

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brinsupri 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brensocatib (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé de couleur grise, rond, d'un diamètre de 9 mm environ, portant la mention « 25 » gravée d'un côté et « BRE » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brinsupri est indiqué dans le traitement de la bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant eu au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Dose oubliée

Les patients qui ont oublié de prendre une dose doivent prendre la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas doubler la dose prise pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Brinsupri chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament doit être administré en une prise par jour avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections fongiques

Dans les études cliniques, les infections fongiques, principalement des candidoses indiquant une immunosuppression (p. ex. candidose orale, candidose œsophagienne, candidose oropharyngée, bronchite fongique) et des cas isolés d'infections à Aspergillus, ont été plus fréquentes avec le brensocatib 25 mg (1,5 %) qu'avec le placebo (1,1 %).

Patients immunodéprimés

La sécurité du brensocatib n'a pas été établie chez les patients immunodéprimés. La prudence est requise lors de l'utilisation du brensocatib chez les patients présentant une neutropénie modérée à sévère (taux de neutrophiles [PNN] en valeur absolue < 1 000/mm³).

Vaccinations

L'utilisation concomitante du brensocatib et de vaccins vivants atténués n'a pas fait l'objet d'évaluations. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée chez les patients recevant du brensocatib.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ne sont pas concluantes concernant le potentiel du brensocatib à induire le CYP2B6 et le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Une induction *in vivo* ne peut être exclue. L'administration concomitante avec des substrats du CYP3A4 utilisés dans le traitement de la bronchiectasie (p. ex. corticostéroïdes inhalés, antibiotiques macrolides ou bronchodilatateurs inhalés, tels que le salmétérol ou le vilanterol) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et une réduction de l'effet thérapeutique. Un ajustement du traitement concomitant peut être envisagé si l'efficacité est réduite.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du brensocatib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Brinsupri n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le brensocatib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal laissent supposer que le brensocatib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec brensocatib en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'humain. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brinsupri n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont : céphalée (9,2 %), hyperkératose (5,9 %), dermatite (4,2 %), rash cutané (4,1 %), infections des voies aériennes supérieures (3,9 %) et sécheresse cutanée (3,0 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité du brensocatib a été évaluée sur la population de sécurité regroupée de deux essais cliniques contrôlés par placebo, ASPEN et WILLOW, qui comptait 1 326 patients adultes et 41 patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de NCFB et qui avaient reçu au moins une dose de brensocatib pendant jusqu'à 52 semaines.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Gastroentérite
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Trouble gingival Parodontopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperkératose* Rash Sécheresse cutanée Dermatite

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		Exfoliation cutanée Alopécie

* Voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Hyperkératose

Dans la population de sécurité regroupée, l'hyperkératose (y compris lésion de la peau, kératose pilaire, rash avec exfoliation et kératose séborrhéique) a été rapportée plus fréquemment avec le brensocatib 25 mg qu'avec le placebo (5,9 % vs 3,1 %). Tous les événements étaient de sévérité légère à modérée.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose se base sur 41 sujets exposés au brensocatib lors de l'essai de phase 3 ASPEN de 52 semaines (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité chez ces adolescents était similaire à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Données sous forme de dose unique, les doses allant jusqu'à 120 mg n'ont pas montré de toxicité dépendante de la dose.

Il n'y a pas de traitement spécifique pour un surdosage de brensocatib. En cas de surdosage, le patient doit bénéficier d'un traitement de soutien et d'une surveillance appropriée si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le brensocatib est un inhibiteur compétitif et réversible de la dipeptidyl peptidase-1 (DDP1). La DDP1 active les protéases à sérine des neutrophiles (NSP) pro-inflammatoires au cours de la phase de maturation des neutrophiles dans la moelle épinière. Le brensocatib réduit l'activité des NSP impliquées dans la pathogénèse de la bronchectasie y compris de l'élastase des neutrophiles, de la cathepsine G et de la protéinase 3.

Effets pharmacodynamiques

Aucun effet d'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé à 5 fois la dose maximale journalière recommandée de brensocatib.

Efficacité clinique

L'efficacité du brensocatib a été évaluée dans un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, en groupes parallèles, multicentrique et multinationale (étude ASPEN), incluant un total de 1 721 patients âgés de 12 ans et plus, présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose (1 680 adultes et 41 adolescents).

Tous les patients ont été randomisés pour recevoir soit une dose de brensocatib (25 mg : n = 575 ; 10 mg : n = 583) soit une dose de placebo (n = 563), administrée une fois par jour pendant 52 semaines.

Tous les patients adultes inclus avaient eu des antécédents de bronchectasie non liée à la mucoviscidose confirmés par tomodensitométrie du thorax et au moins 2 exacerbations pulmonaires survenues au cours des 12 mois précédent la sélection. Les patients adolescents avaient eu au moins une exacerbation pulmonaire au cours des 12 mois précédents. Une exacerbation était définie par la nécessité d'un traitement par antibiotique par voie systémique, prescrit par le médecin pour des signes et symptômes d'infection respiratoire.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion de l'étude ASPEN sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients dans l'essai ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Âge (années), moyenne (ET)	60 (16)
Sexe féminin n (%)	1 107 (64)
Blancs n (%)	1 266 (74)
Noirs ou afro-américains n (%)	10 (1)
Asiatiques n (%)	191 (11)
Hispaniques ou latino-américains n (%)	511 (30)
≥ 3 EP au cours des 12 derniers mois n (%)	502 (29)
Ancien fumeur n (%)	510 (30)
ppVEMS ₁ après bronchodilatation, moyenne (ET)	74 (23)
Expectorations positives pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Traitements chroniques par macrolides n (%)	329 (19)

N = nombre de patients dans l'analyse en intention de traiter ; n = nombre de patients,

EP = exacerbations pulmonaires ; pp = pourcentage prédit, VEMS₁ = volume expiratoire forcé en une seconde ; ET = écart type.

Exacerbations

Le critère d'efficacité principal de l'étude ASPEN était le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires (EP) sur la période de traitement de 52 semaines.

Les exacerbations pulmonaires étaient définies comme une aggravation pendant 48 heures d'au moins 3 symptômes parmi les symptômes majeurs suivants : augmentation de la toux, du volume d'expectorations, de la purulence des expectorations ou essoufflement accru ou diminution de la tolérance à l'effort, fatigue et/ou sensation de malaise, et hémoptysie donnant lieu à la décision du professionnel de santé de prescrire des antibiotiques par voie systémique. Les exacerbations pulmonaires étaient considérées comme étant sévères s'il avait été nécessaire de recourir à un traitement par des antibiotiques par voie intraveineuse et/ou si elles avaient entraîné une hospitalisation.

Dans l'étude ASPEN, le traitement par 25 mg de brensocatib chez les patients présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose a été associé à des réductions significatives du taux annualisé des exacerbations pulmonaires comparé au placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 3.

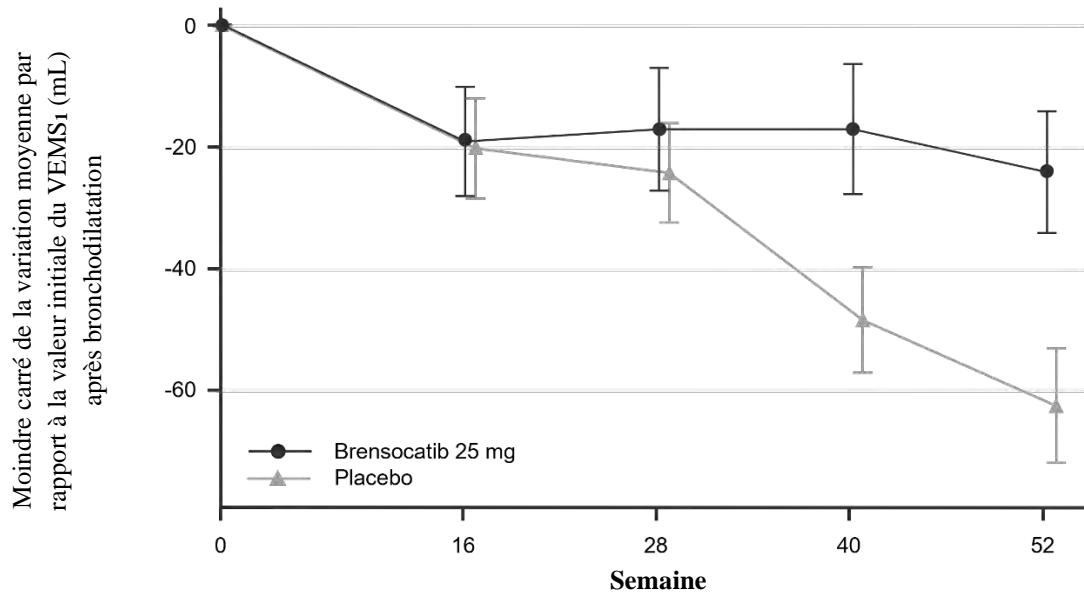
Tableau 3 : Critères d'évaluation relatifs aux exacerbations sur 52 semaines dans l'étude ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Taux annualisé d'EP	1,04	1,29	Rapport des taux (IC à 95 %) : 0,81 (0,69, 0,94)
Délai médian de survenue de la première EP (semaines)	50,71	36,71	Rapport de risque (IC à 95 %) : 0,83 (0,70, 0,97)
Proportion de patients sans exacerbation à la semaine 52 (%)	48,5	40,3	Rapport des cotes (IC à 95 %) : 1,40 (1,10, 1,79)

Fonction pulmonaire

La variation depuis l'inclusion du ppVEMS₁ après bronchodilatation a été évaluée en critère secondaire. Une diminution significative du déclin du VEMS₁ a été observée à la semaine 52 dans le groupe traité par brensocatob 25 mg comparé au placebo (différence de la moyenne des moindres carrés 38 % ; IC à 95 % : 11, 65) (Figure 1).

Figure 1 : Moindre carré de la variation moyenne (ET) par rapport à la valeur initiale du VEMS₁ (mL) après bronchodilatation dans le temps



Population pédiatrique (adolescents)

Dans l'étude pivot de 52 semaines, 41 adolescents (de 12 à < 18 ans) ont été randomisés pour recevoir soit 25 mg de brensocatib une fois par jour, soit 10 mg de brensocatib une fois par jour, soit le placebo. Le sous-groupe d'adolescents était de petite taille et l'étude n'était pas conçue pour analyser l'efficacité chez les adolescents ; les intervalles de confiance étaient larges et les résultats non concluants. Des tendances à la baisse des exacerbations pulmonaires ainsi qu'à des augmentation du VEMS post-bronchodilatateurs ont été observées avec 25 mg de brensocatib en comparaison du

placebo. Les données de sécurité et de pharmacocinétique chez les adolescents concordaient généralement avec observées chez les adultes (voir rubriques 4.8 et 5.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Brinsupri dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la NCFB (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité orale absolue du brensocatib n'a pas été étudiée chez les humains. Le brensocatib est rapidement absorbé après administration orale. Le T_{max} mesuré chez les patients avec les comprimés est d'approximativement 1 heure. L'absorption orale du brensocatib n'est pas modifiée par la prise de nourriture. L'administration avec un repas riche en graisses a retardé le temps requis pour atteindre la concentration maximale de 0,75 heure. Cependant, le taux d'absorption du brensocatib est resté identique.

Distribution

Après administration orale, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 126 à 138 L (CV : 22,4 à 23,3 %) chez les patients adultes et de 71,3 à 83,6 L (CV : 19,9 à 26,3 %) chez les adolescents présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines du brensocatib était de 82,2 % à 87,2 %.

Biotransformation

Le brensocatib est principalement métabolisé par le CYP3A. Le brensocatib représentait 16,2 % de la radioactivité totale dans le plasma. Un unique métabolite majeur circulant, le thiocyanate, a été détecté dans le plasma. Le thiocyanate est un composé endogène. Les données cliniques ont montré que les concentrations plasmatiques du thiocyanate n'étaient pas affectées pendant le traitement par le brensocatib et sont restées dans les valeurs normales.

Interactions

Études in vitro

Enzymes du CYP450

Le brensocatib est un substrat du CYP3A.

Le brensocatib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Les études *in vitro* ne sont pas concluantes concernant le potentiel inducteur du brensocatib sur le CYP2B6 et sur le CYP3A4. Un effet inducteur *in vivo* ne peut être exclu.

Systèmes transporteurs

Le brensocatib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Le brensocatib n'est pas un substrat de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2.

Le brensocatib n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K.

Effet du brensocatib sur d'autres médicaments

Les analyses pharmacocinétiques des populations et les données *in vitro* indiquent qu'il est improbable que le brensocatib inhibe ou induise significativement l'activité des isoenzymes du CYP ou des transporteurs de médicaments à des niveaux de dose cliniquement pertinents. Cependant, les études *in vitro* n'ont pas été concluantes concernant le potentiel inducteur du brensocatib sur le CYP2B6 et sur le CYP3A4, et un effet inducteur *in vivo* ne peut être exclu.

Effet d'autres médicaments sur le brensocatib

L'ASC et la C_{max} du brensocatib ont augmenté de 55 % et 68 % en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A (p. ex. clarithromycine) et de 32 % et 53 % en présence d'un inhibiteur puissant de la P-gp (p. ex. vérapamil), mais ont diminué de 33 % et 15 % en présence d'un inducteur puissant du CYP3A (p. ex. rifampicine). La C_{max} et l'ASC sont restées inchangées en présence d'un inhibiteur puissant de la pompe à protons (p. ex. ésoméprazole). L'interaction sur l'exposition systémique du brensocatib n'est pas cliniquement significatif.

Élimination

Après une simple dose orale de brensocatib radio-marqué, 54,2 % de la dose a été excrétée dans l'urine et 28,3 % dans les fèces. La grande majorité de la radioactivité a été excrétée en 72 heures. Le brensocatib non modifié représentait respectivement 22,8 % dans l'urine et 2,41 % de la dose dans les fèces.

La demi-vie terminale était de 32,6 à 39,6 heures (CV : 26,6 à 33,0 %) chez les patients adultes et de 26,9 à 27,8 heures (CV : 26,8 à 37,3 %) chez les patients adolescents.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du brensocatib est linéaire et indépendante du temps avec une variabilité intra- et inter-sujets faible à modérée pour les doses comprises entre 5 et 120 mg lors d'une administration unique et entre 10 et 40 mg lors d'une administration une fois par jour. L'analyse de population utilisant les données regroupées de 11 études cliniques chez des sujets sains (n = 291) et chez des patients présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose (n = 783) a mis en évidence que la pharmacocinétique du brensocatib peut être décrite de façon adéquate par un modèle à 2 compartiments avec absorption orale de premier ordre.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une relations exposition-réponse a été observée entre l'exposition au brensocatib (ASC) et l'efficacité clinique (c.-à-d. la baisse de la fonction pulmonaire mesurée par le VEMS). Dans l'essai ASPEN, plus de 99 % des patients présentant une bronchectasie non liée à la mucoviscidose et traités à la dose de 25 mg, ont atteint un seuil de l'ASC associé à une amélioration cliniquement significative du VEMS. Aucune relation exposition-réponse n'a été détectée pour la survenue de parodontopathie ou de pneumonie. Une relation entre l'exposition au brensocatib (ASC) et l'hyperkératose (légère et modérée) a été observée. Toutefois, la probabilité estimée de l'hyperkératose légère ou modérée avec 25 mg de brensocatib était faible (3,01 % chez les adultes et 3,36 % chez les adolescents).

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif lié à l'âge (fourchette : 12 à 85 ans), au sexe, à la race/origine ethnique ou au poids corporel (fourchette : 32 à 155 kg) sur la pharmacocinétique du brensocatib.

Population pédiatrique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y avait pas de différence cliniquement significative liée à l'âge dans la pharmacocinétique du brensocatib entre les adultes et les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Le brensocatib n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (scores de Child-Pugh de 5 à 12), la clairance du brensocatib après une dose unique était comparable à celle des sujets sains. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine $\geq 15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ et ne requérant pas de dialyse), la clairance du brensocatib après une dose unique était comparable à celle des sujets sains. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets ont été observés dans des études non cliniques uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Toxicité générale

Dans une étude de 6 mois conduite chez le rat, des altérations microscopiques des reins (tubules basophiles dans la partie médullaire externe) et des poumons (infiltration de neutrophiles périvasculaire et accumulation de macrophages vacuolisés compatible avec la présence de phospholipides) ont été observées à 50 mg/kg/jour La dose sans effet nocif observable était estimée à 9 mg/kg/jour (ASC 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [MRHD]).

Dans une étude de 9 mois conduite chez le chien, aucune réaction indésirable n'a été observée aux doses testées (ASC 5 fois la MRHD). Dans une étude précédente de 6 mois chez le chien, l'administration de brensocatib à raison de 50 mg/kg/jour a entraîné une parodontopathie conduisant à l'arrêt prématuré du traitement dans le groupe. À $\geq 8 \text{ mg/kg/jour}$, des modifications microscopiques dépendantes de la dose ont été observées dans les testicules (dégénérescence et atrophie des tubules séminifères), dans l'épididyme (nombre réduit de spermatozoïdes et débris cellulaires), et dans le poumon (accumulation de macrophages vacuolisés compatible avec la présence de phospholipides). À 50 mg/kg/jour, d'autres altérations microscopiques ont été observées dans les reins (régénération tubulaire) et dans les tissus lymphoïdes (ganglions lymphatiques axillaires, mandibulaires et mésentériques, tissu lymphoïde associé au tube digestif et à la rate) comme suggéré par les accumulations de macrophages vacuolisés.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Dans une étude portant sur la fertilité et le développement embryo-fœtal chez le rat, après un traitement par brensocatib administré pendant 2 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'à la fin de la phase d'organogenèse embryonnaire majeure, les malformations réversibles mineures de scapula courbée et côtes ondulées ont été observées à une exposition plasmatique (ASC) de 128 fois l'exposition humaine à la MRHD. Il y a eu une incidence accrue d'anomalies squelettiques (mauvais positionnement de la ceinture pelvienne et côtes entières et/ou courtes surnuméraires résiduelles dans les régions cervicale et thoracolombaire) et de différences d'ossification à une ASC ≥ 42 fois l'exposition humaine à la MRHD. La dose sans effet nocif observé concernant la toxicité pour le développement correspondait à une ASC de 3 fois l'exposition humaine à la MRHD. Dans une étude de la toxicité sur le développement embryo-fœtal chez le lapin, le traitement par brensocatib pendant l'implantation et la phase d'organogénèse majeure a induit une toxicité maternelle (réductions de la prise de poids et de la consommation de nourriture) à une ASC ≥ 5 fois l'exposition humaine à la MRHD. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur le développement à une ASC de 20 fois l'exposition humaine à la MRHD.

Dans une étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat traité du jour 6 de gestation jusqu'au jour 20 de lactation, aucune réaction indésirable n'a été observée aux doses testées (jusqu'à une ASC de 17 fois l'exposition humaine à la MRHD). Le brensocatib a été détecté chez les petits, suggérant que les mâles et femelles ont probablement été exposés par le lait maternel pendant la lactation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Glycolate d'amidon sodique
Silice colloïdale hydratée
Dibéhenate de glycérol

Enrobage du comprimé

Poly(alcool vinylique)
 Dioxyde de titane (E 171)
 Macrogol 4000 (masse moléculaire 3350)
 Talc
 Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alvéolée en PVC/PCTFE avec un feuillett d'aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.
Boîte en carton de 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés chacune).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1995/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : évaluation de la sécurité à long terme chez les patients traités par Brinsupri en conditions réelles d'utilisation.	T4 2034

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR – 28 COMPRIMÉS (2 PLAQUETTES DE 14 COMPRIMÉS)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Brinsupri 25 mg comprimés pelliculés
brensocatib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brensocatib (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1995/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brinsupri

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE DE 14 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brinsupri 25 mg comprimés
brensocatib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Insmed Netherlands B.V.

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Brinsupri 25 mg comprimés pelliculés brensocatib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Brinsupri et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brinsupri
3. Comment prendre Brinsupri
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Brinsupri
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brinsupri et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Brinsupri

Brinsupri contient la substance active brensocatib, qui appartient à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 1 (DPP1).

Dans quels cas Brinsupri est-il utilisé

Brinsupri est utilisé pour traiter les patients âgés de 12 ans et plus présentant une bronchectasie non mucoviscidosique qui ont connu au moins deux poussées ou aggravations des symptômes (également appelées exacerbations) au cours des 12 derniers mois. La bronchectasie non mucoviscidosique est une maladie chronique (au long cours) caractérisée par l'atteinte des voies respiratoires des poumons, entraînant une toux et la production de mucus dans les bronches.

Comment Brinsupri fonctionne

Brinsupri cible une protéine appelée DPP1 qui est impliquée dans le processus inflammatoire des poumons. En bloquant l'activité de ces protéines, le médicament prévient les exacerbations des infections pulmonaires et peut améliorer certains symptômes de la bronchectasie non mucoviscidosique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brinsupri

Ne prenez jamais Brinsupri si vous êtes allergique au brensocatib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brinsupri si vous avez été récemment vacciné ou prévoyez de vous faire vacciner.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de moins de 12 ans, car sa sécurité et ses bénéfices n'ont pas été étudiés chez les enfants de ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brinsupri

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si Brinsupri peut être nocif pour votre enfant à naître. Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Brinsupri. S'il est possible que vous tombiez enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception adéquat pendant le traitement par Brinsupri.

On ne dispose pas de suffisamment d'informations pour savoir si le médicament passe dans le lait maternel humain. Il convient de décider si l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement par Brinsupri doit être interrompu, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. Votre médecin en discutera avec vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Brinsupri affecte votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Brinsupri contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Brinsupri

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est d'un comprimé de 25 mg pris par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de Brinsupri que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Brinsupri que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin et emportez l'emballage du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Brinsupri

Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brinsupri

N'arrêtez pas de prendre ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection du nez et de la gorge (infection des voies aériennes supérieures)
- diarrhée et vomissements (gastroentérite)
- maux de tête
- problèmes affectant les gencives, y compris gencives rougies, gonflées et qui saignent (trouble gingival)
- inflammation et infection des gencives et des os autour des dents (parodontopathie)
- petites zones de peau épaisse (hyperkératose)
- éruption cutanée
- peau sèche
- inflammation de la peau (dermatite)
- desquamation de cellules mortes de l'épiderme (exfoliation cutanée)
- perte de cheveux (alopecie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brinsupri

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les comprimés sont endommagés ou si l'emballage du médicament présente des traces de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brinsupri

- La substance active est le brensocatib. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brensocatib (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline ; hydrogénophosphate de calcium dihydraté ; glycolate d'amidon sodique ; silice colloïdale hydratée et dibéhenate de glycérol. Pour plus d'informations, voir « Brinsupri contient du sodium » dans la rubrique 2.
Enrobage du comprimé : poly(alcool vinylique) ; dioxyde de titane (E 171) ; macrogol 4000 (masse moléculaire 3350) ; talc et oxyde de fer noir (E 172).

Comment se présente Brinsupri et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) de Brinsupri 25 mg sont des comprimés ronds, de couleur grise, d'environ 9 mm de diamètre, portant la mention « 25 » gravée d'un côté et « BRE » de l'autre.

Les comprimés pelliculés sont fournis dans des plaquettes avec un feuillet d'aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.