

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Brinsupri 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Sivá okrúhla tableta s priemerom približne 9 mm, s vyrazeným označením „25“ na jednej strane a „BRE“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brinsupri je indikovaný na liečbu bronchiectázie nesúvisiacej s cystickou fibrózou (*Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*, NCFB) u pacientov vo veku 12 rokov a starších s dvoma alebo viacerými exacerbáciami za posledných 12 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg perorálne, jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

Vynechaná dávka

Pacienti, ktorí vynechajú dávku, majú užiť nasledujúcu dávku v ich pravidelný čas na ďalší deň. Pacienti nemajú užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradil vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Brinsupri u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tento liek sa má užívať jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mykotické infekcie

V klinických štúdiách mykotické infekcie, najmä spojené s kvasinkou *Candida*, naznačujúce imunosupresiu (t.j. orálna kandidóza, kandidóza pažeráka, orofaryngálna kandidóza, mykotická bronchitída) a ojedinelé infekcie druhom *Aspergillus*, boli častejšie s brensokatibom 25 mg (1,5 %) v porovnaní s placebom (1,1 %).

Imunokompromitovaní pacienti

U imunokompromitovaných pacientov nebola stanovená bezpečnosť brensokatibu. Pri používaní brensokatibu u pacientov so stredne závažnou až závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov [*Absolute Neutrophil Count*, ANC] < 1 000/mm³).

Očkovania

Súbežné používanie brensokatibu a živých oslabených očkovacích látok nebolo hodnotené. U pacientov liečených brensokatibom sa treba vyhnúť používaniu živých oslabených očkovacích látok.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie sú nejednoznačné čo sa týka potenciálu brensokatibu indukovať CYP2B6 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Nie je možné vylúčiť indukciu *in vivo*. Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 používanými pri bronchiektázii (napr. inhalačné kortikosteroidy, makrolidové antibiotiká alebo inhalačné bronchodilatanciá ako je salmeterol alebo vilanterol) môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám a zníženému terapeutickému účinku. Pri zníženej účinnosti sa môže zväziť úprava súbežnej liečby.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití brensokatibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Brinsupri sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa brensokatib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat naznačujú vylučovanie brensokatibu do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu brensokatibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brinsupri nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (9,2 %), hyperkeratóza (5,9 %), dermatitída (4,2 %), vyrážka (4,1 %), infekcie horných dýchacích ciest (3,9 %) a suchá koža (3,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť brensokatibu sa hodnotila v súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti z dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní, ASPEN a WILLOW, ktoré pozostávali z 1 326 dospelých a 41 dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s NCFB, ktorí dostali aspoň jednu dávku brensokatibu počas 52 týždňov.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcia horných dýchacích ciest gastroenteritída
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	ochorenie ďasien periodontálne ochorenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	hyperkeratóza* vyrážka suchá koža dermatitída exfoliácia kože alopécia

* Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hyperkeratóza

V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti sa hyperkeratóza (vrátane kožnej lézie, *keratosis pilaris*, exfoliatívnej vyrážky a seboroickej keratózy) hlásila častejšie s brensokatibom 25 mg ako s placebom (5,9 % oproti 3,1 %). Všetky udalosti boli mierneho alebo stredného stupňa závažnosti.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s NCFB je založené na 41 osobách vystavených brensokatibu v 52-týždňovej štúdii fázy 3 ASPEN (pozri časť 5.1). Profil bezpečnosti u týchto dospievajúcich bol podobný ako profil bezpečnosti pozorovaný u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Pri dávkach až 120 mg podaných ako jednorazové dávky neboli dokázané žiadne toxicity súvisiace s dávkou.

Na predávkovanie brensokatibom nie je dostupná žiadna špecifická liečba. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má byť liečený podpornou liečbou s príslušným sledovaním podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **zatiaľ nepridelená**, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Brensokatib je kompetitívny a reverzibilný inhibítor dipeptidylpeptidázy 1 (DPP1). DPP1 aktivuje prozápalové neutrofilové serínové proteázy (NSP) počas dozrievania neutrofilov v kostnej dreni. Brensokatib znižuje aktivitu NSP zapojených do patogenézy bronchiektázie, vrátane neutrofilovej elastázy, katepsínu G a proteinázy 3.

Farmakodynamické účinky

Pri 5-násobku maximálnej odporúčanej dennej dávky brensokatibu nebol pozorovaný žiadny účinok predĺženia QTc intervalu.

Klinická účinnosť

Účinnosť brensokatibu bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom multicentrickom, multinárodnom skúšaní s paralelnými skupinami fázy 3 (ASPEN) s celkovým počtom 1 721 pacientov vo veku 12 rokov a starších s NCFB (1 680 dospelých a 41 dospievajúcich).

Všetci pacienti boli randomizovaní na jednu z dvoch dávok brensokatibu (25 mg: n = 575, 10 mg: n = 583) alebo placebo (n = 563), podávaných jedenkrát denne počas 52 týždňov.

Všetci zahrnutí dospělí pacienti měli potvrzenou anamnézu NCFB zobrazením počítačovou tomografiou hrudníka s minimálně 2 zdokumentovanými pľúcny exacerbáciami v období 12 mesiacov pred skriningom. Dospievajúci pacienti mali minimálne jednu pľúcnu exacerbáciu za posledných 12 mesiacov. Kvalifikujúca exacerbácia bola definovaná potrebou podania režimu systémových antibiotík predpísaného lekárom na liečbu prejavov a príznakov infekcie dýchacích ciest.

Demografické údaje a východiskové charakteristiky v skúšaní ASPEN sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Demografické údaje a východiskové charakteristiky pacientov v skúšaní ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Vek (roky), priemer (SD)	60 (16)
Ženy n (%)	1 107 (64)
Belosi n (%)	1 266 (74)
Černosi alebo Afroameričania n (%)	10 (1)
Ázijci n (%)	191 (11)
Hispanýsky alebo latinský pôvod n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx v predchádzajúcich 12 mesiacoch n (%)	502 (29)
Bývalí fajčiari n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ po použití bronchodilatátora, priemer (SD)	74 (23)
Spútum pozitívne na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Chronická liečba makrolidmi n (%)	329 (19)

N = počet pacientov v súbore analýzy všetkých zahrnutých pacientov (*intent-to-treat*); n = počet pacientov; PEx = pľúcne exacerbácie; pp = predikované percento; FEV₁ = úsilne vydýchnutý objem (*Forced Expiratory Volume*) za 1 sekundu; SD = štandardná odchýlka (*Standard Deviation*)

Exacerbácie

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní ASPEN bola anualizovaná frekvencia pľúcnych exacerbácií (PEx) počas 52-týždňového liečebného obdobia.

Pľúcne exacerbácie boli definované ako zhoršenie 3 alebo viacerých hlavných príznakov v priebehu 48 hodín, s nárastom kašľa, objemu spúta, hnisavosti spúta alebo zvýšenou dýchavičnosťou či zníženou toleranciou fyzickej záťaže a únavou a/alebo malátnosťou a hemoptýzou, ktoré viedli k rozhodnutiu poskytovateľa zdravotnej starostlivosti predpísať systémové antibiotiká. Pľúcne exacerbácie sa považovali za závažné, ak vyžadovali liečbu intravenózne podávanými antibiotikami a/alebo viedli k hospitalizácii.

V skúšaní ASPEN sa pre liečbu 25 mg brensokatibu u pacientov s NCFB preukázalo významné zníženie anualizovanej miery pľúcnych exacerbácií v porovnaní s placebom. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

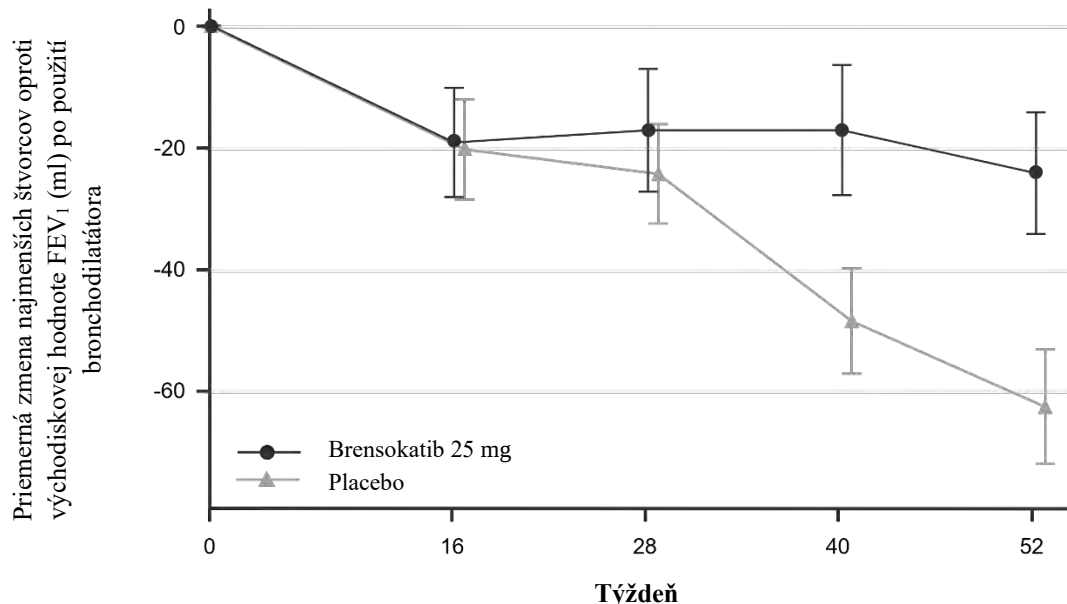
Tabuľka 3: Koncové ukazovatele exacerbácií počas 52 týždňov v štúdií ASPEN

	Brensokatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Anualizovaná miera PEx	1,04	1,29	Pomer mier (95 % IS): 0,81 (0,69; 0,94)
Medián času do prvej PEx (týždne)	50,71	36,71	Pomer rizík (95 % IS): 0,83 (0,70; 0,97)
Podiel pacientov bez exacerbácie v 52. týždni (%)	48,5	40,3	Pomer šancí (95 % IS): 1,40 (1,10; 1,79)

Funkcia pľúc

Zmena od východiskovej hodnoty FEV₁ po použití bronchodilatátora sa hodnotila ako sekundárny koncový ukazovateľ. Dávka brensokatibu 25 mg významne znížila pokles hodnoty FEV₁ v porovnaní s placebom v 52. týždni (priemerný rozdiel najmenších štvorcov 38; 95 %IS: 11, 65) (obrázok 1).

Obrázok 1: Priemerná zmena LS (SE) oproti východiskovej hodnote FEV₁ (ml) po použití bronchodilatátora v priebehu času



Pediatrická populácia (dospievajúci)

V pivotnej, 52-týždňovej štúdii bolo 41 dospievajúcich (12 až < 18 rokov) randomizovaných na brensokatib 25 mg jedenkrát denne, brensokatib 10 mg jedenkrát denne alebo placebo. Podskupina dospievajúcich bola malá a štúdia nebola navrhnutá na stanovenie účinnosti u dospievajúcich. Intervaly spoľahlivosti boli široké a výsledky nie sú jednoznačné. Pri 25 mg brensokatibu sa oproti placebu pozorovali trendy smerom k menšiemu počtu pľúcnych exacerbácií a pozitívne zmeny hodnoty FEV₁ po použití bronchodilatátora. Údaje o bezpečnosti a farmakokinetické údaje u dospievajúcich boli vo všeobecnosti konzistentné s údajmi u dospelých (pozri časti 4.8 a 5.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Brinsupri v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s NCFB (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní sa u ľudí neskúmala. Brensokatib sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva. Hodnota T_{max} tabliet je u pacientov približne 1 hodina. Absorpcia brensokatibu po perorálnom podaní nie je ovplyvnená požitím jedla. Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku oneskorilo dosiahnutie maximálnej koncentrácie o 0,75 hodiny, rozsah absorpcie brensokatibu však zostal nezmenený.

Distribúcia

Po perorálnom podaní bol objem distribúcie v rovnovážnom stave 126 – 138 l (CV: 22,4–23,3 %) u dospelých pacientov a 71,3–83,6 l (CV: 19,9–26,3 %) a u dospievajúcich s NCFB. Väzba brensokatibu na plazmatické proteíny u ľudí bola 82,2–87,2 %.

Biotransformácia

Brensokatib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A. Brensokatib predstavoval 16,2 % celkovej rádioaktivity v plazme. V plazme bol detekovaný iba jeden hlavný cirkulujúci metabolit, tiokyanát. Tiokyanát je endogénna zlúčenina a klinické údaje preukázali, že koncentrácie tiokyanátu v plazme neboli pri liečbe brensokatibom ovplyvnené a zostali v normálnom rozmedzí.

Interakcie

In vitro štúdie

Enzýmy CYP450

Brensokatib je substrátom CYP3A.

Brensokatib neinhibuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. *In vitro* štúdie nie sú jednoznačné čo sa týka potenciálu brensokatibu indukovať CYP2B6 a CYP3A4. Nie je možné vylúčiť indukciu *in vivo*.

Systémy transportérov

Brensokatib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Brensokatib nie je substrátom MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a OCT2.

Brensokatib nie je inhibítorom P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Účinok brensokatibu na iné lieky

In vitro údaje a populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby brensokatib inhiboval alebo významne indukoval aktivitu izoenzýmov CYP ani liekových transportérov pri klinicky relevantných úrovniach dávok. *In vitro* štúdie však boli nejednoznačné čo sa týka potenciálu brensokatibu indukovať CYP2B6 a CYP3A4 a nie je možné vylúčiť indukciu *in vivo*.

Účinky iných liekov na brensokatib

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ brensokatibu sa zvýšili o 55 % a 68 % pri súbežnom podaní so silným inhibítorom CYP3A (napr. klaritromycín) a o 32 % a 53 % so silným inhibítorom P-gp (napr. verapamil), avšak pri súbežnom podaní so silným induktorom CYP3A (napr. rifampicín) sa znížili o 33 % a 15 %. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC brensokatibu zostali nezmenené pri súbežnom podaní s účinným inhibítorom protónovej pumpy (napr. ezomeprazol). Účinok interakcie na systémovú expozíciu brensokatibu nie je klinicky významný.

Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne označeného brensokatibu sa 54,2 % dávky vylúčilo v moči a 28,3 % v stolici, pričom väčšina rádioaktivity sa vylúčila do 72 hodín. Nezmenený brensokatib v moči predstavoval 22,8 % a v stolici 2,41 % dávky.

Terminálny polčas bol u dospelých pacientov 32,6–39,6 hodiny (CV: 26,6–33,0 %) a u dospievajúcich pacientov 26,9–27,8 hodiny (CV: 26,8–37,3 %).

Linearita/nelinearita

Brensokatib vykazuje lineárnu a časovo nezávislú farmakokinetiku s nízkou až strednou variabilitou u jednotlivých jedincov a medzi jedincami v rozsahu dávok 5–120 mg po jednorazovom podaní a v rozsahu dávok 10–40 mg pri podávaní jedenkrát denne. Populačná farmakokinetická analýza s použitím súhrnných údajov z 11 klinických štúdií u zdravých osôb (n = 291) a pacientov s NCFB (n = 783) preukázala, že farmakokinetiku brensokatibu je možné adekvátne opísať 2-dispozičnými kompartmentmi s absorpciou po perorálnom podaní prvého rádu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah expozície a odpovede sa pozoroval medzi expozíciou brensokatibu (AUC) a klinickou účinnosťou (t.j. zhoršenie funkcie pľúc meranej ako FEV₁). Pri dávke 25 mg dosiahlo > 99 % pacientov s NCFB v skúšaní ASPEN hraničnú hodnotu AUC, ktorá bola spojená s klinicky významným zlepšením hodnoty FEV₁. Nepozoroval sa žiadny vzťah expozície a odpovede pre výskyt periodontálneho ochorenia ani pneumónie. Pozoroval sa vzťah medzi expozíciou brensokatibu (AUC) a hyperkeratózou (miernou a stredne závažnou). Predpovedaná pravdepodobnosť výskytu miernej alebo stredne závažnej hyperkeratózy bola však pri dávke 25 mg brensokatibu nízka (3,01 % u dospelých a 3,36 % u dospievajúcich).

Osobitné skupiny pacientov

Populačná farmakokinetická analýza nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv veku (rozsah: 12 až 85 rokov), pohlavia, rasy/etnicity alebo telesnej hmotnosti (rozsah: 32 až 155 kg) na farmakokinetiku brensokatibu.

Pediatrická populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli medzi dospelými a dospievajúcimi vo veku 12 až 17 rokov zistené žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike brensokatibu súvisiace s vekom. Brensokatib nebol skúmaný u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 12) bol klírens brensokatibu po jednorazovej dávke porovnateľný so zdravými osobami. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 ml/min/1,73 m² a nevyžadujúci dialýzu) bol klírens brensokatibu po jednorazovej dávke porovnateľný so zdravými osobami. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Všeobecná toxicita

V 6-mesačnej štúdii na potkanoch sa pri dávke 50 mg/kg/deň pozorovali mikroskopické zmeny v obličkách (bazofilné tubuly vo vonkajšej dreni) a v pľúcach (perivaskulárna infiltrácia neutrofilov a akumulácia vakuolizovaných makrofágov konzistentná s fosfolipidmi). Hladina dosiahnutá pri dávke 9 mg/kg/deň (hodnota AUC 20-krát vyššia ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí [*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD]) sa považovala za hladinu bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) .

V 9-mesačnej štúdii na psoch neboli pozorované nežiaduce účinky pri žiadnej dávke (hodnota AUC 5-krát vyššia ako MRHD). V predchádzajúcej 6-mesačnej štúdii na psoch spôsobilo podávanie brensokatibu v dávke 50 mg/kg/deň periodontálne ochorenie vedúce k predčasnemu ukončeniu tejto skupiny. Pri dávkach ≥ 8 mg/kg/deň boli pozorované mikroskopické zmeny závislé od dávky v semenníkoch (degenerácia a atrofia semenotvorných kanálikov), nadsemenníkoch (znížený počet spermií a bunkové zvyšky) a pľúcach (akumulácia vakuolizovaných makrofágov konzistentná s fosfolipidmi). Pri dávke 50 mg/kg/deň boli pozorované ďalšie mikroskopické zmeny v obličkách

(tubulárna regenerácia) a v lymfoidných tkanivách (axilárne, mandibulárne a mezenterické lymfatické uzliny, lymfoidné tkanivo spojené s črevom a slezina) prejavujúce sa akumuláciou vakuolizovaných makrofágov.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdií fertility a embryofetálneho vývoja na potkanoch sa po podávaní brensokatibu od 2 týždňov pred párením, počas párenia a až do konca hlavnej embryonálnej organogenézy zistili mierne, reverzibilné malformácie, a to ohnutie lopatiek a zvlnené rebrá pri 128-násobne vyššej plazmatickej expozícii (AUC) ako je expozícia u ľudí pri MRHD. Bol zaznamenaný zvýšený výskyt kostrových variácií (nesprávne uložený pletenec panvy a rudimentárne nadpočetné plné a/alebo krátke rebrá v krčnej aj torakolumbálnej oblasti) a rozdiely v osifikácii pri hodnote $AUC \geq 42$ -násobne vyššej, ako je expozícia u ľudí pri MRHD. Dávka bez účinku pre vývojovú toxicitu bola pri hodnote AUC 3-násobne vyššej ako je expozícia u ľudí pri MRHD. V štúdií embryofetálneho vývoja na králikoch indukovalo podávanie brensokatibu počas implantácie a hlavnej organogenézy toxicitu u matiek (zníženia prírastku telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnote $AUC \geq 5$ -násobne vyššej, ako je expozícia u ľudí pri MRHD. Pri hodnote AUC 20-násobne vyššej, ako je expozícia u ľudí pri MRHD, sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na vývoj.

V štúdií pre- a postnatálneho vývoja na potkanoch, ktorým boli podávané dávky od 6. dňa gravidity až do 20. dňa laktácie, neboli pozorované nepriaznivé účinky pri žiadnej dávke (hodnota AUC až 17-násobne vyššia ako je expozícia u ľudí pri MRHD). Brensokatib bol detegovaný u mláďat, čo naznačuje, že mláďatá, samci aj samice, boli pravdepodobne vystavené prostredníctvom materského mlieka počas laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Karboxymetylškrob
Hydratovaný koloidný oxid kremičitý
Glycerol-dibehenát

Filmový obal

Polyvinylalkohol Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4 000 (MW 3 350)
Mastenec
Čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z PVC/PCTFE hliníkovej fólie obsahujúca 14 filmom obalených tabliet.
Veľkosť balenia 28 tabliet (2 blistre, každá po 14 tabliet) v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1995/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Hodnotenie dlhodobej bezpečnosti u pacientov liečených liekom Brinsupri v reálnych podmienkach.	4. kvartál 2034

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA – 28 TABLIET (2 BLISTRE PO 14 TABLIET)

1. NÁZOV LIEKU

Brinsupri 25 mg filmom obalené tablety
brensokatib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1995/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Brinsupri

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER SO 14 TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

Brinsupri 25 mg tablety
brensokatib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Insmed Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Brinsupri 25 mg filmom obalené tablety brensokatib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Brinsupri a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brinsupri
3. Ako užívať Brinsupri
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Brinsupri
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Brinsupri a na čo sa používa

Čo je Brinsupri

Brinsupri obsahuje liečivo brensokatib, ktoré patrí do triedy liekov nazývaných inhibítory dipeptidylpeptidázy 1 (DPP1).

Na čo sa Brinsupri používa

Brinsupri sa používa na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s bronchiektáziou nesúvisiacou s cystickou fibrózou (*Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*, NCFB), u ktorých sa za posledných 12 mesiacov vyskytli dve alebo viac vzplanutí ochorenia alebo zhoršení príznakov (tiež známe ako exacerbácie). NCFB je dlhodobé (chronické) ochorenie, pri ktorom sú poškodené dýchacie cesty pľúc, čo spôsobuje kašeľ s tvorbou hlienu.

Ako Brinsupri účinkuje

Brinsupri je cielený voči proteínu nazývanému DPP1, ktorý sa podieľa na procese spôsobujúcom zápal v pľúcach. Blokováním aktivity tohto proteínu zabraňuje liek vzplanutiam ochorenia v pľúcach a môže zlepšiť niektoré príznaky NCFB.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brinsupri

Neužívajte Brinsupri, ak ste alergický na brensokatib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Brinsupri, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak ste nedávno boli očkovaný alebo plánujete mať očkovanie.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov, pretože jeho bezpečnosť a prínosy nie sú u detí v tejto vekovej skupine známe.

Iné lieky a Brinsupri

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či môže Brinsupri poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, neužívajte Brinsupri.

Ak môžete otehotnieť, musíte počas liečby liekom Brinsupri používať vhodnú antikoncepciu.

Nie sú dostupné dostatočné informácie o tom, či liek prechádza do ľudského materského mlieka.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť používanie lieku Brinsupri sa má urobiť na základe prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku. Váš lekár to s vami preberie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Brinsupri ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Brinsupri obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Brinsupri

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je jedna 25 mg tableta užívaná ústami jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac lieku Brinsupri, ako máte

Ak užijete viac lieku Brinsupri, ako máte, vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc a vezmite si obal lieku so sebou.

Ak zabudnete užiť Brinsupri

Užite ďalšiu dávku v zvyčajný čas ďalší deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Brinsupri

Neprestávajte užívať Brinsupri bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- infekcia nosa a hrdla (infekcia horných dýchacích ciest),
- hnačka a vracanie (gastroenteritída),
- bolesť hlavy,

- problémy postihujúce ďasná, vrátane červených, opuchnutých a krvácajúcich ďasien (ochorenie ďasien),
- zápal a infekcia ďasien a kosti obklopujúcich zub (periodontálne ochorenie),
- malé oblasti zhrubnutej kože (hyperkeratóza),
- vyrážka,
- suchá koža,
- zápal kože (dermatitída),
- odlupovanie mŕtvych buniek vonkajšej vrstvy kože (exfoliácia kože),
- vypadávanie vlasov (alopécia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Brinsupri

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie tabliet alebo ak sú viditeľné známky manipulácie s obalom lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Brinsupri obsahuje

- Liečivo je brensokatib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brensokatibu (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, karboxymetylškrob, hydratovaný koloidný oxid kremičitý, glycerol-dibehenát. Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Brinsupri obsahuje sodík“.
Filmový obal: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4 000 (MW 3 350), mastenec a čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Brinsupri a obsah balenia

Brinsupri 25 mg filmom obalené tablety (tablety) sú okrúhle sivé tablety s priemerom približne 9 mm, s vyrazeným označením „25“ na jednej strane a „BRE“ na druhej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú v hliníkových blistroch obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 28 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.