i 41 pacjentów z grupy młodzieży).

Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do jednej z dwóch dawek brensokatybu (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) lub placebo (n = 563), podawanych raz na dobę przez 52 tygodnie.

Wszyscy włączeni do badania dorośli pacjenci mieli NCFB potwierdzone tomografią komputerową klatki piersiowej oraz co najmniej 2 udokumentowane zaostżenia płucne przed badaniem przesiewowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjenci z grupy młodzieży mieli co najmniej jedno zaostżenie objawów płucnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Kwalifikujące się zaostżenie zdefiniowano jako konieczność stosowania przepisanej przez lekarza antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia dróg oddechowych.

Dane demograficzne i charakterystykę początkową pacjentów w badaniu ASPEN przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Dane demograficzne i charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Wiek (lata), średnia (SD)	60 (16)
Kobiety n (%)	1 107 (64)
Rasa biała n (%)	1 266 (74)
Rasa czarna lub afroamerykańska n (%)	10 (1)
Pochodzenie azjatyckie n (%)	191 (11)
Pochodzenie iberyjskie lub latynoamerykańskie n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx w ciągu ostatnich 12 miesięcy n (%)	502 (29)
Byli palacze n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	74 (23)
Wynik dodatni badania na obecność <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie n (%)	607 (35)
Przewlekłe leczenie makrolidami n (%)	329 (19)

N = liczba pacjentów w populacji objętej analizą zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat); n = liczba pacjentów; PEx = zaostżenia płucne; pp = procent wartości należnej; FEV₁ = natężona objętość wydechu w ciągu pierwszej sekundy; SD = odchylenie standardowe

Zaostżenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ASPEN był roczny wskaźnik występowania zaostżeń płucnych (PEx) w ciągu 52 tygodni leczenia.

Zaostżenia płucne zdefiniowano jako pogorszenie w zakresie 3 lub więcej głównych objawów w ciągu 48 godzin, wraz z nasileniem kaszlu, zwiększeniem ilości płwociny, ropną płwociną lub nasileniem duszności lub zmniejszeniem tolerancji wysiłku fizycznego i zmęczeniem i (lub) złym samopoczuciem oraz krwiopluciem, co skutkowało decyzją lekarza o przepisaniu antybiotyków

ogólnoustrojowych. Zaostrzenia płucne uznawano za ciężkie, jeśli wymagały leczenia dożylnymi antybiotykami i (lub) prowadziły do hospitalizacji.

W badaniu ASPEN leczenie brensokatybem w dawce 25 mg u pacjentów z NCFB wykazało znaczne zmniejszenie rocznego wskaźnika występowania zaostrzeń płucnych w porównaniu z placebo. Kluczowe wyniki podsumowano w tabeli 3.

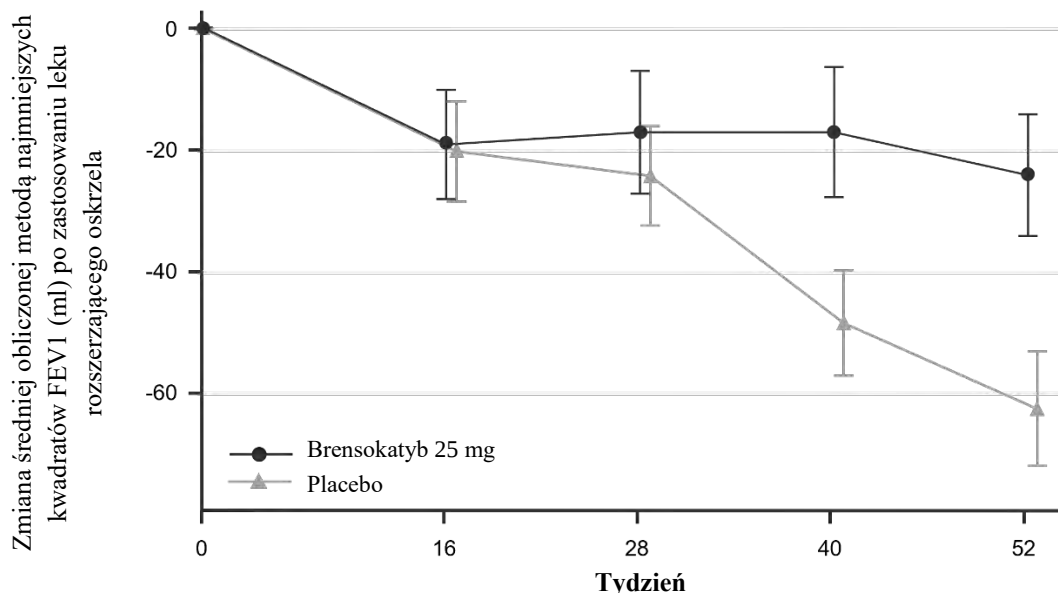
Tabela 3: Punkty końcowe dotyczące zaostrzeń w ciągu 52 tygodni w badaniu ASPEN

	Brensokatyb 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Roczny wskaźnik występowania PEx	1,04	1,29	Współczynnik częstości (95% CI): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediana czasu do pierwszego PEx (tygodnie)	50,71	36,71	Współczynnik ryzyka (95% CI): 0,83 (0,70; 0,97)
Odsetek pacjentów bez zaostrzeń w 52. tygodniu (%)	48,5	40,3	Iloraz szans (95% CI): 1,40 (1,10; 1,79)

Czynność płuc

Zmianę wartości FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela od punktu początkowego oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Dawka 25 mg brensokatybu znacznie zmniejszyła spadek FEV₁ w porównaniu z placebo w 52. tygodniu (różnica średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów 38; 95% CI: 11, 65) (rycina 1).

Rycina 1: Zmiana średniej LS (SE) FEV₁ (ml) po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela od punktu początkowego w czasie



Dzieci i młodzież

W kluczowym 52-tygodniowym badaniu 41 pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) przydzielono losowo do grup otrzymujących brensokatyb w dawce 25 mg raz na dobę, brensokatyb w dawce 10 mg raz na dobę lub placebo. Podgrupa młodzieży była niewielka, a badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić skuteczność leku u młodzieży; przedziały ufności były szerokie, a wyniki niejednoznaczne. W przypadku stosowania brensokatybu w dawce 25 mg zaobserwowano w porównaniu z placebo tendencję do zmniejszenia liczby zaostrzeń płucnych i

pozytywnych zmian wartości FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela. Dane dotyczące bezpieczeństwa i farmakokinetyki u młodzieży były zasadniczo zgodne z danymi dotyczącymi dorosłych (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Brinsupri w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NCFB (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie badano bezwzględnej biodostępności brensokatybu po podaniu doustnym u ludzi. Brensokatyb wchłania się szybko po podaniu doustnym. T_{max} dla tabletek wynosi około 1 godziny u pacjentów. Na wchłanianie brensokatybu po przyjęciu doustnym nie ma wpływu spożycie pokarmów. Jednoczesne podanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu opóźniało osiągnięcie maksymalnego stężenia o 0,75 godziny, jednak stopień wchłaniania brensokatybu pozostał taki sam.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 126-138 l (CV: 22,4-23,3%) u pacjentów dorosłych i 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3%) u młodzieży z NCFB. Stopień wiązania brensokatybu z białkami ludzkiego osocza wynosił 82,2%-87,2%.

Metabolizm

Brensokatyb jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Brensokatyb stanowił 16,2% całkowitej radioaktywności w osoczu. W osoczu wykryto tylko jeden główny krążący metabolit, tiocyjanian. Tiocyjanian jest związkiem endogennym, a dane kliniczne wykazały, że stężenie tiocyjanianu w osoczu nie uległo zmianie i pozostało w normie podczas leczenia brensokatybem.

Interakcje

Badania in vitro

Enzymy CYP450

Brensokatyb jest substratem CYP3A.

Brensokatyb nie hamuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Badania *in vitro* nie dały jednoznacznych wyników dotyczących możliwości indukcji CYP2B6 i CYP3A4 przez brensokatyb. Nie można wykluczyć indukcji *in vivo*.

Systemy transporterów

Brensokatyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP). Brensokatyb nie jest substratem MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i OCT2.

Brensokatyb nie jest inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Wpływ brensokatybu na inne produkty lecznicze

Dane *in vitro* oraz analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby brensokatyb hamował lub znacząco indukował aktywność izoenzymów CYP lub transporterów leków w dawkach istotnych klinicznie. Jednak badania *in vitro* nie dały jednoznacznych wyników dotyczących możliwości indukcji CYP2B6 i CYP3A4 przez brensokatyb, a indukcji *in vivo* nie można wykluczyć.

Wpływ innych produktów leczniczych na brensokatyb

Wartości AUC i $C_{\max}$ brensokatybu zwiększyły się o 55% i 68% w przypadku silnego inhibitora CYP3A (np. klarytromycyny) oraz o 32% i 53% w przypadku silnego inhibitora P-gp (np. werapamilu), ale zmniejszyły się o 33% i 15% w przypadku silnego induktora CYP3A (np. ryfampicyny). Wartości $C_{\max}$ i AUC pozostawały niezmienione w przypadku stosowania silnego inhibitora pompy protonowej (np. esomeprazolu). Wpływ interakcji na ogólnoustrojową ekspozycję na brensokatyb nie ma znaczenia klinicznego.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej brensokatybu znakowanego radioaktywnie 54,2% dawki było wydalane z moczem, a 28,3% z kałem, przy czym większość radioaktywności była wydalana w ciągu 72 godzin. Brensokatyb w postaci niezmienionej w moczu i kale stanowił odpowiednio 22,8% i 2,41% dawki.

Końcowy okres półtrwania wynosił 32,6-39,6 godziny (CV: 26,6-33,0%) u pacjentów dorosłych i 26,9-27,8 godziny (CV: 26,8-37,3%) u pacjentów z grupy młodzieży.

Liniowość lub nielineowość

Brensokatyb wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetkę z małą do umiarkowanej zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą w zakresie dawek 5-120 mg po podaniu jednorazowym oraz w zakresie dawek 10-40 mg po podaniu raz na dobę. Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na podstawie zbiorczych danych z 11 badań klinicznych z udziałem zdrowych osób ($n = 291$) i pacjentów z NCFB ($n = 783$) wykazała, że farmakokinetkę brensokatybu można odpowiednio opisać za pomocą modelu 2-kompartamentowego z wchłanianiem pierwszego rzędu po podaniu doustnym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zależność między ekspozycją a odpowiedzią zaobserwowano między ekspozycją na brensokatyb (AUC) a skutecznością kliniczną (tzn. spadek czynności płuc mierzony jako FEV₁). Przy dawce 25 mg > 99% pacjentów z NCFB w badaniu ASPEN osiągnęło próg AUC związany z klinicznie istotną poprawą FEV₁. Nie stwierdzono zależności między ekspozycją a odpowiedzią dla występowania choroby przyzębia lub zapalenia płuc. Zaobserwowano zależność między ekspozycją na brensokatyb (AUC) a hiperkeratozą (łagodną i umiarkowaną). Jednak przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej hiperkeratozy było małe przy dawce 25 mg brensokatybu (3,01% u dorosłych i 3,36% u młodzieży).

Szczegółne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku (zakres: 12 do 85 lat), płci, rasy/pochodzenia etnicznego lub masy ciała (zakres: 32 do 155 kg) na farmakokinetkę brensokatybu.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic związanych z wiekiem w farmakokinyce brensokatybu między dorosłymi a młodzieżą w wieku od 12 do 17 lat. Brensokatybu nie badano u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w klasyfikacji Childa-Pugha od 5 do 12) klirens brensokatybu po podaniu pojedynczej dawki był porównywalny z klirensem u zdrowych osób. Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min/1,73 m² i bez konieczności dializy) klirens brensokatybu po podaniu pojedynczej dawki był porównywalny z klirensem u zdrowych osób. Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Ogólna toksyczność

W 6-miesięcznym badaniu na szczurach po dawce 50 mg/kg/dobę zaobserwowano mikroskopowe zmiany w nerkach (nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych w zewnętrznej części rdzenia) i płucach (okołonaczyniowe nacieki z neutrofilami i nagromadzenie makrofagów z wakuolami zgodnych z obecnością fosfolipidów). Za dawkę, po której nie obserwuje się działań niepożądanych uznano 9 mg/kg/dobę (AUC 20 razy większa niż maksymalna zalecana dawka u ludzi [ang. maximum recommended human dose, MRHD]).

W 9-miesięcznym badaniu na psach nie zaobserwowano żadnych niepożądanych działań po żadnej dawce (AUC 5 razy większe niż MRHD). W poprzedzającym 6-miesięcznym badaniu na psach podawanie brensokatybu w dawce 50 mg/kg/dobę spowodowało chorobę przyzębia, co doprowadziło do przedwczesnego zakończenia badania w tej grupie. Przy dawce ≥ 8 mg/kg/dobę zaobserwowano zależne od dawki zmiany mikroskopowe w jądrach (zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych), w najądrzach (zmniejszenie liczby plemników i resztek komórkowych) oraz w płucach (nagromadzenie makrofagów z wakuolami zgodnych z obecnością fosfolipidów). Przy dawce 50 mg/kg/dobę odnotowano dodatkowe zmiany mikroskopowe w nerkach (regeneracja kanalików) oraz w tkankach limfoidalnych (węzły chłonne pachowe, żuchwowe i krezkowe, tkanka limfoidalna związana z jelitami oraz śledziona), wskazujące na nagromadzenie makrofagów z wakuolami.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

W badaniu dotyczącym płodności szczurów oraz rozwoju zarodków i płodów po leczeniu brensokatybem trwającym od 2 tygodni przed kryciem, w trakcie krycia i do końca głównego okresu organogenezy zarodka wykryto niewielkie, możliwe do wyleczenia wady rozwojowe w postaci wygiętej łopatki i falistych żeber przy ekspozycji w osoczu (AUC) 128 razy większej niż ekspozycja u ludzi przy MRHD. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (nieprawidłowe ułożenie obręczy biodrowej i szczątkowe dodatkowe pełne i (lub) krótkie żebra zarówno w odcinku szyjnym, jak i piersiowo-lędźwiowym) oraz różnice w kostnieniu przy AUC ≥ 42 razy większym niż ekspozycja u ludzi przy MRHD. Dawkę niepowodującą toksycznego wpływu na rozwój obserwowano przy AUC 3 razy większym niż ekspozycja u ludzi przy MRHD. W badaniu rozwoju zarodka i płodu u królików podawanie brensokatybu podczas zagnieżdżenia i głównej organogenezy wywołało toksyczność dla matki (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu) przy AUC ≥ 5 razy większym niż ekspozycja u ludzi przy MRHD. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój przy AUC 20 razy większym niż ekspozycja u ludzi przy MRHD.

W badaniu rozwoju przed- i poporodowego u szczurów leczonych od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji nie zaobserwowano żadnych niepożądanych działań po żadnej dawce (do AUC 17 razy większego niż ekspozycja u ludzi przy MRHD). Brensokatyby wykryto u młodych osobników, co sugeruje, że zarówno młode samce, jak i samice były prawdopodobnie narażone na niego poprzez mleko matki w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa
Krzemionka koloidalna uwodniona
Glicerolu dibehenian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000 (MW 3350)
Talk
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii aluminiowej PCV/PCTFE zawierający 14 tabletek powlekanych.
Wielkość opakowania: 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek) w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1995/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Brinsupri u pacjentów w warunkach rzeczywistych.	IV kw. 2034

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 28 TABLETEK (2 BLISTRY PO 14 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO**

Brinsupri 25 mg tabletki powlekane
brensokatyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brensokatybu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1995/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Brinsupri

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY 14 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

Brinsupri 25 mg tabletki
brensokatyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Insmed Netherlands B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Brinsupri 25 mg tabletki powlekane brensokatyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Brinsupri i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Brinsupri
3. Jak przyjmować lek Brinsupri
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Brinsupri
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Brinsupri i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Brinsupri

Lek Brinsupri zawiera substancję czynną brensokatyb, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 1 (DPP1).

W jakim celu stosuje się lek Brinsupri

Brinsupri jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanymi z mukowiscydozą (ang. non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB), u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły dwa lub więcej zaostrzeń lub nasilenie objawów. NCFB to długotrwała (przewlekła) choroba, w której dochodzi do uszkodzenia dróg oddechowych płuc, powodując kaszel z wydzielaniem śluzu.

Jak działa lek Brinsupri

Lek Brinsupri jest ukierunkowany na białko o nazwie DPP1, które bierze udział w procesie powodującym stan zapalny płuc. Poprzez blokowanie aktywności tego białka lek zapobiega zaostrzeniom w płucach i może łagodzić niektóre objawy NCFB.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Brinsupri

Nie przyjmować leku Brinsupri, jeśli pacjent ma uczulenie na brensokatyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Brinsupri należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent niedawno był szczepiony lub planuje szczepienie.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat, ponieważ bezpieczeństwo jego stosowania i korzyści wynikające ze stosowania u dzieci w tej grupie wiekowej nie są znane.

Lek Brinsupri a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Brinsupri może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować leku Brinsupri. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, podczas leczenia lekiem Brinsupri powinna stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

Nie ma wystarczających informacji, aby stwierdzić, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie leku Brinsupri, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Lekarz prowadzący omówi to z pacjentką.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Brinsupri wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Brinsupri zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Brinsupri

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych to jedna tabletkę 25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Brinsupri

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Brinsupri należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską, zabierając ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Brinsupri

Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Brinsupri

Nie należy przerywać przyjmowania leku Brinsupri bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie nosa i gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)

- biegunka i wymioty (zapalenie żołądka i jelit)
- ból głowy
- problemy dotyczące dziąseł, w tym zaczerwienienie, obrzęk i krwawienie z dziąseł (choroba dziąseł)
- zapalenie i zakażenie dziąseł oraz kości otaczającej zęby (choroba przyzębia)
- zgrubienia skóry na niewielkich obszarach (rogowacenie nadmierne)
- wysypka
- sucha skóra
- zapalenie skóry
- złuszczenie się martwych komórek naskórka (łuszczenie się skóry)
- wypadanie włosów (łysienie).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Brinsupri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że tabletki są uszkodzone, lub jeśli opakowanie leku nosi ślady naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Brinsupri

- Substancją czynną leku jest brensokatyb. Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brensokatybu (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna; wapnia wodorofosforan dwuwodny; karboksymetyloskrobia sodowa; krzemionka koloidalna uwodniona i glicerolu dibehenian. Więcej informacji, patrz punkt 2 „Lek Brinsupri zawiera sól”.
Otoczka: alkohol poliwinylowy; tytanu dwutlenek (E 171); makrogoł 4000 (MW 3350); talk i żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Brinsupri i co zawiera opakowanie

Brinsupri 25 mg tabletki powlekane (tabletki) to okrągłe, szare tabletki o średnicy około 9 mm, z wytłoczonym napisem „25” po jednej stronie i „BRE” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane są dostarczane w blistrach z folii aluminiowej, zawierających 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.