

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Brinsupri 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brensokatiba (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Siva okrogla tableta premera približno 9 mm, z vtisnjenim napisom »25« na eni strani in »BRE« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brinsupri je indicirano za zdravljenje bronhiektazije brez cistične fibroze (NCFB - non-cystic fibrosis bronchiectasis) pri bolnikih, starih 12 let in več, ki so v preteklih 12 mesecih imeli dve ali več eksacerbacij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 25 mg peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Izpuščeni odmerki

Bolniki, ki izpustijo odmerek, naj vzamejo naslednji odmerek ob rednem času naslednji dan. Bolniki ne smejo podvojiti odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Brinsupri pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

To zdravilo je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glivične okužbe

V kliničnih študijah so bile glivične okužbe, predvsem povezane s kandido, ki kažejo na imunosupresijo (npr. oralna kandidoza, ezofagealna kandidoza, orofaringealna kandidoza, glivični bronhitis), in posamezni primeri okužb z *Aspergillus*, pogostejše pri 25 mg brensokatiba (1,5 %) v primerjavi s placebom (1,1 %).

Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom

Varnost brensokatiba pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom ni bila ugotovljena. Pri uporabi brensokatiba pri bolnikih z zmerno do hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev [ANC - absolute neutrophil count] < 1000/mm³) se priporoča previdnost.

Cepjenja

Sočasne uporabe brensokatiba in živih oslabljenih cepiv niso ocenili. Treba se je izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv pri bolnikih, ki prejemajo brensokatib.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* niso dale jasnega odgovora glede potenciala brensokatiba za indukcijo CYP2B6 in CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Indukcije *in vivo* ni mogoče izključiti. Sočasno dajanje s substrati CYP3A4, ki se uporabljajo pri bronhiektaziji (npr. inhalacijski kortikosteroidi, makrolidni antibiotiki ali inhalacijski bronhodilatatorji, kot sta salmeterol ali vilanterol), lahko privede do zmanjšanih koncentracij v plazmi in zmanjšanega terapevtskega učinka. Če je učinkovitost zmanjšana, lahko pride v poštev prilagoditev sočasnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi brensokatiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Brinsupri ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se brensokatib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje brensokatiba v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z brensokatibom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Brinsupri nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so glavobol (9,2 %), hiperkeratoza (5,9 %), dermatitis (4,2 %), izpuščaj (4,1 %), okužbe zgornjih dihal (3,9 %) in suha koža (3,0 %).

Seznam neželenih učinkov

Varnost brensokatiba so ocenili na združeni varnostni populaciji iz dveh kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom, in sicer ASPEN in WILLOW, ki sta zajeli 1326 odraslih in 41 adolescentnih bolnikov z NCFB, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek brensokatiba do 52 tednov.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem načelu: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba zgornjih dihal gastroenteritis
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	bolezen dlesni parodontalna bolezen
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperkeratoza* izpuščaj suha koža dermatitis luščenje kože alopecija

* Glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperkeratoza

V združeni varnostni populaciji so o hiperkeratozi (vključno s kožno lezijo, keratozo pilaris, eksfoliativnim izpuščajem in seboroično keratozo) pogosteje poročali pri 25 mg brensokatiba kot pri placebo (5,9 % v primerjavi z 3,1 %). Vsi dogodki so bili blagi ali zmerni po izraženosti.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri mladostnikih z NCFB, starih od 12 let do 17 let, temelji na 41 osebah, izpostavljenih brensokatibu v 52-tedenskem preskušanju faze 3 ASPEN (glejte poglavje 5.1). Profil varnosti pri teh mladostnikih je bil primerljiv s profilom pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odmerkih do 120 mg, danih kot enkratni odmerek, ni bilo dokazov o toksičnih učinkih, povezanih z odmerkom.

Za preveliko odmerjanje brensokatiba ni posebnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika podporno zdraviti ob ustreznem spremljanju, glede na potrebe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: **še ni bila dodeljena**, oznaka ATC: **še ni bila dodeljena**

Mehanizem delovanja

Brensokatib je kompetitiven in reverzibilen zaviralec dipeptidil peptidaze 1 (DPP1). DPP1 aktivira pro-vnetne serinske proteaze nevtrofilcev (NSP – neutrophil serine protease) med zorenjem nevtrofilcev v kostnem mozgu. Brensokatib zmanjšuje aktivnost NSP, ki so povezani s patogenezo bronhiektazije, vključno z nevtrofilno elastazo, katepsinom G in proteinazo 3.

Farmakodinamični učinki

Pri 5-kratniku največjega priporočenega dnevnega odmerka brensokatiba ni bilo učinka na podaljšanje QTc.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost brensokatiba so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multicentričnem mednarodnem preskušanju z vzporednimi skupinami faze 3 (ASPEN) s 1721 bolniki z NCFB, stari 12 let in več (1680 odraslih in 41 mladostnikov).

Vsi bolniki so bili randomizirani bodisi na enega od 2 odmerkov brensokatiba (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) ali na placebo (n = 563), ki so ga prejeli enkrat na dan 52 tednov.

Vsi vključeni odrasli bolniki so imeli anamnezo NCFB, potrjene z računalniško tomografijo prsnega koša, z vsaj 2 dokumentiranimi pljučnima eksacerbacijama pred presejanjem v preteklih 12 mesecih. Adolescentni bolniki so imeli v preteklih 12 mesecih vsaj eno pljučno eksacerbacijo. Veljavna eksacerbacija je bila opredeljena s potrebo po zdravljenju s sistemskimi antibiotiki, ki ga predpiše zdravnik zaradi znakov in simptomov okužbe dihal.

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti v preskušanju ASPEN so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Demografski podatki in izhodiščne značilnosti bolnikov v preskušanju ASPEN

	ASPEN (N = 1721)
Starost (leta), povprečje (SD)	60 (16)
Ženski spol n (%)	1107 (64)
Bela rasa n (%)	1266 (74)
Črna rasa ali afroameriško poreklo n (%)	10 (1)
Azijska rasa n (%)	191 (11)
Hispansko ali latinsko-ameriško poreklo n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx v preteklih 12 mesecih n (%)	502 (29)
Bivši kadilec n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ po uporabi bronhodilatatorja, povprečje (SD)	74 (23)
Sputum pozitiven na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Kronično zdravljenje z makrolidi n (%)	329 (19)

N = število bolnikov v naboru za analizo z namenom zdravljenja; n = število bolnikov; PEx = pljučna eksacerbacija (pulmonary exacerbation); pp = predvideni odstotek; FEV₁ = forsirani ekspiratorni volumen v 1 sekundi; SD = standardna deviacija

Eksacerbacije

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v preskušanju ASPEN je bila preračunana letna stopnja pljučnih eksacerbacij (PEx) v 52-tedenskem obdobju zdravljenja.

Pljučne eksacerbacije so bile opredeljene kot poslabšanje 3 ali več glavnih simptomov v 48 urah z zvečanjem kašlja, količine sputuma, purulentnosti sputuma ali zvečano zasoplostjo ali zmanjšanjem tolerance do vadbe in utrujenostjo in/ali splošnim slabim počutjem ter hemoptizo, kar je privedlo do odločitve zdravstvenega delavca, da predpiše sistemske antibiotike. Pljučne eksacerbacije so obravnavali kot hude, če so zahtevale zdravljenje z intravenskimi antibiotiki in/ali so privedle do hospitalizacije.

V preskušanju ASPEN je zdravljenje s 25 mg brensokatiba pri bolnikih z NCFB pokazalo pomembno zmanjšanje preračunane letne stopnje pljučnih eksacerbacij v primerjavi s placebom. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 3.

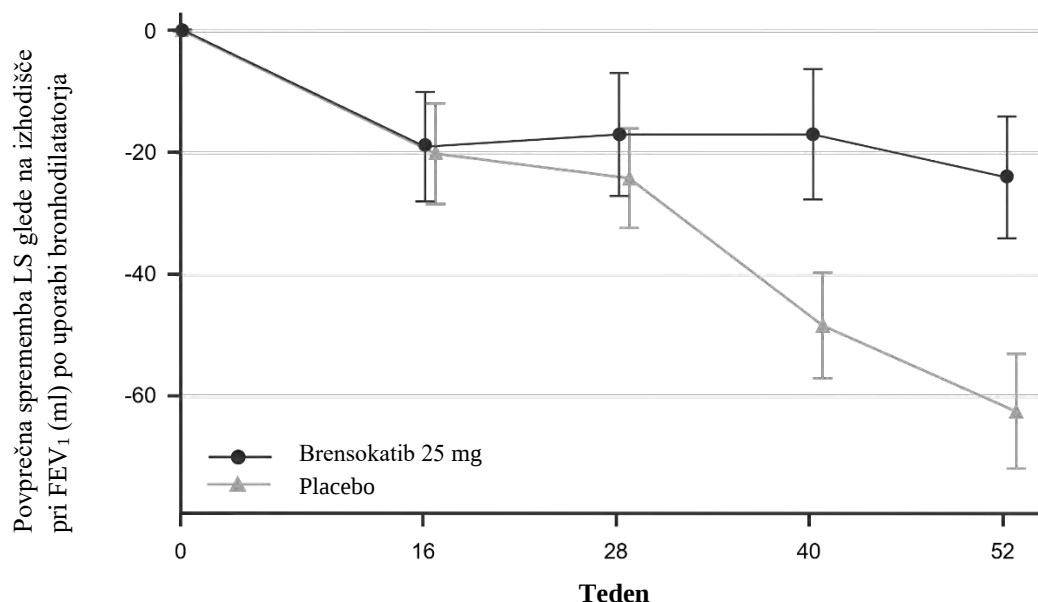
Preglednica 3: Opazovani dogodki eksacerbacij skozi 52 tednov v preskušanju ASPEN

	Brensokatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Preračunana letna stopnja PEx	1,04	1,29	razmerje stopenj (95-% IZ): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediani čas do prvega PEx (tedni)	50,71	36,71	razmerje ogroženosti (95-% IZ): 0,83 (0,70; 0,97)
Delež bolnikov, ki v 52. tednu niso imeli eksacerbacij (%)	48,5	40,3	razmerje obetov (95-% IZ): 1,40 (1,10; 1,79)

Pljučna funkcija

Spremembo glede na izhodišče pri forsiranem ekspiratornem volumnu v 1 sekundi (FEV₁) po uporabi bronhodilatatorja so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Odmerek 25 mg brensokatiba je v primerjavi s placebom v 52. tednu znatno zmanjšal upad FEV₁ (povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov 38; 95-% IZ: 11; 65) (slika 1).

Slika 1: Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS – least squares) (SE) glede na izhodišče pri FEV₁ (ml) po uporabi bronhodilatatorja skozi čas



Pediatrična populacija (mladostniki)

V ključni 52-tedenski študiji je bilo 41 mladostnikov (od 12 let do < 18 let) randomiziranih za prejemanje 25 mg brensokatiba enkrat na dan, 10 mg brensokatiba enkrat na dan ali placeba. Podskupina mladostnikov je bila majhna in študija ni bila zasnovana za oceno učinkovitosti pri mladostnikih; intervali zaupanja so bili široki in rezultati ne dajejo jasnega odgovora. Opazili so trende v smeri manjšega števila pljučnih eksacerbacij in pozitivnih sprememb pri FEV₁ po uporabi bronhodilatatorja pri 25 mg brensokatiba v primerjavi s placebom. Varnostni in farmakokinetični podatki pri mladostnikih so bili na splošno skladni s tistimi pri odraslih (glejte poglavje 4.8 in 5.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Brinsupri za eno ali več podskupin pediatrične populacije z NCFB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutne peroralne biološke uporabnosti brensokatiba pri ljudeh niso proučili. Brensokatib se po peroralnem dajanju hitro absorbira. Pri tabletah je T_{max} pri bolnikih približno 1 ura. Hrana ne vpliva na absorpcijo brensokatiba pri peroralni uporabi. Sočasno dajanje z obrokom, bogatim z maščobami, je zamaknilo čas do nastopa najvišje koncentracije za 0,75 ure, vendar je obseg absorpcije brensokatiba ostal enak.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi je bil volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja 126-138 l (KV: 22,4-23,3 %) pri odraslih bolnikih in 71,3-83,6 l (KV: 19,9-26,3 %) pri mladostnikih z NCFB. Vezava brensokatiba na beljakovine v plazmi pri človeku je bila 82,2 %-87,2 %.

Biotransformacija

Brensokatib je podvržen presnovi pretežno s CYP3A. Brensokatib je predstavljal 16,2 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V plazmi so zaznali le en glavni presnovek v obtoku, in sicer tiocianat. Tiocianat je endogena spojina, klinični podatki pa so pokazali, da ni bilo vpliva na koncentracije tiocianata v plazmi in da so med zdravljenjem z brensokatibom ostale v normalnem razponu.

Interakcije

Študije in vitro

Encimi CYP450

Brensokatib je substrat CYP3A.

Brensokatib ne zavira CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Študije *in vitro* ne dajejo jasnega odgovora glede potenciala brensokatiba za indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. Indukcije *in vivo* ni mogoče izključiti.

Transporterski sistemi

Brensokatib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Brensokatib ni substrat MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 in OCT2.

Brensokatib ni zaviralec P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

Učinek brensokatiba na druga zdravila

Podatki *in vitro* in populacijske farmakokinetične analize kažejo, da je malo verjetno, da bi brensokatib pri klinično relevantnih odmerkih zaviral ali znatno induciral aktivnost izoenzimov CYP ali prenašalcev zdravil. Vendar študije *in vitro* niso dale jasnega odgovora glede potenciala brensokatiba za indukcijo CYP2B6 in CYP3A4, indukcije *in vivo* pa ni mogoče izključiti.

Učinek drugih zdravil na brensokatib

AUC oziroma C_{max} brensokatiba sta se ob sočasnem dajanju močnega zaviralca CYP3A (npr. klaritromicina) zvečali za 55 % oziroma 68 % ter pri močnem zaviralcu P-gp (npr. verapamilu) za 32 % oziroma 53 %, vendar sta se pri močnem induktorju CYP3A (npr. rifampicinom) zmanjšali za 33 % oziroma 15 %. C_{max} in AUC sta ob sočasnem dajanju močnega inhibitorja protonske črpalke (npr. esomeprazola) ostali nespremenjeni. Učinek interakcije na sistemsko izpostavljenost brensokatibu ni klinično pomemben.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega brensokatiba se je 54,2 % odmerka izločilo z urinom in 28,3 % z blatom, pri čemer je bila večina radioaktivnosti izločena v 72 urah. Nespremenjen brensokatib v urinu in blatu je predstavljal 22,8 % oziroma 2,41 % odmerka.

Končni razpolovni čas je bil 32,6-39,6 ure (KV: 26,6-33,0 %) pri odraslih bolnikih in 26,9-27,8 ure (KV: 26,8-37,3 %) pri adolescentnih bolnikih.

Linearnost/nelinearnost

Brensokatib izkazuje linearno in časovno neodvisno farmakokinetiko z nizko do zmerno intraindividualno in interindividualno variabilnostjo v razponu odmerkov od 5 mg do 120 mg po enkratnem dajanju in v razponu odmerkov od 10 mg do 40 mg po dajanju enkrat na dan. Analiza populacijske farmakokinetike z uporabo združenih podatkov iz 11 kliničnih študij pri zdravih prostovoljcih (n = 291) in bolnikih z NCFB (n = 783) je pokazala, da je mogoče farmakokinetiko brensokatiba ustrezno opisati z dvorazdelčnim modelom razporeditve z absorpcijo prvega reda po peroralni uporabi.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so povezave med izpostavljenostjo in odzivom, in sicer med izpostavljenostjo brensokatibu (AUC) in klinično učinkovitostjo (tj. upadom delovanja pljuč, merjenim s FEV₁). Pri 25 mg je > 99 % bolnikov z NCFB v preskušanju ASPEN doseglo prag AUC, ki je bil povezan s klinično pomembnim izboljšanjem FEV₁. Pri pojavu parodontalne bolezni ali pljučnice niso odkrili nobenih povezav med izpostavljenostjo in odzivom. Opazili so povezavo med izpostavljenostjo brensokatibu (AUC) in hiperkeratozo (blago in zmerno). Vendar je bila predvidena verjetnost za blago ali zmerno hiperkeratozo pri 25 mg brensokatiba majhna (3,01 % pri odraslih in 3,36 % pri mladostnikih).

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala dokazov o klinično pomembnem vplivu starosti (razpon: od 12 let do 85 let), spola, rase/etnične pripadnosti ali telesne mase (razpon: od 32 kg do 155 kg) na farmakokinetiko brensokatiba.

Pediatrska populacija

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike ni bilo klinično pomembnih s starostjo povezanih razlik v farmakokinetiki brensokatiba med odraslimi in mladostniki, starimi od 12 let do 17 let. Brensokatiba niso proučili pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughu od 5 do 12) je bil očistek brensokatiba po enkratnem odmerku primerljiv s tistim pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporočajo prilagajanja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 ml/min/1,73 m² in brez potrebe po dializi) je bil očistek brensokatiba po enkratnem odmerku primerljiv s tistim pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ne priporočajo prilagajanja odmerka (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Splošna toksičnost

V 6-mesečni študiji na podganah so pri odmerku 50 mg/kg/dan opazili mikroskopske spremembe v ledvicah (bazofilni tubuli v zunanji meduli) in pljučih (perivaskularna infiltracija nevtrofilcev in kopičenje vakuliranih makrofagov, skladno s fosfolipidi). Raven brez opaženih neželenih učinkov je bila ocenjena kot 9 mg/kg/dan (AUC 20-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh [MRHD – maximum recommended human dose]).

V 9-mesečni študiji na psih pri nobenem odmerku (AUC 5-krat večji od MRHD) niso opazili nobenih neželenih učinkov. V predhodni 6-mesečni študiji na psih je dajanje odmerka brensokatiba 50 mg/kg/dan povzročilo parodontalno bolezen, kar je privedlo do predčasnega zaključka skupine. Pri ≥ 8 mg/kg/dan so opazili od odmerka odvisne mikroskopske spremembe v modih (degeneracija in atrofija semenskih tubulov), v epididimusu (zmanjšano število spermatozoidov in celični debris) in v pljučih (kopičenje vakuoliziranih makrofagov, skladno s fosfolipidi). Pri 50 mg/kg/dan so opazili dodatne mikroskopske spremembe v ledvicah (regeneracija tubulov) in v limfoidnih tkivih (aksilarnih, mandibularnih in mezenteričnih bezgavkah, limfoidnem tkivu, povezanim s črevesjem, in vranici), ki so jih kazala kopičenja vakuoliziranih makrofagov.

Vpliv na razmnoževanje in razvoj

V študiji plodnosti in embrio-fetalnega razvoja pri podganah po tretiranju z brensokatibom od 2 tednov pred parjenjem, med parjenjem in do konca glavne organogeneze zarodka so bile opazne manjše popravljive malformacije, in sicer ukrivljena lopatica in valovita rebra, pri plazemski izpostavljenosti (AUC), ki je bila 128-krat večja od izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh. Opazili so zvečano incidenco skeletnih variacij (nepravilno postavljen medenični obroč in dodatna zakrnela polna in/ali kratka rebra tako v vratni kot torakolumbalni regiji) in razlike v osifikaciji pri AUC, ki je bila ≥ 42 -krat večja kot pri izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh. Odmerek brez vpliva na razvoj je bil pri AUC, ki je bila 3-krat večja kot pri izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh. V študiji embrio-fetalnega razvoja pri kuncih je tretiranje z brensokatibom med implantacijo in glavno organogenezo povzročilo maternalno toksičnost (zmanjšanje pridobivanja telesne mase in količine zaužite hrane) pri AUC, ki je bila ≥ 5 -krat večja kot pri izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh. Pri AUC, ki je bila 20-krat večja kot pri izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh, ni bilo škodljivih vplivov na razvoj.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, tretiranih od 6. dneva gestacije do 20. dneva laktacije, pri nobenem odmerku (do AUC, ki je bila 17-krat večja kot pri izpostavljenosti pri MRHD pri ljudeh) niso opazili nobenih neželenih ugotovitev. Brensokatib so zaznali pri mladičih, kar nakazuje, da so bili mladiči moškega in ženskega spola verjetno izpostavljeni prek samičinega mleka med laktacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev karboksimetilškrob
koloidni hidratirani silicijev oksid
glicerol dibehenat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol 4000 (MW 3350)
smukec
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminijeve folije, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Velikost pakiranja 28 tablet (2 pretisna omota s 14 tabletami) v kartonski škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1995/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Ocena dolgoročne varnosti pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Brinsupri v klinični praksi.	4. četrtletje 2034

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 28 TABLET (2 PRETISNA OMOTA S 14 TABLETAMI)****1. IME ZDRAVILA**

Brinsupri 25 mg filmsko obložene tablete
brensokatib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brensokatiba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1995/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Brinsupri

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 14 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Brinsupri 25 mg tablete
brensokatib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Insmed Netherlands B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Brinsupri 25 mg filmsko obložene tablete brensokatib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Brinsupri in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Brinsupri
3. Kako jemati zdravilo Brinsupri
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Brinsupri
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Brinsupri in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Brinsupri

Zdravilo Brinsupri vsebuje učinkovino brensokatib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci dipeptidil peptidaze 1 (DPP1).

Za kaj uporabljamo zdravilo Brinsupri

Zdravilo Brinsupri se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih 12 let in več, z bronhiektazijo brez cistične fibroze (NCFB – non-cystic fibrosis bronchiectasis), ki so v preteklih 12 mesecih imeli dva ali več zagonov ali poslabšanj simptomov (znanih tudi kot eksacerbacije). NCFB je dolgotrajna (kronična) bolezen, pri kateri so dihalne poti v pljučih poškodovane, kar povzroča kašelj z izločanjem sluzi.

Kako deluje zdravilo Brinsupri

Zdravilo Brinsupri cilja na beljakovino, imenovano DPP1, ki sodeluje v procesu, ki povzroča vnetje v pljučih. Z blokiranjem delovanja te beljakovine zdravilo preprečuje zagone v pljučih in lahko izboljša nekatere simptome NCFB.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Brinsupri

Ne jemljite zdravila Brinsupri, če ste alergični na brensokatib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Brinsupri se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če ste se nedavno cepili ali se nameravate cepiti.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, saj njegova varnost in koristi pri otrocih te starostne skupine niso znane.

Druga zdravila in zdravilo Brinsupri

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko zdravilo Brinsupri vpliva na nerojenega otroka. Če ste noseči, ne smete jemati zdravila Brinsupri. Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom Brinsupri uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Ni dovolj informacij, da bi lahko ugotovili, ali zdravilo prehaja v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem uporabe zdravila Brinsupri, glede na prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Brinsupri vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Brinsupri vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Brinsupri

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, je ena 25-mg tableta, ki se vzame peroralno enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Brinsupri, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Brinsupri, kot bi smeli, poiščite nujno zdravniško pomoč in s seboj vzemite ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Brinsupri

Naslednji odmerek vzemite naslednjega dne ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Brinsupri

Ne prenehajte jemati zdravila Brinsupri, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- okužba nosu in grla (okužba zgornjih dihal);
- driska in bruhanje (gastroenteritis);
- glavobol;

- težave, ki prizadenejo dlesni, vključno z rdečimi, oteklimi in krvavečimi dlesnimi (bolezen dlesni);
- vnetje in okužba dlesni in kosti, ki obdaja zobe (parodontalna bolezen)
- majhna območja zadebeljene kože (hiperkeratoza);
- izpuščaj;
- suha koža;
- vnetje kože (dermatitis);
- luščenje odmrlih celic z zunanje plasti kože (luščenje kože);
- izpadanje las (alopecija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Brinsupri

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da so tablete poškodovane, ali če so prisotni znaki poseganja v ovojnino zdravila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Brinsupri

- Učinkovina je brensokatib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brensokatiba (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev karboksimetilškrob, koloidni hidratirani silicijev oksid in glicerol dibehenat. Za več informacij glejte poglavje 2 »Zdravilo Brinsupri vsebuje natrij«.
Filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol 4000 (MW 3350), smukec in črni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Brinsupri in vsebina pakiranja

Zdravilo Brinsupri 25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle, sive tablete premera približno 9 mm, z oznako »25« na eni strani in »BRE« na drugi strani.

Filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih z aluminijasto folijo, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet. Vsako pakiranje vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Insmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Nizozemska

Proizvajalec

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.