

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brinsupri 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brensocatib (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido redondo, cinzento, com aproximadamente 9 mm de diâmetro, com a marcação “25” de um lado e “BRE” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brinsupri é indicado para o tratamento da bronquiectasia não fibrose quística (BNCF) em doentes a partir dos 12 anos de idade com duas ou mais exacerbações nos 12 meses anteriores.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 25 mg por via oral uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Dose omitida

Doentes que omitam uma dose devem tomar a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar para compensar a dose omitida.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Brinsupri em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O medicamento deve ser tomado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções fúngicas

Em estudos clínicos, as infeções fúngicas, principalmente relacionadas com *Candida*, indicativas de imunossupressão (ou seja, candidíase oral, candidíase esofágica, candidíase orofaríngea, bronquite fúngica) e casos isolados de infeções por *Aspergillus*, foram mais frequentes com brensocatib 25 mg (1,5%) comparativamente com placebo (1,1%).

Doentes imunocomprometidos

A segurança de brensocatib em doentes imunocomprometidos não foi estabelecida. Recomenda-se precaução na utilização de brensocatib em doentes com neutropenia moderada a grave (contagem absoluta de neutrófilos [ANC] < 1000/mm³).

Vacinações

A utilização concomitante de brensocatib e vacinas vivas atenuadas não foi avaliada. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada em doentes a receberem brensocatib.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos *in vitro* são inconclusivos relativamente ao potencial de brensocatib de indução do CYP2B6 e CYP3A4 (ver secção 5.2). A indução *in vivo* não pode ser excluída. A administração concomitante com substratos do CYP3A4 utilizados na bronquiectasia (p. ex., corticosteroides inalados, antibióticos macrólidos ou broncodilatadores inalados, tais como salmeterol ou vilanterol) pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas e na redução do efeito terapêutico. O ajuste do tratamento concomitante pode ser considerado caso se verifique uma diminuição da eficácia.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de brensocatib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Brinsupri não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se o brensocatib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais sugeriram excreção de brensocatib no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com brensocatib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade no ser humano. Estudos em animais não indicam efeitos na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Brinsupri sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência são cefaleias (9,2%), hiperqueratose (5,9%), dermatite (4,2%), erupção cutânea (4,1%), infeções das vias respiratórias superiores (3,9%) e pele seca (3,0%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de brensocatib foi avaliada na população de segurança agrupada de dois ensaios clínicos controlados com placebo, ASPEN e WILLOW, que consistiram em 1326 doentes adultos e 41 adolescentes a partir dos 12 anos de idade com BNCF, que receberam pelo menos uma dose de brensocatib durante até 52 semanas.

As frequências das reações adversas são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores Gastroenterite
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Perturbação gengival Doença periodontal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperqueratose* Erupção cutânea Pele seca Dermatite Exfoliação cutânea Alopecia

* Ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hiperqueratose

Na população de segurança agrupada, a hiperqueratose (incluindo lesão cutânea, queratose pilar, erupção exfoliativa e queratose seborreica) foi notificada com maior frequência com brensocatib 25 mg do que com placebo (5,9% *versus* 3,1%). Todos os acontecimentos foram de intensidade ligeira ou moderada.

População pediátrica

A avaliação da segurança em adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade com BNCF baseia-se em 41 indivíduos expostos a brensocatib no ensaio de Fase 3 de 52 semanas ASPEN (ver secção 5.1). O perfil de segurança nestes adolescentes foi similar ao observado em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Doses de até 120 mg, administradas em dose única, não apresentaram evidências de toxicidade relacionada com a dose.

Não se conhece um tratamento específico para a sobredosagem com brensocatib. Em caso de sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

Brensocatib é um inibidor competitivo e reversível da dipeptidil peptidase 1 (DPP1). A DPP1 ativa as serino-proteases neutrofílicas pró-inflamatórias (*pro inflammatory neutrophil serine proteases*, NSPs) durante a maturação dos neutrófilos na medula óssea. O brensocatib reduz a atividade das NSPs implicadas na patogénese da bronquiectasia, incluindo elastase neutrofílica, cathepsina G e proteinase 3.

Efeitos farmacodinâmicos

Com 5 vezes a dose diária máxima recomendada de brensocatib não houve efeito no prolongamento do intervalo QTc.

Eficácia clínica

A eficácia de brensocatib foi avaliada num ensaio multinacional, multicêntrico, com grupos paralelos, dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo (ASPEN) com um total de 1721 doentes a partir dos 12 anos de idade com BNCF (1680 adultos e 41 adolescentes).

Todos os doentes foram aleatorizados para uma de duas doses de brensocatib (25 mg; n = 575; 10 mg; n = 583) ou placebo (n = 563), administrada uma vez ao dia durante 52 semanas.

Todos os doentes adultos recrutados tinham antecedentes de BNCF confirmada por tomografia computadorizada do tórax com pelo menos 2 exacerbações pulmonares documentadas antes da triagem nos últimos 12 meses. Os doentes adolescentes tinham pelo menos uma exacerbação pulmonar nos últimos 12 meses. Uma exacerbação qualificável foi definida pela necessidade de um tratamento com antibióticos sistémicos prescritos por um médico devido a sinais e sintomas de infeção respiratória.

As características demográficas e iniciais do ensaio ASPEN são fornecidas na Tabela 2.

Tabela 2: Características demográficas e iniciais dos doentes no ensaio ASPEN

	ASPEN (N = 1721)
Idade (anos), média (DP)	60 (16)
Mulheres n (%)	1107 (64)
Caucasianos n (%)	1266 (74)
Negros ou afro-americanos n (%)	10 (1)
Asiáticos n (%)	191 (11)
Hispanicos ou latinos n (%)	511 (30)
≥ 3 ExP nos últimos 12 meses n (%)	502 (29)
Ex-fumador n (%)	510 (30)
ppVEF ₁ pós-broncodilatador, média (DP)	74 (23)
Expetoração positiva para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Terapêutica crónica com macrólidos n (%)	329 (19)

N = número de doentes no conjunto de análise com intenção de tratar; n = número de doentes; ExP = exacerbações pulmonares; pp = percentagem prevista; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo; DP = desvio padrão

Exacerbações

O parâmetro de avaliação de eficácia primário no ensaio ASPEN foi a taxa anualizada de exacerbações pulmonares (ExP) ao longo do período de tratamento de 52 semanas.

As exacerbações pulmonares foram definidas como o agravamento de 3 ou mais sintomas importantes ao longo de 48 horas, com aumento da tosse, do volume de expetoração, da purulência da expetoração ou aumento da falta de ar ou diminuição da tolerância ao exercício e fadiga e/ou mal-estar e hemoptise, resultando na decisão do profissional de saúde de prescrever antibióticos sistémicos. As exacerbações pulmonares foram consideradas como graves se necessitassem de tratamento com antibióticos intravenosos e/ou resultassem em hospitalização.

No ensaio ASPEN, o tratamento com 25 mg de brensocatib em doentes com BNCF revelou reduções significativas na taxa anualizada de exacerbações pulmonares comparativamente com placebo. Os resultados-chave são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros de avaliação das exacerbações ao longo de 52 semanas no ensaio ASPEN

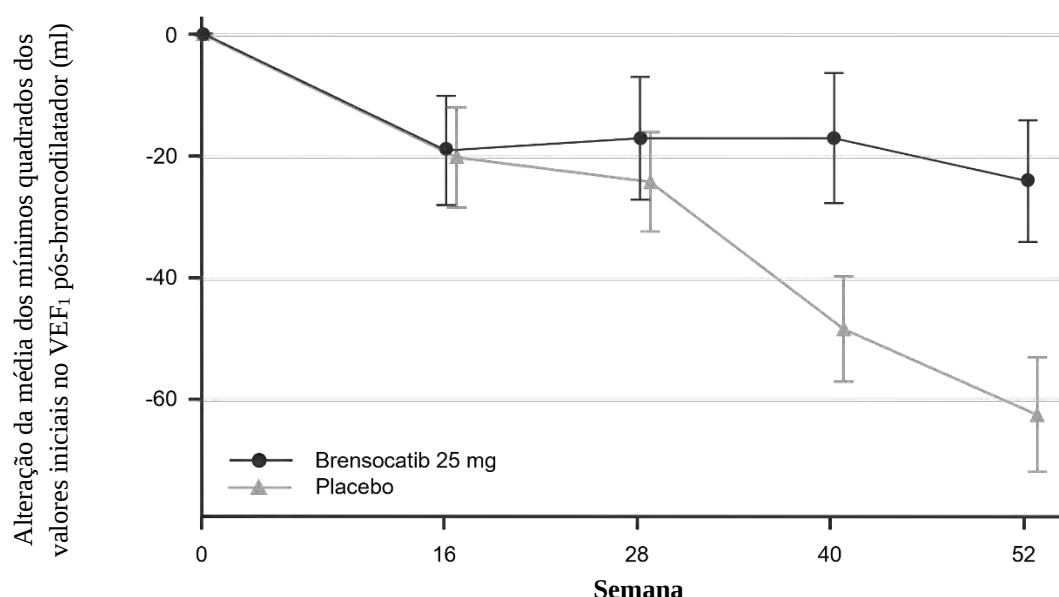
	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Taxa anualizada de ExP	1,04	1,29	Razão de taxas (IC de 95%): 0,81 (0,69; 0,94)
Mediana de tempo até à primeira ExP (semanas)	50,71	36,71	Razão de perigo (IC de 95%): 0,83 (0,70; 0,97)

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Proporção de doentes sem exacerbação na semana 52 (%)	48,5	40,3	Índice de probabilidades (IC de 95%): 1,40 (1,10; 1,79)

Função pulmonar

A alteração dos valores iniciais do VEF₁ pós-broncodilatador foi avaliada como um parâmetro de avaliação secundário. Uma dose de 25 mg de brensocatib reduziu significativamente o declínio do VEF₁ comparativamente com placebo na semana 52 (diferença na média dos mínimos quadrados: 38; IC de 95%: 11; 65) (Figura 1).

Figura 1: Alteração da média dos MQ (EP) relativamente aos valores iniciais do VEF₁ pós-broncodilatador (ml) ao longo do tempo



População pediátrica (adolescentes)

No estudo principal de 52 semanas, 41 adolescentes (12 a < 18 anos) foram aleatorizados para brensocatib 25 mg uma vez ao dia, brensocatib 10 mg uma vez ao dia ou placebo. O subgrupo de adolescentes era pequeno e o estudo não tinha poder estatístico para avaliar a eficácia em adolescentes; os intervalos de confiança eram amplos e os resultados são inconclusivos. Foram observadas tendências para menos exacerbações pulmonares e pequenas alterações positivas no VEF₁ pós-broncodilatador com 25 mg de brensocatib *versus* placebo. Os dados de segurança e farmacocinética em adolescentes foram, em geral, consistentes com os dados em adultos (ver secções 4.8 e 5.2).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brinsupri em um ou mais subgrupos da população pediátrica com BNCF (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta de brensocatib não foi estudada no ser humano. O brensocatib é rapidamente absorvido após administração oral. O T_{max} dos comprimidos é de aproximadamente 1 hora nos doentes. A absorção oral de brensocatib não é afetada pela ingestão de alimentos. A administração concomitante com uma refeição rica em gorduras atrasou o tempo até atingir a

concentração máxima em 0,75 horas, contudo, a extensão da absorção do brensocatib permaneceu igual.

Distribuição

Após administração oral, o volume de distribuição no estado estacionário foi de 126-138 l (CV: 22,4-23,3%) em doentes adultos e de 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3%) em adolescentes com BNCF. A ligação do brensocatib às proteínas plasmáticas humanas foi de 82,2%-87,2%.

Biotransformação

Brensocatib é metabolizado principalmente pelo CYP3A. Brensocatib foi responsável por 16,2% da radioatividade total no plasma. Apenas um metabolito circulante importante, o tiocianato, foi detetado no plasma. O tiocianato é um composto endógeno, tendo os dados clínicos indicado que as concentrações plasmáticas de tiocianato não foram afetadas e permaneceram no intervalo normal durante o tratamento com brensocatib.

Interações

Estudos in vitro

Enzimas CYP450

O brensocatib é um substrato do CYP3A.

O brensocatib não inibe o CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Os estudos *in vitro* são inconclusivos relativamente ao potencial do brensocatib para induzir o CYP2B6 e CYP3A4. A indução *in vivo* não pode ser excluída.

Sistemas transportadores

O brensocatib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). O brensocatib não é um substrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e OCT2.

O brensocatib não é um inibidor de gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Efeito do brensocatib sobre outros medicamentos

Os dados *in vitro* e as análises de farmacocinética populacional indicam que é improvável que o brensocatib iniba ou induza significativamente a atividade das isoenzimas CYP ou dos transportadores de fármacos em níveis posológicos clinicamente relevantes. Contudo, estudos *in vitro* foram inconclusivos no que se refere ao potencial do brensocatib de indução do CYP2B6 e CYP3A4, não podendo a indução *in vivo* ser excluída.

Efeito de outros medicamentos sobre o brensocatib

A AUC e a C_{max} do brensocatib aumentaram em 55% e 68% com um inibidor potente do CYP3A (p. ex., claritromicina) e em 32% e 53% com um inibidor potente da gp-P (p. ex., verapamilo), mas diminuíram em 33% e 15% com um indutor potente do CYP3A (p. ex., rifampicina). A C_{max} e a AUC permaneceram inalteradas com um inibidor potente da bomba de prótons (p. ex., esomeprazol). O efeito de interação na exposição sistémica ao brensocatib não é clinicamente significativo.

Eliminação

A seguir a uma dose oral única de brensocatib radiomarcado, 54,2% da dose foram excretados na urina e 28,3% nas fezes, com a maior parte da radioatividade excretada no prazo de 72 horas. O brensocatib inalterado na urina e nas fezes representou 22,8% e 2,41% da dose, respetivamente.

A semivida terminal foi de 32,6-39,6 horas (CV: 26,6%-33,0%) em doentes adultos e de 26,9-27,8 horas (CV: 26,8%-37,3%) em doentes adolescentes.

Linearidade/não linearidade

O brensocatib apresenta farmacocinética linear e independente do tempo, com variabilidade intra e interindividual baixa a moderada num intervalo posológico de 5-120 mg após administração única e um intervalo posológico de 10 a 40 mg após administração uma vez ao dia. A análise de farmacocinética populacional com dados agrupados de 11 estudos clínicos em indivíduos saudáveis (n = 291) e em doentes com BNCF (n = 783) demonstrou que a farmacocinética de brensocatib pode ser adequadamente descrita por um modelo bicompartimental com absorção oral de primeira ordem.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

Foram observadas relações exposição-resposta entre a exposição ao brensocatib (AUC) e a eficácia clínica (ou seja, declínio da função pulmonar medido como VEF₁). Com 25 mg, > 99% dos doentes com BNCF no ensaio ASPEN alcançaram um limiar de AUC associado a uma melhoria clinicamente significativa no VEF₁. Não foram detetadas relações exposição-resposta na ocorrência de doença periodontal ou pneumonia. Observou-se uma relação entre a exposição ao brensocatib (AUC) e hiperqueratose (ligeira e moderada). Contudo, a probabilidade prevista de hiperqueratose ligeira ou moderada foi baixa com 25 mg de brensocatib (3,01% em adultos e 3,36% em adolescentes).

Populações especiais

A análise de farmacocinética populacional não revelou evidências de um efeito clinicamente significativo da idade (intervalo: 12 a 85 anos), sexo, raça/etnia ou peso corporal (intervalo: 32 a 155 kg) na farmacocinética do brensocatib.

População pediátrica

Com base na análise de farmacocinética populacional, não houve uma diferença clinicamente significativa relacionada com a idade na farmacocinética do brensocatib entre adultos e adolescentes com idades dos 12 aos 17 anos. O brensocatib não foi estudado em crianças com menos de 12 anos de idade (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classificações de Child-Pugh de 5 a 12), a depuração do brensocatib a seguir a uma dose única foi comparável à de indivíduos saudáveis. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina ≥ 15 ml/min/1,73 m² sem necessidade de diálise), a depuração do brensocatib a seguir a uma dose única foi comparável à de indivíduos saudáveis. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Toxicidade geral

Num estudo no rato com uma duração de 6 meses foram observadas alterações microscópicas nos rins (túbulos basófilos na medula externa) e nos pulmões (infiltração perivascular de neutrófilos e acumulação de macrófagos vacuolados consistentes com fosfolípidos) com uma dose de

50 mg/kg/dia. O nível sem efeitos adversos observados foi considerado como sendo de 9 mg/kg/dia (AUC 20 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR]).

Num estudo no cão com uma duração de 9 meses não foram observados efeitos adversos com nenhuma dosagem (AUC 5 vezes a DHMR). Num estudo anterior no cão com uma duração de 6 meses, a administração de brensocatib numa dose de 50 mg/kg/dia causou doença periodontal, resultando no término precoce do grupo. Com ≥ 8 mg/kg/dia foram observados resultados microscópicos dependentes da dose nos testículos (degeneração e atrofia dos túbulos seminíferos), no epidídimo (diminuição do número de espermatozoides e detritos celulares), bem como nos pulmões (acumulação de macrófagos vacuolados consistentes com fosfolípidos). Com 50 mg/kg/dia, verificaram-se resultados microscópicos adicionais nos rins (regeneração tubular) e nos tecidos linfóides (gânglios linfáticos axilares, mandibulares e mesentéricos, tecido linfóide associado ao intestino e baço), conforme indicado pelas acumulações de macrófagos vacuolados.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário no rato, após tratamento com brensocatib iniciado duas semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento e até ao final da organogénese embrionária principal, foram observadas malformações menores recuperáveis, como escápula alada e costelas onduladas, com uma exposição plasmática (AUC) 128 vezes a exposição humana na DHMR. Observou-se um aumento da incidência de variações esqueléticas (cintura pélvica mal posicionada e costelas completas e/ou curtas supernumerárias vestigiais, nas regiões cervical e toracolombar) e diferenças na ossificação, com exposições plasmáticas (AUC) ≥ 42 vezes a exposição humana na DHMR. A dose sem efeito para toxicidade no desenvolvimento correspondeu a uma AUC de 3 vezes a exposição humana na DHMR. Num estudo de desenvolvimento embrionário em coelhos, o tratamento com brensocatib durante a implantação e a organogénese principal induziu toxicidade materna (reduções no ganho de peso corporal e no consumo alimentar) com uma AUC ≥ 5 vezes a exposição humana na DHMR. Não se observaram efeitos adversos no desenvolvimento com uma AUC 20 vezes a exposição humana na DHMR.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos tratados desde o sexto dia de gestação até o vigésimo dia de lactação, não foram observados efeitos adversos com nenhuma dosagem (até AUC 17 vezes a exposição humana na DHMR). Brensocatib foi detetado em crias, sugerindo que as crias machos e fêmeas foram provavelmente expostas através do leite materno durante a lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Fosfato dicálcico di-hidratado
Glicolato de amido sódico
Sílica coloidal hidratada
Dibeenato de glicerol

Película de revestimento

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol 4000 (MW 3350)
Talco
Óxido de ferro preto (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartão blister de PVC/PCTFE e folha de alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Embalagem de 28 comprimidos (2 cartões blister com 14 comprimidos cada) numa embalagem exterior.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1995/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Avaliação da segurança a longo prazo em doentes tratados com Brinsupri no contexto do mundo real.	T4 2034

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – 28 COMPRIMIDOS (2 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brinsupri 25 mg comprimidos revestidos por película
brensocatib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brensocatib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/25/1995/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Brinsupri

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER COM 14 COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brinsupri 25 mg comprimidos
brensocatib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Insmed Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Brinsupri 25 mg comprimidos revestidos por película brensocatib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Brinsupri e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Brinsupri
3. Como tomar Brinsupri
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Brinsupri
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Brinsupri e para que é utilizado

O que é Brinsupri

Brinsupri contém a substância ativa brensocatib, que pertence à classe de medicamentos denominados inibidores da dipeptidil peptidase 1 (DPP1).

Para que é utilizado Brinsupri

Brinsupri é utilizado para tratar doentes a partir dos 12 anos de idade com bronquiectasia não fibrose quística (BNCF) que tiveram duas ou mais crises ou agravamento dos sintomas (também conhecido como exacerbações) nos 12 meses anteriores. A BNCF é uma doença de longa duração (crónica) em que as vias respiratórias dos pulmões ficam danificadas, causando tosse com produção de muco.

Como Brinsupri atua

Brinsupri tem como alvo uma proteína chamada DPP1, que está envolvida no processo que causa inflamação nos pulmões. Ao bloquear a atividade dessa proteína, o medicamento previne crises nos pulmões e pode melhorar alguns sintomas da BNCF.

2. O que precisa de saber antes de tomar Brinsupri

Não tome Brinsupri se tem alergia ao brensocatib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Brinsupri se tiver tomado recentemente ou se planeia tomar uma vacina.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com menos de 12 anos de idade uma vez que a sua segurança e benefícios são desconhecidos em crianças deste grupo etário.

Outros medicamentos e Brinsupri

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se Brinsupri pode prejudicar o seu bebé por nascer. Se está grávida, não deve tomar Brinsupri. Se puder engravidar, deve utilizar contraceção adequada durante o tratamento com Brinsupri.

Não existe informação suficiente sobre a excreção deste medicamento no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou do tratamento com Brinsupri, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Brinsupri afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Brinsupri contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Brinsupri

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade é de um comprimido de 25 mg por via oral (boca) uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Se tomar mais Brinsupri do que deveria

Se tomar mais Brinsupri do que deveria, procure assistência médica urgente, levando a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Brinsupri

Tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Brinsupri

Não deve parar de tomar Brinsupri sem discutir esse assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção do nariz e da garganta (infecção das vias respiratórias superiores)

- diarreia e vômitos (gastroenterite)
- dor de cabeça
- problemas que afetam as gengivas, incluindo gengivas vermelhas, inchadas e com sangramento (perturbação gengival)
- inflamação e infecção da gengiva e do osso que envolvem os dentes (doença periodontal)
- pequenas áreas de espessamento da pele (hiperqueratose)
- erupção na pele
- pele seca
- inflamação da pele (dermatite)
- eliminação das células mortas da camada exterior da pele (exfoliação cutânea)
- perda de cabelo (alopecia).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Brinsupri

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que os comprimidos estão danificados ou que existem sinais de adulteração da embalagem do medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Brinsupri

- A substância ativa é brensocatib. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brensocatib (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; fosfato dicálcico di-hidratado; glicolato de amido sódico; sílica coloidal hidratada e dibeenato de glicerol. Para mais informação, ver secção 2 “Brinsupri contém sódio”.
Película de revestimento: poli(álcool vinílico); dióxido de titânio (E 171); macrogol 4000 (MW 3350); talco e óxido de ferro preto (E 172).

Qual o aspeto de Brinsupri e conteúdo da embalagem

Brinsupri 25 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos redondos, cinzentos, com aproximadamente 9 mm de diâmetro, com a marcação “25” num dos lados e “BRE” no outro.

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em cartões blister de folha de alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Países Baixos

Fabricante

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.