

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brinsupri 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brensocatib (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido de color gris, redondo y aproximadamente 9 mm de diámetro con el número «25» grabado en una cara y «BRE» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Brinsupri está indicado para el tratamiento de la bronquiectasia no asociada a fibrosis quística (BNFQ) en pacientes a partir de 12 años con dos exacerbaciones o más en los 12 meses anteriores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 25 mg por vía oral una vez al día con o sin comida.

Dosis omitida

Los pacientes que omitan una dosis deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual el día siguiente. Los pacientes no deben duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se precisa ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Brinsupri en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Este medicamento debe tomarse una vez al día con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones fúngicas

En los estudios clínicos, las infecciones fúngicas, principalmente relacionadas con cándida, indicativas de inmunosupresión (es decir, candidiasis oral, candidiasis esofágica, candidiasis orofaríngea, bronquitis fúngica) y casos aislados de infecciones de *Aspergillus*, fueron más frecuentes con brensocatib 25 mg (1,5 %) que con el placebo (1,1 %).

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido la seguridad de brensocatib en pacientes inmunodeprimidos. Se recomienda tener precaución al usar brensocatib en pacientes con neutropenia de moderada a grave (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] < 1 000/mm³).

Vacunas

No se ha evaluado el uso concomitante de brensocatib y vacunas atenuadas. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas en los pacientes que reciben brensocatib.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* no son concluyentes con respecto al potencial de brensocatib para inducir CYP2B6 y CYP3A4 (ver sección 5.2). La inducción *in vivo* no puede excluirse. La administración concomitante con sustratos de CYP3A4 utilizados en la bronquiectasia (p. ej., corticoesteroides inhalados, antibióticos macrólidos o broncodilatadores inhalados, como salmeterol o vilanterol) pueden causar el descenso de las concentraciones plasmáticas y la reducción del efecto del tratamiento. Debe considerarse el ajuste del tratamiento concomitante si disminuye la eficacia.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de brensocatib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Binsupri durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si brensocatib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales han sugerido que brensocatib se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre la fertilidad en el ser humano. Los estudios realizados en animales indican que no afecta a la fertilidad masculina ni a la femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Brinsupri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea (9,2 %), hiperqueratosis (5,9 %), dermatitis (4,2 %), erupción (4,1 %), infecciones del tracto respiratorio superior (3,9 %) y piel seca (3,0 %).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de brensocatib se evaluó en la población de seguridad agrupada de dos ensayos clínicos controlados con placebo, ASPEN y WILLOW, que constaban de 1 326 pacientes adultos y 41 pacientes adolescentes a partir de 12 años con BNFQ que recibieron al menos una dosis de brensocatib durante un máximo de 52 semanas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior Gastroenteritis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Trastorno gingival Enfermedad periodontal

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperqueratosis* Erupción Piel seca Dermatitis Exfoliación de la piel Alopecia

* Ver «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» abajo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperqueratosis

En la población de seguridad agrupada, se notificó hiperqueratosis (incluidas, lesión de la piel, queratosis pilar, erupción exfoliativa y queratosis seborreica) con más frecuencia con brensocatib 25 mg que con el placebo (5,9 % frente a 3,1 %). Todos los acontecimientos fueron de gravedad leve o moderada.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en adolescentes de entre 12 y 17 años con BNFQ se basa en 41 sujetos expuestos a brensocatib en el ensayo ASPEN de fase III de 52 semanas de duración (ver sección 5.1.) El perfil de seguridad en estos adolescentes era similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Con dosis de hasta 120 mg, administradas en una dosis única, no se presentaron signos de toxicidades relacionadas con la dosis.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con brensocatib. Si se produce una sobredosis, se debe tratar con medidas de soporte al paciente con la supervisión adecuada, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **no se ha asignado aún**, código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

Brensocatib es un inhibidor competitivo y reversible de la dipeptil peptidasa 1 (DPP1). La DPP1 activa las serina proteasas de neutrófilos (NSP) proinflamatorias durante la maduración de los neutrófilos en la médula ósea. Brensocatib reduce la actividad de las NSP implicadas en la patogenia de la bronquiectasia, incluidas la elastasa de neutrófilos, la catepsina G y la proteinasa 3.

Efectos farmacodinámicos

En dosis de 5 veces la dosis diaria máxima recomendada de brensocatib, no hubo efecto sobre la prolongación del intervalo QTc.

Eficacia clínica

La eficacia de brensocatib se evaluó en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico y multinacional (ASPEN) con un total de 1 721 pacientes a partir de 12 años con BNFQ (1 680 adultos y 41 adolescentes).

Se aleatorizó a todos los pacientes a una de las dos dosis de brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) o placebo (n = 563), administradas una vez al día durante 52 semanas.

Todos los pacientes adultos incluidos tenían antecedentes de BNFQ confirmada mediante tomografía computarizada torácica con al menos 2 exacerbaciones pulmonares documentadas antes de la selección en los últimos 12 meses. Los pacientes adolescentes tuvieron al menos una exacerbación pulmonar en los 12 meses anteriores. Una exacerbación válida se definió mediante la necesidad de un ciclo de antibióticos sistémicos prescrito por un médico para los signos y síntomas de infección respiratoria.

En la tabla 2 se recogen los datos demográficos y las características iniciales del ensayo ASPEN.

Tabla 2: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes en ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Edad (años), media (DE)	60 (16)
Mujer n (%)	1 107 (64)
Raza blanca n (%)	1 266 (74)
Raza negra o afroestadounidense n (%)	10 (1)
Raza asiática n (%)	191 (11)
Raza hispana o latina n (%)	511 (30)
≥ 3 ExP en los 12 meses anteriores n (%)	502 (29)
Exfumador n (%)	510 (30)
VEF ₁ pp posbroncodilatador, media (DE)	74 (23)
Esputo positivo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Tratamiento crónico con macrólidos n (%)	329 (19)

N = número de pacientes en el conjunto de análisis por intención de tratar; n: número de pacientes; ExP = exacerbaciones pulmonares; pp = porcentaje previsto; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; DE = desviación estándar

Exacerbaciones

La variable principal de la eficacia en ASPEN era la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares (ExP) durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Las exacerbaciones pulmonares se definieron como el empeoramiento de 3 o más síntomas importantes a lo largo de 48 horas, con aumento de la tos, el volumen y la purulencia de los esputos o incremento de la dificultad al respirar o tolerancia al ejercicio disminuida y fatiga y/o malestar y hemoptisis, que llevan al médico a tomar la decisión de prescribir antibióticos sistémicos. Las exacerbaciones pulmonares se consideraban graves si requerían tratamiento con antibióticos intravenoso y/o eran motivo de hospitalización.

En el ensayo ASPEN, el tratamiento con 25 mg de brensocatib en pacientes con BNFQ mostró una reducción significativa en la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares en comparación con el placebo. En la tabla 3 se presentan los principales resultados.

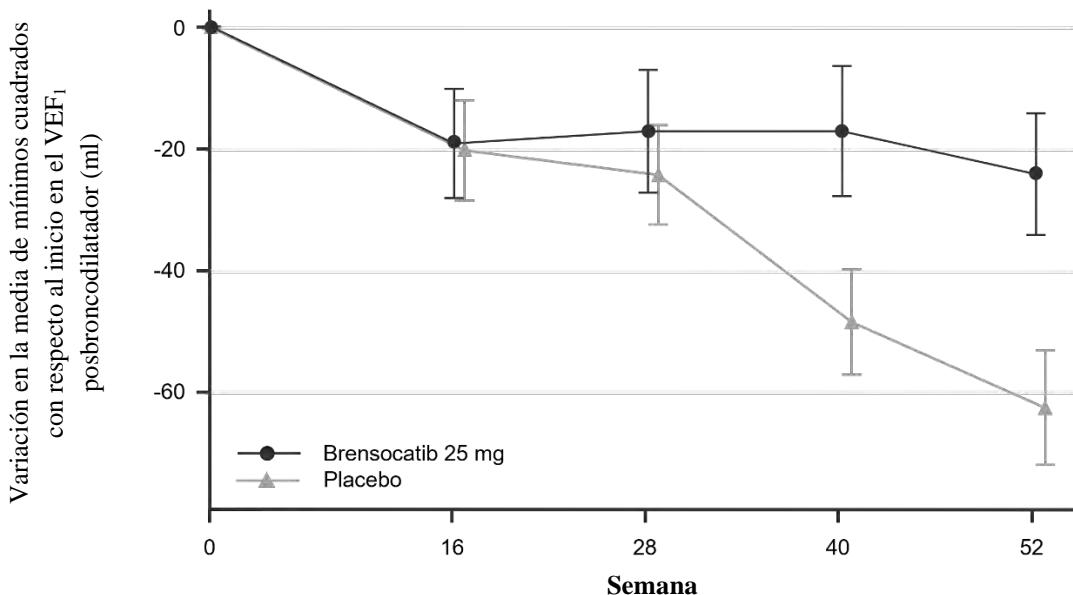
Tabla 3: Variables de las exacerbaciones durante 52 semanas en ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Tasa anualizada de ExP	1,04	1,29	Cociente de tasas (IC del 95 %): 0,81 (0,69, 0,94)
Mediana de tiempo hasta la primera ExP (semana)	50,71	36,71	Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %): 0,83 (0,70, 0,97)
Proporción de pacientes sin exacerbaciones en la semana 52 (%)	48,5	40,3	Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %): 1,40 (1,10, 1,79)

Función pulmonar

Se evaluó la variación con respecto al inicio en el VEF₁ posbroncodilatador como variable secundaria. Una dosis de brensocatib 25 mg redujo de manera significativa el deterioro del VEF₁ en comparación con el placebo en la semana 52 (diferencia en las medias de mínimos cuadrados 38, IC del 95 %: 11, 65) (figura 1).

Figura 1: Variación en la media de MC (DE) con respecto al inicio en el VEF₁ posbroncodilatador (ml) a lo largo del tiempo



Población pediátrica (adolescentes)

En el estudio fundamental de 52 semanas de duración se aleatorizó a 41 adolescentes (de 12 a < 18 años) a brensocatib 25 mg una vez al día, brensocatib 10 mg una vez al día o al placebo. El subgrupo de adolescentes era pequeño y el estudio no tenía potencia para la eficacia en adolescentes; los intervalos de confianza eran amplios y los resultados no eran concluyentes. Se observaron tendencias hacia una menor tasa de exacerbaciones pulmonares y cambios positivos en el VEF₁ tras el broncodilatador con 25 mg de brensocatib frente al placebo. En general, los datos de seguridad y farmacocinéticos en adolescentes eran congruentes con los de los adultos (ver secciones 4.8 y 5.2).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Brinsupri en uno o más grupos de la población pediátrica en la BNFQ (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de brensocatib no se ha estudiado en el ser humano. Brensocatib se absorbe con rapidez tras su administración por vía oral. El $T_{máx}$. para los comprimidos es de aproximadamente 1 hora en los pacientes. La absorción oral de brensocatib no se ve afectada por la ingestión de alimentos. La administración simultánea con una comida rica en grasas retrasó 0,75 horas el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; sin embargo, el alcance de la absorción de brensocatib se mantuvo igual.

Distribución

Tras la administración oral, el volumen de distribución en estado estacionario era de 126-138 l (CV: 22,4-23,3 %) en pacientes adultos y 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3 %) en adolescentes con BNFQ. La unión de brensocatib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 82,2 %-87,2 %.

Biotransformación

Brensocatib se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Brensocatib representaba el 16,2 % de la radioactividad total en plasma. Solo se detectó un metabolito circulante importante, el tiocianato, en plasma. El tiocianato es un compuesto endógeno, y los datos clínicos demostraron que las concentraciones plasmáticas de tiocianato no se veían afectadas y permanecían en el intervalo normal con el tratamiento con brensocatib.

Interacciones

Estudios in vitro

Enzimas de CYP450

Brensocatib es un sustrato de CYP3A.

Brensocatib no inhibe CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP2D6. Los estudios *in vitro* no son concluyentes en lo que respecta al potencial de brensocatib para inducir CYP2B6 y CYP3A4. No puede excluirse la inducción *in vivo*.

Sistemas transportadores

Brensocatib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y una proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Brensocatib no es un sustrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y OCT2.

Brensocatib no es un inhibidor de la gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

Efecto de brensocatib en otros medicamentos

Los datos *in vitro* y los análisis farmacocinéticos de la población indican que es improbable que brensocatib inhiba o induzca de manera significativa la actividad de las isoenzimas del CYP o los transportadores de fármacos en los niveles de dosis clínicamente relevantes. No obstante, los estudios *in vitro* no fueron concluyentes con respecto al potencial de brensocatib para inducir CYP2B6 y CYP3A4, y no puede excluirse la inducción *in vivo*.

Efectos de otros medicamentos sobre brensocatib

El AUC y la $C_{máx}$. de brensocatib aumentaron en un 55 % y un 68 % con un inhibidor potente de CYP3A (p. ej., claritromicina) y en un 32 % y un 53 % con un inhibidor potente de la gp-P (p. ej., verapamilo), pero se redujeron en un 33 % y un 15 % con un inductor potente de CYP3A (p. ej.,

rifampicina). La $C_{\text{máx}}$. y el AUC se mantuvieron invariables con un inhibidor potente de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol). El efecto de la interacción en la exposición sistémica a brensocatib no es clínicamente relevante.

Eliminación

Tras una única dosis por vía oral de brensocatib radiomarcado, el 54,2 % de la dosis se excretó en la orina y el 28,3 % en las heces; la mayoría de la radioactividad se excretó en 72 horas. El brensocatib inalterado en la orina y las heces fue el 22,8 % y el 2,41 % de la dosis, respectivamente.

La semivida terminal fue de 32,6-39,6 horas (CV: 26,6-33,0 %) en pacientes adultos y 26,9-27,8 horas (CV: 26,8-37,3 %) en pacientes adolescentes.

Linealidad/No linealidad

Brensocatib presenta una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con una variabilidad intra e intersujetos de baja a moderada en un intervalo de dosis de 5 a 120 mg tras la administración única y un intervalo de dosis de entre 10 y 40 mg tras la administración una vez al día. El análisis farmacocinético de la población con datos agrupados de 11 estudios clínicos en sujetos sanos ($n = 291$) y pacientes con BNFQ ($n = 783$) demostró que la farmacocinética de brensocatib se puede describir de manera satisfactoria mediante un modelo bicompartimental con absorción oral de primer orden.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se observaron relaciones exposición-respuesta entre la exposición a brensocatib (AUC) y la eficacia clínica (es decir, disminución de la función pulmonar medida como VEF_1). En dosis de 25 mg, más del 99 % de los pacientes con BNFQ en el ensayo ASPEN alcanzaron un umbral de AUC que se asociaba a la mejora clínicamente relevante en el VEF_1 . No se detectaron relaciones entre la exposición y la respuesta relacionadas con la aparición de enfermedad periodontal o neumonía. Sí se observó relación entre la exposición a brensocatib (AUC) y la hiperqueratosis (leve y moderada). No obstante, la probabilidad prevista de hiperqueratosis leve o moderada era baja en la dosis de brensocatib de 25 mg (3,01 % en adultos y 3,36 % en adolescentes).

Poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población no reveló datos sugestivos de un efecto clínicamente significativo de la edad (intervalo: entre 12 y 85 años), el sexo, la raza/etnia o el peso corporal (intervalo: entre 32 y 155 kg) sobre la farmacocinética de brensocatib.

Población pediátrica

Conforme al análisis farmacocinético de la población, no había una diferencia clínicamente relevante relacionada con la edad en la farmacocinética de brensocatib entre los adultos y los adolescentes de entre 12 y 17 años. Brensocatib no se ha estudiado en niños menores de 12 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (puntuaciones de Child-Pugh de 5 a 12), el aclaramiento de brensocatib tras una única dosis fue comparable al de sujetos sanos. No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de la creatinina $\geq 15 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ y que no necesitan diálisis), el aclaramiento de brensocatib tras una única dosis fue comparable al de los sujetos sanos. No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Toxicidad general

En un estudio con ratas de 6 meses de duración se observaron cambios microscópicos en el riñón (túbulos basófilos en la zona exterior de la médula) y el pulmón (infiltración de neutrófilos perivasculares y acumulación de macrófagos vacuolados compatibles con fosfolípidos) en dosis de 50 mg/kg/día. Se consideró que el nivel sin efecto adverso observado era de 9 mg/kg/día (AUC 20 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [DMRH]).

En un estudio con perros de 9 meses de duración no se observaron efectos adversos en ninguna dosis (AUC 5 veces la DMRH). En un estudio anterior con perros de 6 meses de duración, la administración de brensocatib en una dosis de 50 mg/kg/día causó enfermedad periodontal que dio lugar a la finalización temprana del grupo. En dosis \geq 8 mg/kg/día, se observaron hallazgos microscópicos dependientes de la dosis en los testículos (degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos), en el epidídimo (reducción del número de espermatozoides y residuos celulares) y en el pulmón (acumulaciones de macrófagos vacuolados compatibles con fosfolípidos). En dosis de 50 mg/kg/día, se observaron hallazgos adicionales en el riñón (regeneración tubular) y en los tejidos linfoides (ganglios linfáticos axilares, mandibulares y mesentéricos, tejido linfoide asociado al intestino y el bazo) como indican las acumulaciones de macrófagos vacuolados.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionariofetal en ratas, tras el tratamiento con brensocatib desde 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el fin de la organogénesis embrionaria principal, se observaron malformaciones menores recuperables de escápula curvada y costillas onduladas en exposiciones plasmáticas (AUC) de 128 veces la exposición humana a la DMRH. Hubo un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas (posición anómala de la cintura pélvica y costillas verdaderas y/o falsas supernumerarias en las regiones cervical y toracolumbar) y diferencias en la osificación en un AUC \geq 42 veces la exposición humana a la DMRH. La dosis sin efecto en la toxicidad para el desarrollo estaba en el AUC de 3 veces la exposición humana a la DMRH. En un estudio del desarrollo embrionariofetal en conejos el tratamiento con brensocatib durante la implantación y la organogénesis principal causó toxicidad materna (reducción en el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos) en un AUC \geq 5 veces la exposición humana a la DMRH. No hubo efectos adversos para el desarrollo en un AUC de 20 veces la exposición humana a la DMRH.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas tratadas desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, no se observaron efectos adversos en ninguna dosis (hasta un AUC de 17 veces la exposición humana a la DMRH). Se detectó brensocatib en las crías, lo que sugiere que es probable que las crías masculinas y femeninas estuvieran expuestas a través de la leche materna durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Dihidrogenofosfato de calcio
Glicolato sódico de almidón

Sílice coloidal hidratado
Dibehenato de glicerol

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 4000 (PM 3350)
Talco
Óxido de hierro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE con papel de aluminio que contiene 14 comprimidos recubiertos con película.
Tamaño del envase de 28 comprimidos (2 blísteres de 14 comprimidos cada uno) en una caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1995/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Evaluación de la seguridad a largo plazo en pacientes tratados con Brinsupri en la vida real	4T de 2034

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR - 28 COMPRIMIDOS (2 BLÍSTERS DE 14 COMPRIMIDOS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brinsupri 25 mg comprimidos recubiertos con película
brensocatib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brensocatib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1995/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brinsupri

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE 14 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brinsupri 25 mg comprimidos
brensocatib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Insmed Netherlands B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Brinsupri 25 mg comprimidos recubiertos con película brensocatib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Brinsupri y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brinsupri
3. Cómo tomar Brinsupri
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brinsupri
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Brinsupri y para qué se utiliza

Qué es Brinsupri

Brinsupri contiene el principio activo brensocatib, que pertenece a la clase de medicamentos denominados inhibidores de la dispeptidil peptidasa 1 (DPP1).

Para qué se utiliza Brinsupri

Brinsupri se utiliza para tratar a pacientes a partir de 12 años con bronquiectasia no asociada a fibrosis quística (BNFQ) que han sufrido dos o más reagudizaciones o empeoramientos de los síntomas (también denominados exacerbaciones), en los últimos 12 meses. La BNFQ es una afección de larga duración (crónica) en la que las vías respiratorias de los pulmones están dañadas, lo que causa tos con producción de moco.

Cómo actúa Brinsupri

Brinsupri se dirige hacia una proteína denominada DPP1, que participa en el proceso que causa la inflamación de los pulmones. Al bloquear la actividad de esta proteína, el medicamento previene las reagudizaciones en los pulmones y puede mejorar algunos síntomas de la BNFQ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brinsupri

No tome Brinsupri si es alérgico a brensocatib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brinsupri si ha se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 12 años porque se desconoce su seguridad y sus beneficios en niños de este grupo de edad.

Otros medicamentos y Brinsupri

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se desconoce si Brinsupri puede dañar al feto. Si está embarazada, no debe tomar Brinsupri. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Brinsupri.

No hay información suficiente para decir si el medicamento pasa a la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o dejar de utilizar Brinsupri, en función del beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Su médico lo comentará con usted.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Brinsupri afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Contenido de sodio de Brinsupri

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio»

3. Cómo tomar Brinsupri

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de 12 años es un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Si toma más Brinsupri del que debe

Si toma más Brinsupri del que debe, busque atención médica urgente y lleve el envase del medicamento con usted.

Si olvidó tomar Brinsupri

Tome la siguiente dosis el día siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Brinsupri

No debe dejar de tomar Brinsupri sin comentarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- infección de nariz y garganta (infección del tracto respiratorio superior)
- diarrea y vómitos (gastroenteritis)
- cefalea (dolor de cabeza)

- problemas que afectan a las encías, como enrojecimiento, inflamación y sangrado de las encías (trastorno gingival)
- inflamación e infección de la encía y el hueso que rodean a los dientes (enfermedad periodontal)
- pequeñas zonas de engrosamiento de la piel (hiperqueratosis)
- erupción
- piel seca
- inflamación de la piel (dermatitis)
- descamación de las células muertas de la capa exterior de la piel (exfoliación de la piel)
- pérdida de pelo (alopecia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Brinsupri

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos están dañados o si el envase del medicamento presenta signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Brinsupri

- El principio activo es brensocatib. Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brensocatib (como monohidrato).
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina; dihidrogenofosfato de calcio; glicolato sódico de almidón, sílice coloidal hidratado y dibehenato de glicerol. Ver sección 2 «Contenido de sodio de Brinsupri» para obtener más información.
Revestimiento de los comprimidos: alcohol polivinílico; dióxido de titanio (E 171); macrogol 4000 (PM 3350); talco y óxido de hierro negro (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos (comprimidos) con película de Brinsupri 25 mg son comprimidos redondos y de color gris de un diámetro aproximado de 9 mm, con el número «25» grabado en una cara y «BRE» en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película se suministran en blísteres con papel de aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.