

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brinsupri 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține brensocatib 25 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat rotund, cu diametrul de aproximativ 9 mm, de culoare gri, imprimat cu „25” pe o parte și „BRE” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Brinsupri este indicat pentru tratamentul bronșiectaziei non-fibroză chistică (BNFC) la pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu două sau mai multe exacerbări în ultimele 12 luni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 25 mg o dată pe zi, pe cale orală, cu sau fără alimente.

Doză omisă

Pacienții care omit o doză trebuie să ia doza următoare conform orarului obișnuit, a doua zi. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Brinsupri la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

Acest medicament trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții fungice

În cadrul studiilor clinice, infecțiile fungice, în principal corelate cu candida, indicative de imunosupresie (candidoză orală, candidoză esofagiană, candidoză orofaringiană, bronșită fungică) și cazuri izolate de infecții cu *Aspergillus*, au fost mai frecvente în cazul administrării brensocatibului 25 mg (1,5%), comparativ cu placebo (1,1%).

Pacienți imunocompromiși

Nu a fost stabilită siguranța brensocatibului la pacienții imunocompromiși. Se impune prudență atunci când se administrează brensocatibul la pacienți cu neutropenie moderată până la severă (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1 000/mm³).

Vaccinări

Nu a fost evaluată administrarea concomitentă a brensocatibului împreună cu vaccinuri vii atenuate. Administrarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează brensocatib.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* nu sunt concludente cu privire la potențialul brensocatibului de a induce CYP2B6 și CYP3A (vezi pct. 5.2). Nu se poate exclude inducția *in vivo*. Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A utilizate în bronșiectazie (de exemplu corticosteroizi inhalatori, antibiotice macrolide sau bronhodilatatoare inhalatorii cum sunt salmeterol sau vilanterol) poate duce la concentrații plasmatice scăzute și la reducerea efectului terapeutic. Trebuie avută în vedere ajustarea tratamentului concomitent dacă eficacitatea este scăzută.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea brensocatibului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.)

Brinsupri nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă brensocatibul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale au sugerat excreția brensocatibului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu brensocatib, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Studiile la animale nu indică un impact asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brinsupri nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt: cefalee (9,2%), hipercheratoză (5,9%), dermatită (4,2%), erupții cutanate tranzitorii (4,1%), infecții ale tractului respirator superior (3,9%) și piele uscată (3,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța brensocatibului a fost evaluată la populația cumulată cu privire la siguranță, în cadrul a două studii clinice controlate cu placebo, ASPEN și WILLOW, care au cuprins 1 326 pacienți adulți și 41 pacienți adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu BNFC, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de brensocatib timp de cel mult 52 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită prin utilizarea următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului respirator superior Gastroenterită
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Tulburări gingivale Boală parodontală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperkeratoză* Erupții cutanate tranzitorii Piele uscată Dermatită Exfoliere a pielii Alopecie

* Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperkeratoză

În cadrul populației cumulate cu privire la siguranță, hiperkeratoza (care include leziuni cutanate, keratoză pilară, erupții cutanate exfoliative și keratoză seboreică) a fost raportată mai frecvent după administrarea brensocatibului 25 mg comparativ cu placebo (5,9% comparativ cu 3,1%). Toate evenimentele au fost de severitate ușoară sau moderată.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la adolescenți cu BNFC și cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost efectuată la 41 subiecți expuși la brensocatib în cadrul studiului clinic ASPEN de fază 3, cu durata de 52 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță la acești adolescenți a fost similar celui observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 120 mg, administrate în doză unică, nu au evidențiat efecte toxice legate de doză.

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu brensocatib. Dacă apare un supradozaj, pacientului i se va administra tratament de susținere cu monitorizare corespunzătoare, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Brensocatibul este un inhibitor competitiv și reversibil al dipeptidil peptidazei 1 (DPP1). DPP1 activează serin-proteazele neutrofile (SPN) pro-inflamatorii în timpul maturării neutrofilelor în măduva osoasă. Brensocatibul reduce activitatea SPN implicate în patogeneza bronșiectaziei, incluzând elastaza neutrofilă, catepsina G și proteinaza 3.

Efecte farmacodinamice

Nu a fost evidențiat niciun efect asupra prelungirii intervalului QTc la doze de 5 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată de brensocatib.

Eficacitate clinică

Eficacitatea brensocatibului a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic multinațional, multicentric, cu grup paralel, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, randomizat, de fază 3 (ASPEN) la care au participat în total 1 721 pacienți cu BNFC și cu vârsta de cel puțin 12 ani (1 680 adulți și 41 adolescenți).

Toți pacienții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra una din două doze de brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) sau placebo (n = 563), o dată pe zi, timp de 52 săptămâni.

Toți pacienții adulți înrolați au avut în antecedente BNFC confirmată prin tomografie computerizată toracică, cu cel puțin 2 exacerbări pulmonare documentate înainte de selecție în ultimele 12 luni. Pacienții adolescenți au avut cel puțin o exacerbare pulmonară în ultimele 12 luni. Criteriul de definiție al unei exacerbări a fost definit prin necesitatea prescrierii, de către medic, a unui ciclu de antibiotice sistemice pentru semne și simptome de infecție respiratorie.

Caracteristicile demografice și inițiale ale ASPEN sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților din ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Vârstă (ani), medie (DS)	60 (16)
Sex feminin n (%)	1 107 (64)
Albi n (%)	1 266 (74)
Americani negri sau afro-americieni n (%)	10 (1)
Asiatici n (%)	191 (11)
Hispanici sau Latino n (%)	511 (30)
≥ 3 ExP în ultimele 12 luni n (%)	502 (29)
Fost fumător n (%)	510 (30)
pp VEFS post-bronhodilatator, medie (DS)	74 (23)
Spută pozitivă pentru <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	607 (35)
Tratament cronic cu antibiotice macrolidice n (%)	329 (19)

N = numărul de pacienți din setul de analiză cu intenție de tratament; n = numărul de pacienți;
ExP = exacerbări pulmonare; pp, procent prevăzut; VEFS = volumul expirator forțat pe secundă;
DS = deviație standard

Exacerbări

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului ASPEN a fost rata anuală de exacerbări pulmonare (ExP) pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni.

Exacerbările pulmonare au fost definite prin agravarea a 3 sau mai multe simptome majore în decurs de 48 ore cu intensificare a tusei, creștere a volumului de spută, spută purulentă sau dificultăți respiratorii crescute sau scădere a toleranței la efort și fatigabilitate și/sau stare generală de rău și hemoptizie, ceea ce a dus la decizia unui profesionist din domeniul sănătății de a prescrie antibiotice sistemice. Exacerbările pulmonare au fost considerate severe dacă au necesitat tratament cu antibiotice administrate pe cale intravenoasă și/sau au dus la spitalizare.

În cadrul studiului ASPEN, tratamentul cu brensocatib 25 mg la pacienții cu BNFC a demonstrat reduceri semnificative ale ratei anuale de exacerbări pulmonare comparativ cu placebo. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 3.

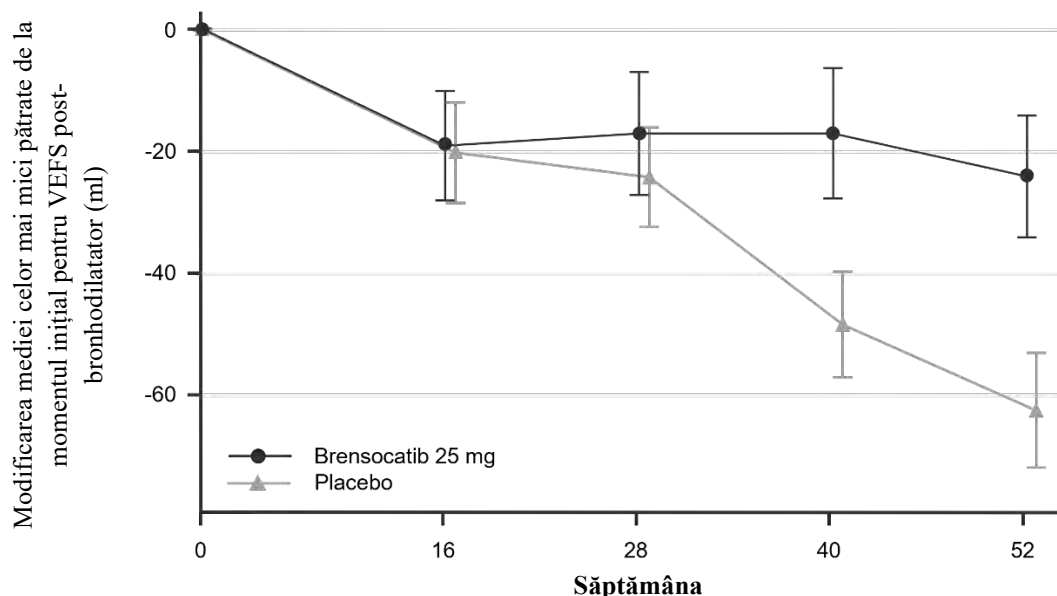
Tabelul 3: Criterii finale de evaluare privind exacerbările pe parcursul a 52 săptămâni în cadrul studiului ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)	
Rata anuală de ExP	1,04	1,29	Raportul ratei de incidență (Î 95%): 0,81 (0,69, 0,94)
Timpul median până la prima ExP (săptămâni)	50,71	36,71	Raportul riscului (Î 95%): 0,83 (0,70, 0,97)
Procentul de pacienți care nu au avut exacerbări în săptămâna 52 (%)	48,5	40,3	Raportul probabilităților (Î 95%): 1,40 (1,10, 1,79)

Funcția pulmonară

Modificarea VEFS post-bronhodilatator față de momentul inițial a fost considerată criteriul final de evaluare secundar. O doză de brensocatib 25 mg a redus în mod semnificativ diminuarea VEFS în comparație cu placebo în săptămâna 52 (diferența mediei celor mai mici pătrate, 38; Î 95%:11, 65) (Figura 1).

Figura 1: Modificarea mediei CMMP (ES) de la momentul inițial pentru VEFS post-bronhodilatator (ml) în timp



Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu pilot cu durată de 52 săptămâni, 41 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) au fost repartizați randomizat pentru a li se administra brensocatib 25 mg o dată pe zi, brensocatib 10 mg o dată pe zi sau placebo. Subgrupul de adolescenți a fost mic și studiul nu a fost structurat pentru a evalua eficacitatea la adolescenți; intervalele de încredere au fost ample și rezultatele sunt neconcludente. Au fost observate tendințe către un număr mai mic de exacerbări pulmonare și modificări pozitive ale VEFS post-bronhodilatator în cazul administrării de brensocatib 25 mg comparativ cu placebo. Datele privind siguranța și cele farmacocinetice la adolescenți au fost în general compatibile cu cele de la adulți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Brinsupri la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul BNFC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a brensocatibului nu a fost studiată la om. Brensocatibul este absorbit rapid după administrarea orală. T_{max} pentru comprimate este de aproximativ 1 oră la pacienți. Absorbția orală a brensocatibului nu este afectată de aportul de alimente. Administrarea concomitentă cu alimente cu conținut lipidic crescut a întârziat intervalul de timp până la atingerea concentrației maxime cu 0,75 ore; cu toate acestea, absorbția brensocatibului a rămas nemodificată.

Distribuție

După administrarea orală, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 126–138 l (CV: 22,4-23,3%) la pacienții adulți și de 71,3-83,6 l (CV: 19,9-26,3%) la adolescenți cu BNFC. Legarea de proteine a brensocatibului la plasma umană a fost de 82,2%-87,2%.

Metabolizare

Brensocatibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A. Brensocatibul a reprezentat aproximativ 16,2% din radioactivitatea totală în plasmă. Numai un metabolit circulant principal, tiocianatul, a fost detectat în plasmă. Tiocianatul este un compus endogen și datele clinice nu au evidențiat o influență asupra concentrațiilor plasmatice de tiocianat, care au rămas în intervalul normal în timpul tratamentului cu brensocatib.

Interacțiuni

Studii in vitro

Enzime CYP450

Brensocatibul este un substrat al CYP3A.

Brensocatibul nu inhibă CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Studiile *in vitro* nu sunt concludente cu privire la potențialul brensocatibului de a induce CYP2B6 și CYP3A4. Nu se poate exclude inducția *in vivo*.

Sisteme transportoare

Brensocatibul este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență la cancerul de sân (Breast cancer resistance protein, BCRP). Brensocatibul nu este un substrat al MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 și OCT2.

Brensocatibul nu este un inhibitor al gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 și MATE2-K.

Efectul brensocatibului asupra altor medicamente

Datele *in vitro* și analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că este puțin probabil ca brensocatibul să inhibe sau să inducă în mod semnificativ activitatea izoenzimelor CYP sau a transportorilor de medicament la doze relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, studiile *in vitro* nu au fost concludente cu privire la potențialul brensocatibului de a induce CYP2B6 și CYP3A4 și nu se poate exclude inducția *in vivo*.

Efectul altor medicamente asupra brensocatibului

ASC și C_{max} ale brensocatibului au crescut cu 55% și 68% cu un inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu claritromicină) și cu 32% și 53% cu un inhibitor puternic al gp-P (de exemplu verapamil) dar au scăzut cu 33% și 15% cu un inductor puternic al CYP3A (de exemplu rifampicină). C_{max} și ASC au rămas nemodificate în cazul administrării în asociere cu un inhibitor puternic al pompei de protoni (de

exemplu esomeprazol). Efectul interacțiunii asupra expunerii sistemice a brensocatibului nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic.

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de brensocatib radiomarcant, 54,2% din doză a fost excretat în urină și 28,3% în materii fecale, cea mai mare parte din radioactivitate fiind excretată în decurs de 72 ore. Brensocatibul sub formă nemodificată prezent în urină și materii fecale a reprezentat 22,8% și, respectiv, 2,41% din doză.

Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 32,6-39,6 ore (CV: 26,6-33,0%) la pacienții adulți și de 26,9-27,8 ore (CV: 26,8-37,3%) la pacienții adolescenți.

Liniaritate/Non-liniaritate

Brensocatibul prezintă o farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu o variabilitate scăzută până la moderată intra- și intersubiect într-un interval de dozaj de 5-120 mg după administrarea unei doze unice și într-un interval de dozaj de 10-40 mg după administrarea unei doze unice zilnice.

Analiza farmacocinetică populațională care a utilizat datele cumulate din 11 studii clinice la subiecți sănătoși (n = 291) și la pacienți cu BNFC (n = 783) a demonstrat că farmacocinetica brensocatibului poate fi descrisă adecvat pe baza unui model cu 2 compartimente, cu absorbție orală de ordinul întâi.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Relații expunere-răspuns au fost observate între expunerea la brensocatib (ASC) și eficacitatea clinică (și anume, declinul funcției pulmonare măsurată ca VEFS). În cadrul studiului ASPEN, la o doză de 25 mg, > 99% dintre pacienții cu BNFC au obținut un prag al ASC care a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă clinic a VEFS. Nu au fost detectate relații expunere-răspuns în ceea ce privește apariția bolii parodontale sau pneumoniei. S-a observat o legătură între expunerea la brensocatib (ASC) și hiperkeratoză (ușoară și moderată). Cu toate acestea, probabilitatea estimată a hiperkeratozei de intensitate ușoară sau moderată a fost scăzută la brensocatib 25 mg (3,01% la adulți și 3,36% la adolescenți).

Grupe speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a populației nu a evidențiat un efect semnificativ clinic al vârstei (interval: 12-85 ani), sexului, rasei/apartenenței etnice sau greutateii corporale (interval: 32-155 kg) asupra farmacocineticii brensocatibului.

Copii și adolescenți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere clinic legată de vârstă în ceea ce privește farmacocinetica brensocatibului între adulți și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Brensocatibul nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (punctaj Child-Pugh cuprins între 5 și 12), clearance-ul brensocatibului după administrarea unei doze unice a fost comparabil cu cel de la subiecții sănătoși. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance al creatininei ≥ 15 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ și care nu necesită dializă), clearance-ul brensocatibului după administrarea unei doze unice a fost comparabil cu cel de la subiecții sănătoși. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea. În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Toxicitate generală

În cadrul unui studiu cu durata de 6 luni efectuat la șobolan, la doza de 50 mg/kg și zi au fost observate modificări microscopice la nivelul rinichiului (tubuli bazofili din medulara externă) și plămânului (infiltrare perivasculară cu neutrofile și acumulare de macrofage vacuolizate compatibile cu fosfolipide). Nivelul la care nu se observă niciun efect advers a fost considerat a fi 9 mg/kg și zi (ASC de 20 ori doza maximă recomandată la om [DMRLO]).

În cadrul unui studiu cu durata de 9 luni, efectuat la câine, nu au fost observate reacții adverse la nicio doză (ASC de 5 ori DMRLO). În cadrul unui studiu precedent cu durată de 6 luni, efectuat la câine, administrarea brensocatibului în doză de 50 mg/kg și zi a provocat boală parodontală, ceea ce a dus la încheierea precoce a studiului la acest grup. La ≥ 8 mg/kg și zi au fost observate caracteristici microscopice, dependente de doză, la nivelul testiculelor (degenerare și atrofie a tubulilor seminiferi), în epididim (număr scăzut de spermatozoizi și detritus celular), și în plămân (acumulări de macrofage vacuolizate compatibile cu fosfolipide). La doza de 50 mg/kg și zi s-au observat caracteristici microscopice suplimentare la nivelul rinichiului (regenerare tubulară) și țesuturilor limfoide (ganglioni limfatici axilari, mandibulari și mezenterici, țesut limfoid asociat intestinului și splină), după cum indicau acumulările de macrofage vacuolizate.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Într-un studiu cu privire la fertilitate și dezvoltarea embrio-fetală la șobolan, după un tratament cu brensocatib care a început cu 2 săptămâni înainte de împerechere, a continuat pe durata împerecherii și până la sfârșitul organogenezei embrionare majore, au fost observate malformații minore recuperabile, de scapulă curbată și coaste ondulate, la o expunere plasmatică (ASC) de 128 ori expunerea la om la DMRLO. S-a evidențiat o incidență crescută a variațiilor scheletice (malpoziția centurii pelviene și coaste supranumerare vestigiale complete și/sau scurte atât în regiunile cervicale cât și toracolombare) și diferențe de osificare la $ASC \geq 42$ ori expunerea la om la DMRLO. Doza la care nu se observă niciun efect cu privire la toxicitatea asupra dezvoltării a fost la ASC de 3 ori expunerea la om la DMRLO. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embriofetală la iepure, tratamentul cu brensocatib în timpul implantării și organogenezei majore a indus toxicitate maternă (reduceri ale creșterii ponderale și ale consumului de hrană) la $ASC \geq 5$ ori expunerea la om la DMRLO. Nu s-au constatat efecte adverse asupra dezvoltării la ASC de 20 ori expunerea la om la DMRLO.

În cadrul unui studiu de dezvoltare pre și post-natală la șobolani cărora li s-a administrat tratament din ziua 6 de gestație până în ziua 20 de lactație, nu au fost observate efecte adverse la nicio doză (ASC de până la 17 ori expunerea la om la DMRLO). Brensocatibul a fost detectat la pui, ceea ce sugerează că puii de sex masculin și feminin au fost expuși probabil prin laptele matern în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză, microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Amidon glicolat de sodiu
Siliciu coloidal hidratat

Glicerol dibehenat

Film

Alcool poli(vinilic)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 4000 (MW 3350)

Talc

Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Card blister din folie de aluminiu cu PVC/PCTFE care conține 14 comprimate filmate.

Ambalaje de 28 comprimate (2 carduri blister, fiecare cu 14 comprimate) într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Insmmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1995/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Evaluarea siguranței pe termen lung la pacienții tratați cu Brinsupri în condiții reale.	Trimestrul 4, 2034

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERNĂ – 28 COMPRIMATE (2 BLISTERE CU 14 COMPRIMATE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brinsupri 25 mg comprimate filmate
brensocatib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brensocatib 25 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1995/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Brinsupri

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE 14 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brinsupri 25 mg comprimate
brensocatib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Insmmed Netherlands B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Brinsupri 25 mg comprimate filmate brensocatib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Brinsupri și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brinsupri
3. Cum să luați Brinsupri
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brinsupri
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Brinsupri și pentru ce se utilizează

Ce este Brinsupri

Brinsupri conține substanța activă brensocatib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai dipeptil peptidazei 1 (DPP1).

Pentru ce se utilizează Brinsupri

Brinsupri este utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de cel puțin 12 ani cu bronșiectazie non-fibroză chistică (BNFC) care au manifestat două sau mai multe acutizări, sau agravări ale simptomelor (cunoscute și sub numele de exacerbări), în ultimele 12 luni. BNFC este o afecțiune de lungă durată (cronică) în care sunt afectate căile respiratorii de la nivelul plămânilor, ceea ce duce la tuse cu producere de mucus.

Cum acționează Brinsupri

Brinsupri are drept țintă o proteină numită DPP1, implicată în procesul care provoacă o inflamație la nivelul plămânilor. Blocând activitatea acestei proteine, medicamentul previne acutizările în plămâni și poate îmbunătăți unele simptome de BNFC.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brinsupri

Nu luați Brinsupri dacă sunteți alergic la brensocatib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Brinsupri, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați fost vaccinat recent sau intenționați să vă vaccinați.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament la copii cu vârsta sub 12 ani deoarece nu se cunosc siguranța și beneficiile acestuia la copiii din acest grup de vârstă.

Brinsupri împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Brinsupri poate dăuna fătului. Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să luați Brinsupri. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați mijloace contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Brinsupri.

Nu există informații suficiente cu privire la posibilitatea ca medicamentul să treacă în lapte la om. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a opri tratamentul cu Brinsupri, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă. Medicul dumneavoastră va discuta acest lucru cu dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Brinsupri să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Brinsupri conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Brinsupri

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de un comprimat de 25 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Brinsupri decât trebuie

Dacă luați mai mult Brinsupri decât trebuie, adresați-vă de urgență medicului, luând ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Brinsupri

Luați următoarea doză la ora obișnuită, în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Brinsupri

Nu trebuie să încetați să luați Brinsupri fără a discuta despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții ale nasului și gâtului (infecții ale tractului respirator superior)
- diaree și vărsături (gastroenterită)
- durere de cap
- probleme care afectează gingiile, inclusiv gingii roșii, umflate și sângerânde (tulburări gingivale)
- inflamație și infecție a gingiei și a osului care înconjoară dinții (boală parodontală)
- îngroșare a unor mici zone de piele (hiperkeratoză)
- erupție trecătoare pe piele
- piele uscată
- inflamație a pielii (dermatită)
- eliminare a celulelor moarte din stratul extern al pielii (exfoliere a pielii)
- cădere a părului (alopecie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Brinsupri

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați comprimate deteriorate sau dacă există alte semne de manipulare neadecvată a ambalajului medicamentului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Brinsupri

- Substanța activă este brensocatib. Fiecare comprimat filmat conține brensocatib 25 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu dihidrat; amidon glicolat de sodiu; siliciu coloidal hidratat și glicerol dibehenat. Vezi pct 2 „Brinsupri conține sodiu“ pentru informații suplimentare.
Film: alcool poli(vinilic); dioxid de titan (E 171); macrogol 4000 (MW 3350); talc și oxid negru de fer (E 172).

Cum arată Brinsupri și conținutul ambalajului

Brinsupri 25 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate rotunde de culoare gri, cu diametrul de aproximativ 9 mm, imprimate cu „25“ pe o parte și „BRE“ pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate sunt furnizate în carduri blistere din folie de aluminiu care conțin 14 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 28 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Olanda

Fabricantul

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franța

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.