

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brinsupri 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brensocatib (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rotonda, grigia, con diametro di circa 9 mm, con impressa la scritta "25" su un lato e "BRE" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brinsupri è indicato per il trattamento delle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (*non-cystic fibrosis bronchiectasis*, NCFB) in pazienti di età pari o superiore ai 12 anni con due o più esacerbazioni nei 12 mesi precedenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 25 mg per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

Dose saltata

I pazienti che saltano una dose devono assumere la dose successiva al momento previsto il giorno successivo. I pazienti non devono raddoppiare la dose per compensare la dose dimenticata.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Nei pazienti con compromissione renale o epatica non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Brinsupri nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Questo medicinale deve essere assunto una volta al giorno con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni fungine

Negli studi clinici, le infezioni fungine, prevalentemente associate a Candida, indicative di immunosoppressione (cioè candidosi orale, candidosi esofagea, candidosi orofaringea, bronchite fungina) e casi isolati di infezioni da Aspergillus, sono state più frequenti con brensocatib 25 mg (1,5%) rispetto al placebo (1,1%).

Pazienti immunocompromessi

La sicurezza di brensocatib non è stata stabilita in pazienti immunocompromessi. Si raccomanda cautela quando si usa brensocatib in pazienti con neutropenia da moderata a severa (conta assoluta dei neutrofili (*[absolute neutrophil count, ANC]* < 1 000/mm³).

Vaccinazioni

L'uso concomitante di brensocatib con vaccini vivi attenuati non è stato valutato. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato nei pazienti che ricevono brensocatib.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi *in vitro* sono inconcludenti riguardo a una potenziale induzione di CYP2B6 e CYP3A4 da parte di brensocatib (vedere paragrafo 5.2). Un'induzione *in vivo* non può essere esclusa. La co-somministrazione con substrati del CYP3A4 utilizzati nelle bronchiectasie (ad es. corticosteroidi inalatori, antibiotici macrolidi o broncodilatatori inalatori quali salmeterolo o vilanterolo) può portare a concentrazioni plasmatiche ridotte e a un effetto terapeutico ridotto. Se l'efficacia è ridotta, si può prendere in considerazione una modifica del trattamento concomitante.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di brensocatib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Brinsupri non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se brensocatib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati disponibili negli animali suggeriscono l'escrezione di brensocatib nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con brensocatib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brinsupri non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono cefalea (9,2%), ipercheratosi (5,9%), dermatite (4,2%), eruzione cutanea (4,1%), infezioni delle vie respiratorie superiori (3,9%) e cute secca (3,0%).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di brensocatib è stata valutata nella popolazione aggregata valutabile ai fini della sicurezza di due studi clinici controllati verso placebo, ASPEN e WILLOW, comprendenti 1 326 pazienti adulti e 41 pazienti adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con NCFB, che avevano ricevuto almeno una dose di brensocatib per un massimo di 52 settimane.

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori Gastroenterite
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Patologia gengivale Malattia periodontale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Ipercheratosi* Eruzione cutanea Cute secca Dermatite Esfoliazione cutanea Alopecia

* Vedere sotto, "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipercheratosi

Nella popolazione aggregata valutabile ai fini della sicurezza, l'ipercheratosi (comprendente lesione cutanea, cheratosi pilare, eruzione esfoliativa e cheratosi seborroica) è stata segnalata più frequentemente con brensocatib 25 mg rispetto al placebo (5,9% vs 3,1%). Tutti gli eventi erano di entità lieve o moderata.

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con NCFB si basa su 41 soggetti esposti a brensocatib nello studio di fase 3 ASPEN di 52 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza in questi adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).**

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 120 mg, somministrate come dose singola, non hanno evidenziato effetti tossici correlati alla dose.

Per il sovradosaggio di brensocatib non esiste alcun trattamento specifico. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con misure di supporto e con un adeguato monitoraggio, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**; codice ATC: **non ancora assegnato**.

Meccanismo d'azione

Brensocatib è un inibitore competitivo e reversibile della dipeptidil-peptidasi 1 (DPP1). La DPP1 attiva le serina proteasi proinfiammatorie dei neutrofili (*neutrophil serine proteases*, NSP) durante la maturazione dei neutrofili nel midollo osseo. Brensocatib riduce l'attività delle NSP coinvolte nella patogenesi delle bronchiectasie, incluse elastasi neutrofila, catepsina G e proteinasi 3.

Effetti farmacodinamici

Con dosi 5 volte superiori rispetto alla dose massima giornaliera raccomandata di brensocatib, non sono stati osservati effetti sul prolungamento del QTc.

Efficacia clinica

L'efficacia di brensocatib è stata valutata in uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, multicentrico, multinazionale (ASPEN) su un totale di 1 721 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni affetti da NCFB (1 680 adulti e 41 adolescenti).

Tutti i pazienti sono stati randomizzati a una delle due dosi di brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) o al placebo (n = 563), somministrati una volta al giorno per 52 settimane.

Tutti i pazienti adulti arruolati avevano una storia di NCFB confermata tramite tomografia computerizzata del torace, con almeno 2 esacerbazioni polmonari documentate prima dello screening nei 12 mesi precedenti. I pazienti adolescenti avevano presentato almeno una exacerbazione polmonare nei 12 mesi precedenti. Un'esacerbazione qualificante è stata definita dalla necessità di un ciclo di antibiotici sistematici prescritto dal medico per i segni e i sintomi di un'infezione respiratoria.

I dati demografici e le caratteristiche al basale nello studio ASPEN sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Dati demografici e caratteristiche al basale dei pazienti nello studio ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Età (anni), media (DS)	60 (16)
Sesso femminile n (%)	1 107 (64)
Bianchi n (%)	1 266 (74)
Neri o afroamericani n (%)	10 (1)
Asiatici n (%)	191 (11)
Ispanici o latinoamericani n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx nei 12 mesi precedenti n (%)	502 (29)
Ex fumatori n (%)	510 (30)
ppFEV ₁ post-broncodilatatore, media (DS)	74 (23)
Espettorato positivo per <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Terapia cronica con macrolidi n (%)	329 (19)

N = numero di pazienti nel set di analisi *intent-to-treat*; n = numero di pazienti; PEx = esacerbazioni polmonari (*pulmonary exacerbations*); pp = percentuale prevista; FEV₁ = volume espiratorio forzato (*forced expiratory volume*) in 1 secondo; DS = deviazione standard

Esacerbazioni

L'endpoint primario di efficacia nello studio ASPEN è stato il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari (PEx) durante il periodo di trattamento di 52 settimane.

Le esacerbazioni polmonari sono state definite come peggioramento di 3 o più sintomi maggiori nell'arco di 48 ore, con aumento della tosse, del volume dell'espettorato, della purulenza dell'espettorato o aumento della dispnea o riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e affaticamento e/o malessere ed emottisi, con conseguente decisione del professionista sanitario di prescrivere antibiotici sistematici. Le esacerbazioni polmonari sono state considerate severe se richiedevano un trattamento con antibiotici endovenosi e/o portavano al ricovero ospedaliero.

Nello studio ASPEN, il trattamento con 25 mg di brensocatib in pazienti con NCFB ha portato a riduzioni significative del tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari rispetto al placebo. I risultati principali sono riportati nella Tabella 3.

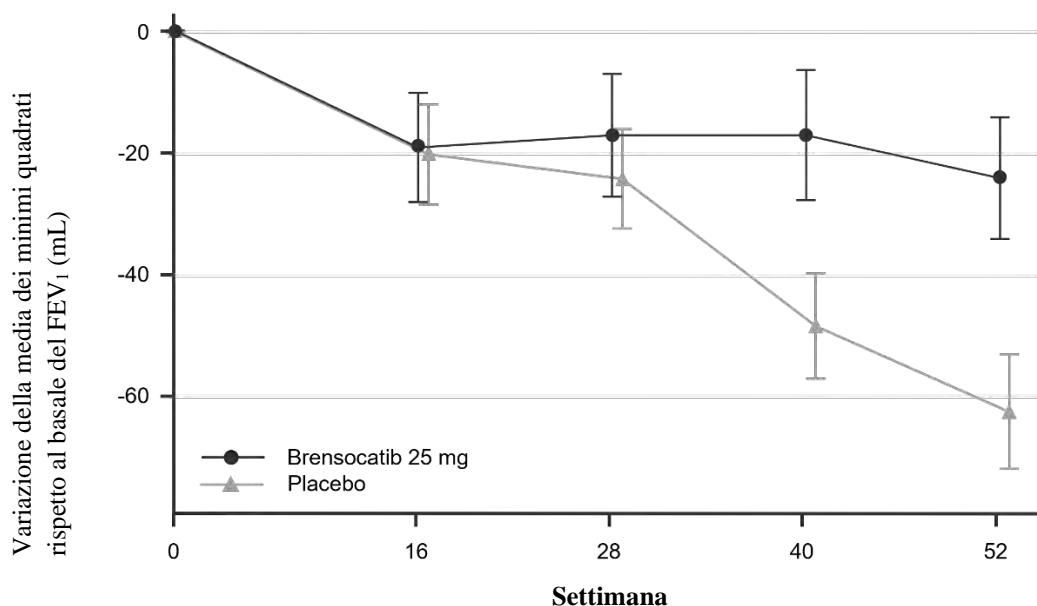
Tabella 3: Endpoint delle esacerbazioni nell'arco di 52 settimane nello studio ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Tasso annualizzato di PEx	1,04	1,29	<i>Rate ratio (IC 95%): 0,81 (0,69; 0,94)</i>
Tempo mediano alla prima PEx (settimane)	50,71	36,71	<i>Rapporto di rischio (IC 95%): 0,83 (0,70; 0,97)</i>
Percentuale di pazienti senza esacerbazioni alla settimana 52 (%)	48,5	40,3	<i>Odds ratio (IC 95%): 1,40 (1,10; 1,79)</i>

Funzionalità polmonare

La variazione rispetto al basale del FEV₁ post-broncodilatatore è stata valutata come endpoint secondario. Una dose di brensocatib da 25 mg ha ridotto significativamente il declino del FEV₁ rispetto al placebo alla settimana 52 (differenza della media dei minimi quadrati 38; IC 95%: 11; 65 (Figura 1).

Figura 1: Variazione della media LS (ES) rispetto al basale del FEV₁ post-broncodilatatore (mL) nel tempo



Popolazione pediatrica (adolescenti)

Nello studio cardine di 52 settimane, 41 adolescenti (da 12 a < 18 anni) sono stati randomizzati a brensocatib 25 mg una volta al giorno, brensocatib 10 mg una volta al giorno o placebo. Il sottogruppo degli adolescenti era piccolo e lo studio non aveva la potenza per dimostrare l'efficacia negli adolescenti; gli intervalli di confidenza erano ampi e i risultati sono inconcludenti. Con 25 mg di brensocatib è stata osservata una tendenza verso meno esacerbazioni polmonari e variazioni positive del FEV₁ post-broncodilatatore rispetto al placebo. I dati sulla sicurezza e sulla farmacocinetica negli adolescenti sono stati in genere coerenti con quelli degli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Brinsupri in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la NCFB (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di brensocatib non è stata studiata negli esseri umani. Brensocatib è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Il T_{max} per le compresse è di circa 1 ora nei pazienti. L'assorbimento orale di brensocatib non viene modificato dall'assunzione di cibo. La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi ha differito il tempo al raggiungimento del picco della concentrazione di 0,75 ore, ma l'entità dell'assorbimento di brensocatib è rimasta invariata.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 126-138 L (CV: 22,4-23,3%) nei pazienti adulti e 71,3-83,6 L (CV: 19,9-26,3%) negli adolescenti con NCFB. Il legame di brensocatib alla proteine plasmatiche umane è stato dell'82,2%-87,2%.

Biotrasformazione

Brensocatib viene metabolizzato prevalentemente dal CYP3A. Brensocatib è stato responsabile del 16,2% della radioattività plasmatica totale. Nel plasma è stato riscontrato solo un metabolita circolante principale, il tiocianato. Il tiocianato è una sostanza endogena e i dati clinici hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di tiocianato non venivano modificate e rimanevano comprese nell'intervallo normale durante il trattamento con brensocatib.

Interazioni

Studi in vitro

Enzimi del CYP450

Brensocatib è un substrato del CYP3A.

Brensocatib non inibisce CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Gli studi *in vitro* sono inconcludenti riguardo a una potenziale induzione di CYP2B6 e CYP3A4 da parte di brensocatib. Un'induzione *in vivo* non può essere esclusa.

Sistemi trasportatori

Brensocatib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Brensocatib non è un substrato di MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2. Brensocatib non è un inibitore di P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Effetti di brensocatib su altri medicinali

I dati *in vitro* e le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che è improbabile che brensocatib inibisca o induca significativamente l'attività degli isoenzimi CYP o dei trasportatori farmacologici a livelli di dose clinicamente rilevanti. Tuttavia, gli studi *in vitro* sono stati inconcludenti riguardo a una potenziale induzione di CYP2B6 e CYP3A4 da parte di brensocatib, e un'induzione *in vivo* non può essere esclusa.

Effetti di altri medicinali su brensocatib

L'AUC e la C_{max} di brensocatib sono aumentate del 55% e 68% con un inibitore potente del CYP3A (ad es. claritromicina) e del 32% e 53% con un inibitore potente della P-gp (ad es. verapamil), ma sono diminuite del 33% e 15% con un induttore potente del CYP3A (ad es. rifampicina). C_{max} e AUC sono rimaste invariate con un inibitore potente della pompa protonica (ad es. esomeprazolo). L'effetto dell'interazione sull'esposizione sistemica a brensocatib non è clinicamente rilevante.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di brensocatib radiomarcato, il 54,2% della dose è stato escreto nelle urine e il 28,3% nelle feci, e la maggior parte della radioattività è stata escreta entro 72 ore. La percentuale di brensocatib invariato nelle urine e nelle feci è stata, rispettivamente, del 22,8% e 2,41% della dose.

L'emivita terminale è stata di 32,6-39,6 ore (CV: 26,6-33,0%) nei pazienti adulti e 26,9-27,8 ore (CV: 26,8-37,3%) nei pazienti adolescenti.

Linearità/Non linearità

Brensocatib presenta una farmacocinetica lineare e indipendente dal tempo, con variabilità intra e interindividuale bassa o moderata, in un intervallo di dose di 5-120 mg dopo somministrazione singola e in un intervallo di dose di 10-40 mg dopo somministrazione una volta al giorno. L'analisi farmacocinetica di popolazione sui dati aggregati ottenuti in 11 studi clinici in soggetti sani (n = 291) e pazienti con NCFB (n = 783) ha mostrato che la farmacocinetica di brensocatib può essere descritta adeguatamente con un modello bicompartimentale con assorbimento orale di primo ordine.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Tra l'esposizione a brensocatib (AUC) e l'efficacia clinica (cioè declino della funzionalità polmonare misurata come FEV₁) sono state osservate relazioni esposizione-risposta. Con 25 mg, > 99% dei pazienti con NCFB nello studio ASPEN ha raggiunto una soglia AUC associata a un miglioramento clinicamente rilevante del FEV₁. Non sono state osservate relazioni esposizione-risposta per la comparsa di malattia periodontale o polmonite. È stata osservata una relazione tra l'esposizione a brensocatib (AUC) e l'ipercheratosi (lieve e moderata). Tuttavia, la probabilità prevista di ipercheratosi lieve o moderata con 25 mg di brensocatib era bassa (3,01% negli adulti e 3,36% negli adolescenti).

Popolazioni particolari

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto clinicamente significativo dell'età (intervallo: da 12 a 85 anni), del sesso, dell'etnia o del peso corporeo (intervallo: da 32 a 155 kg) sulla farmacocinetica di brensocatib.

Popolazione pediatrica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi sono state differenze clinicamente rilevanti correlate all'età nella farmacocinetica di brensocatib tra adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Brensocatib non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (punteggio di Child-Pugh compreso tra 5 e 12), la clearance di brensocatib dopo una singola dose è stata paragonabile a quella dei soggetti sani. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina $\geq 15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ senza necessità di dialisi), la clearance di brensocatib dopo una singola dose è stata paragonabile a quella dei soggetti sani. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi preclinici sono stati

osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Tossicità generale

In uno studio di 6 mesi condotto nel ratto, sono state osservate alterazioni microscopiche nel rene (tubuli basofili nella midollare esterna) e nel polmone (infiltrazione neutrofila perivascolare e accumulo di macrofagi vacuolizzati compatibile con fosfolipidi) con dosi di 50 mg/kg/giorno. La dose senza effetto avverso osservabile è stata considerata pari a 9 mg/kg/giorno (AUC 20 volte superiore rispetto alla dose umana massima raccomandata [*maximum recommended human dose, MRHD*]).

In uno studio di 9 mesi condotto nel cane, non sono stati osservati effetti avversi con qualsiasi dose (AUC 5 volte superiore rispetto alla MRHD). In uno studio precedente di 6 mesi condotto nel cane, la somministrazione di brensocatib a dosi di 50 mg/kg/giorno ha portato a malattia periodontale, con conseguente termine precoce dello studio in questo gruppo. Con ≥ 8 mg/kg/giorno si sono ottenuti risultati microscopici dose-dipendenti nel testicolo (degenerazione e atrofia dei tubuli seminiferi), nell'epididimo (numero ridotto di spermatozoi e detriti cellulari) e nel polmone (accumulo di macrofagi vacuolizzati compatibile con fosfolipidi). Con 50 mg/kg/giorno, si sono ottenuti ulteriori risultati microscopici nel rene (trigenerazione tubulare) e nel tessuto linfoide (linfonodi ascellari, mandibolari e mesenterici, tessuto linfoide intestinale e milza), come indicato dall'accumulo di macrofagi vacuolizzati.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embriofetale condotto nel ratto, dopo trattamento con brensocatib da 2 settimane prima dell'accoppiamento, durante l'accoppiamento e fino alla fine della fase principale dell'organogenesi embrionale, si sono osservate malformazioni minori reversibili, come scapola alata e coste ondulate, con un'esposizione plasmatica (AUC) 128 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD. Con un'AUC ≥ 42 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD, vi è stata un'incidenza aumentata di variazioni scheletriche (malposizionamento del cingolo pelvico e coste soprannumerarie rudimentali intere e/o corte nelle regioni cervicale e toraco-lombare) e differenze nell'ossificazione. La dose priva di effetto in termini di tossicità dello sviluppo era con un'AUC 3 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD. In uno studio sullo sviluppo embriofetale condotto nel coniglio, il trattamento con brensocatib durante l'impianto e la fase principale dell'organogenesi ha indotto tossicità materna (riduzione dell'aumento del peso corporeo e del consumo di cibo) con un'AUC ≥ 5 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD. Con un'AUC 20 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD, non sono stati riscontrati effetti avversi sullo sviluppo.

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale condotto in ratti trattati dal giorno 6 di gestazione fino al giorno 20 di allattamento, non sono stati osservati effetti avversi con qualsiasi dose (AUC fino a 17 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla MRHD). Brensocatib è stato riscontrato nei cuccioli, il che suggerisce che i cuccioli maschi e femmine erano stati probabilmente esposti attraverso il latte materno durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Sodio amido glicolato
Silice colloidale idrata
Glicerolo dibeenoato

Film di rivestimento

Poli(vinil alcool)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000 (MW 3350)
Talco
Ossido di ferro nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in pellicola di alluminio PVC/PCTFE contenente 14 compresse rivestite con film.
Confezione da 28 compresse (2 blister da 14 compresse ciascuno) in una scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1995/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Valutazione della sicurezza a lungo termine in pazienti trattati con Brinsupri nel contesto del mondo reale.	Q4 2034

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – 28 COMPRESSE (2 BLISTER DA 14 COMPRESSE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Brinsupri 25 mg compresse rivestite con film
brensocatib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brensocatib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1995/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Brinsupri

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brinsupri 25 mg compresse
brensocatib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Insmed Netherlands B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Brinsupri 25 mg compresse rivestite con film brensocatib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Brinsupri e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Brinsupri
3. Come prendere Brinsupri
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Brinsupri
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Brinsupri e a cosa serve

Cos'è Brinsupri

Brinsupri contiene il principio attivo brensocatib, appartenente alla classe di medicinali degli inibitori della dipeptidil-peptidasi 1 (DPP1).

A cosa serve Brinsupri

Brinsupri viene utilizzato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore ai 12 anni con bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (NCFB) che hanno manifestato due o più riacutizzazioni o un peggioramento dei sintomi (anche denominati esacerbazioni) nei 12 mesi precedenti. Le NCFB sono una malattia di lunga durata (cronica) caratterizzata da lesioni delle vie aeree nei polmoni, che portano a tosse con produzione di muco.

Come agisce Brinsupri

Brinsupri è diretto contro una proteina denominata DPP1, che è coinvolta nel processo che causa l'infiammazione nei polmoni. Bloccando l'attività di questa proteina, il medicinale previene le riacutizzazioni nei polmoni e può migliorare alcuni sintomi delle NCFB.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Brinsupri

Non prenda Brinsupri se è allergico a brensocatib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Brinsupri se è stato vaccinato di recente o sta per essere vaccinato.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ai 12 anni, perché la sua sicurezza e i suoi benefici in bambini di questo gruppo di età non sono noti.

Altri medicinali e Brinsupri

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Brinsupri possa danneggiare il nascituro. Se è in gravidanza, non deve prendere Brinsupri. Se può entrare in gravidanza, deve usare misure contraccettive adeguate durante il trattamento con Brinsupri.

Non sono disponibili informazioni sufficienti che consentano di dire se il medicinale passi nel latte materno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere l'uso di Brinsupri tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Il medico ne discuterà con lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Brinsupri alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Brinsupri contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Brinsupri

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni è di una compressa da 25 mg assunta per bocca una volta al giorno, con o senza cibo.

Se prende più Brinsupri di quanto deve

Se prende più Brinsupri di quanto deve, si rivolga urgentemente a un medico, portando con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Brinsupri

Prenda la dose successiva all'ora abituale il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Brinsupri

Non smetta di prendere Brinsupri senza averne discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- infezione al naso e alla gola (infezione delle vie respiratorie superiori)

- diarrea e vomito (gastroenterite)
- mal di testa
- problemi alle gengive, comprendenti gengive arrossate, gonfie e sanguinanti (patologia gengivale)
- infiammazione e infezione delle gengive e delle ossa che circondano i denti (malattia periodontale)
- ispessimento di piccole aree cutanee (ipercheratosi)
- eruzione cutanea
- pelle secca
- infiammazione della pelle (dermatite)
- desquamazione di cellule morte dello strato cutaneo esterno (esfoliazione cutanea)
- caduta dei capelli (alopecia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Brinsupri

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che le compresse sono danneggiate o se sono presenti segni di manomissione sulla confezione del medicinale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Brinsupri

- Il principio attivo è brensocatib. Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brensocatib (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato diidrato, sodio amido glicolato, silice colloidale idrata e glicerolo dibeenoato. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 2 ‘Brinsupri contiene sodio’.
Film di rivestimento: poli(vinil alcool), titanio diossido (E 171), macrogol 4000 (MW 3350), talco e ossido di ferro nero (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Brinsupri e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compresse) da 25 mg di Brinsupri sono rotonde, grigie, con diametro di circa 9 mm, con impressa la scritta “25” su un lato e “BRE” sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film sono fornite in blister in pellicola di alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 28 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Insmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Paesi Bassi

Produttore

Pathéon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.