

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brinsupri 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Brensocatib (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Graue, runde Tablette mit einem Durchmesser von ca. 9 mm, auf der einen Seite mit „25“ und auf der anderen Seite mit „BRE“ geprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brinsupri wird angewendet zur Behandlung von nicht durch Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) bedingten Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen, NCFB) bei Patienten ab 12 Jahren mit zwei oder mehr Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg einmal täglich oral, unabhängig von den Mahlzeiten.

Versäumte Dosis

Patienten, die eine Dosis versäumt haben, sollten die nächste Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit einnehmen. Die Patienten dürfen die Dosis nicht verdoppeln, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinsupri bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel ist einmal täglich, mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pilzinfektionen

Pilzinfektionen, vorwiegend mit Candida und somit auf eine Immunschwäche hindeutend (z. B. orale Candidose, ösophageale Candidose, oropharyngeale Candidose, Bronchitis durch Pilz) und in Einzelfällen mit Aspergillus als Infektionserreger, traten in klinischen Studien im Zusammenhang mit Brensocatib 25 mg häufiger auf als mit Placebo (1,5 % vs. 1,1 %).

Immungeschwächte Patienten

Die Sicherheit von Brensocatib bei immungeschwächten Patienten ist nicht erwiesen. Bei der Anwendung von Brensocatib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [ANC] < 1 000/mm³) wird zur Vorsicht geraten.

Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Brensocatib und attenuierten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die Brensocatib erhalten, vermieden werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien zum CYP2B6- und CYP3A4-induzierenden Potenzial von Brensocatib sind nicht schlüssig (siehe Abschnitt 5.2). Eine Induktion *in vivo* kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Substraten, die bei Bronchietasen angewendet werden (z. B. inhalative Kortikosteroide, Makrolid-Antibiotika oder inhalative Bronchodilatatoren wie Salmeterol oder Vilanterol), kann zu verringerten Plasmakonzentrationen und verminderter therapeutischer Wirkung führen. Bei verminderter Wirksamkeit kann eine Anpassung der gleichzeitig angewandten Therapie in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brensocatib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Brinsupri während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Brensocatib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier deuten auf eine Ausscheidung von Brensocatib in die Muttermilch hin (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brensocatib verzichtet werden soll / die Behandlung mit Brinsupri zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brinsupri hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (9,2 %), Hyperkeratose (5,9 %), Dermatitis (4,2 %), Ausschlag (4,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,9 %) und trockene Haut (3,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Brensocatib wurde anhand der gepoolten Sicherheitspopulation aus den zwei placebokontrollierten klinischen Studien ASPEN und WILLOW bewertet, an denen 1 326 erwachsene und 41 jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit NCFB teilnahmen, die mindestens eine Dosis Brensocatib über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen erhielten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge nach ihrem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|--|-------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Infektion der oberen Atemwege Gastroenteritis |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Kopfschmerzen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Zahnfleischerkrankung Parodontopathie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Häufig | Hyperkeratose* Ausschlag Trockene Haut Dermatitis Exfoliation der Haut Alopezie |

* Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkeratose

In der gepoolten Sicherheitspopulation wurde Hyperkeratose (einschließlich Hautläsionen, Keratosis pilaris, exfoliativer Hauthausschlag und seborrhoische Keratose) unter Brensocatib 25 mg häufiger beschrieben als unter Placebo (5,9 % gegenüber 3,1 %). Alle Ereignisse waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit NCFB basiert auf 41 Teilnehmenden, die in der 52-wöchigen Phase-III-Studie ASPEN mit Brensocatib behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei diesen Jugendlichen war ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Bei Einzeldosen von bis zu 120 mg wurden keine Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten festgestellt.

Es gibt keine spezifische Behandlung einer Überdosierung von Brensocatib. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und gegebenenfalls entsprechend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Brensocatib ist ein kompetitiver und reversibler Inhibitor der Dipeptidylpeptidase 1 (DPP1). DPP1 aktiviert proinflammatorische neutrophile Serinproteasen (NSP) während der Neutrophilenreifung im Knochenmark. Brensocatib reduziert die Aktivität von NSP, die an der Pathogenese der Bronchiektasen beteiligt sind, darunter neutrophile Elastase, Cathepsin G und Proteinase 3.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei einer 5-fachen Überschreitung der empfohlenen Tageshöchstdosis von Brensocatib wurde keine Wirkung hinsichtlich einer QTc-Verlängerung beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Brensocatib wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, multinationalen Parallelgruppenstudie der Phase III (ASPEN) mit insgesamt 1 721 Patienten ab 12 Jahren (1 680 Erwachsene und 41 Jugendliche) mit NCFB untersucht.

Alle Patienten wurden randomisiert einer von zwei Dosierungen von Brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) oder Placebo (n = 563) zugewiesen, die einmal täglich über 52 Wochen angewendet wurden.

Alle teilnehmenden erwachsenen Patienten hatten durch Computertomographie des Thorax bestätigte NCFB in der Anamnese und zum Zeitpunkt der Voruntersuchung mindestens 2 dokumentierte pulmonale Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten. Die jugendlichen Patienten hatten mindestens eine pulmonale Exazerbation in den vorangegangenen 12 Monaten. Eine qualifizierende Exazerbation war definiert durch den Bedarf an einer ärztlich verschriebenen systemischen Antibiotikatherapie zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten der ASPEN-Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten der ASPEN-Studie

| | ASPEN (N = 1 721) |
|--|------------------------------|
| Alter (Jahre), Mittelwert (SD) | 60 (16) |
| Weiblich, n (%) | 1 107 (64) |
| Kaukasisch, n (%) | 1 266 (74) |
| Schwarz oder afroamerikanisch, n (%) | 10 (1) |
| Asiatisch, n (%) | 191 (11) |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%) | 511 (30) |
| ≥ 3 PEx in den vorangegangenen 12 Monaten, n (%) | 502 (29) |
| Positive Raucheranamnese, n (%) | 510 (30) |
| ppFEV ₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators, Mittelwert (SD) | 74 (23) |
| Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> im Sputum, n (%) | 607 (35) |
| Langzeittherapie mit Makroliden, n (%) | 329 (19) |

N = Anzahl der Patienten im *Intent-to-Treat*-Analysekollektiv; n = Anzahl der Patienten;

PEx = pulmonale Exazerbationen; pp = prognostizierter Prozentsatz; FEV₁ = forciertes exspiratorisches Volumen innerhalb 1 Sekunde; SD = *standard deviation* (Standardabweichung).

Exazerbationen

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der ASPEN-Studie war die annualisierte Rate pulmonaler Exazerbationen (PEx) über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum.

Pulmonale Exazerbationen waren definiert als Verschlechterung von mindestens 3 Leitsymptomen innerhalb von 48 Stunden mit zunehmendem Husten, erhöhtem Auswurfvolumen, eitrigem Auswurf oder verstärkter Dyspnoe oder verminderter Belastungstoleranz und Fatigue und/oder Unwohlsein und Bluthusten, die zur ärztlichen Verordnung systemisch wirksamer Antibiotika führten. Pulmonale Exazerbationen wurden als schwerwiegend eingestuft, wenn sie eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika erforderten und/oder zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten.

In der ASPEN-Studie führte die Behandlung mit 25 mg Brensocatib bei Patienten mit NCFB zu einer signifikanten Verringerung der annualisierten Rate pulmonaler Exazerbationen im Vergleich zu Placebo. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

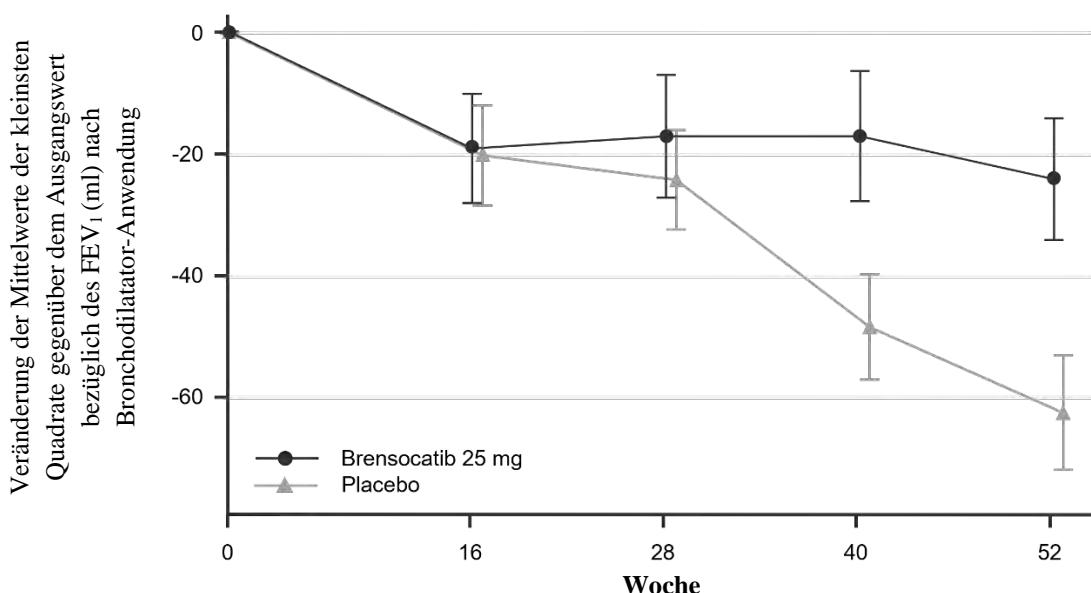
Tabelle 3: Exazerbationsendpunkte über 52 Wochen in der ASPEN-Studie

| | Brensocatib 25 mg (N = 575) | Placebo (N = 563) | |
|---|-----------------------------------|----------------------|---|
| Annualisierte Rate der PEx | 1,04 | 1,29 | Rate Ratio (95%-KI) 0,81 (0,69; 0,94) |
| Mediane Dauer bis zur ersten PEx (Wochen) | 50,71 | 36,71 | Hazard Ratio (95%-KI): 0,83 (0,70; 0,97) |
| Anteil der Patienten ohne Exazerbationen in Woche 52 (%) | 48,5 | 40,3 | Odds Ratio (95%-KI) 1,40 (1,10; 1,79) |

Lungenfunktion

Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung des FEV₁ nach Bronchodilatator-Anwendung gegenüber dem Ausgangswert bewertet. Eine Dosis von 25 mg Brensocatib reduzierte die Verringerung des FEV₁ in Woche 52 signifikant im Vergleich zu Placebo (Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate: 38; 95%-KI: 11; 65) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Veränderung (SE) des Kleinsten-Quadrat-Mittelwerts des FEV₁ (ml) nach Bronchodilatator-Anwendung gegenüber dem Ausgangswert im zeitlichen Verlauf



Kinder und Jugendliche

In der 52-wöchigen Schlüsselstudie erhielten 41 Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) nach Randomisierung entweder Brensocatib 25 mg einmal täglich oder Brensocatib 10 mg einmal täglich oder Placebo.

Diese jugendliche Untergruppe war klein und die Studie von der Teststärke her nicht auf die Wirksamkeit bei Jugendlichen ausgelegt; die Konfidenzintervalle waren groß, und die Ergebnisse sind nicht schlüssig. Trends zu weniger Exazerbationen und positiven Veränderungen des FEV₁ nach Bronchodilatator-Anwendung waren unter Brensocatib 25 mg im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Die Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik stimmten bei den Jugendlichen im Wesentlichen mit denen bei Erwachsenen überein (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brinsupri eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei NCFB gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Brensocatib wurde beim Menschen nicht untersucht. Brensocatib wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert. Die T_{max} bei Anwendung der Tabletten beim Patienten beträgt etwa 1 Stunde. Die orale Resorption von Brensocatib wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit verzögerte das Erreichen der Spitzenkonzentration um 0,75 Stunden, das Ausmaß der Resorption von Brensocatib blieb jedoch unverändert.

Verteilung

Nach oraler Anwendung betrug das Verteilungsvolumen im Steady State bei erwachsenen Patienten mit NCFB 126–138 l (VK: 22,4–23,3 %) und bei Jugendlichen mit NCFB 71,3–83,6 l (VK: 19,9–26,3 %). Die Proteinbindung von Brensocatib an Humanplasma betrug 82,2 % bis 87,2 %.

Biotransformation

Brensocatib wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Brensocatib machte 16,2 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Im Plasma wurde nur ein zirkulierender Hauptmetabolit, Thiocyanat, nachgewiesen. Thiocyanat ist eine endogene Verbindung; klinische Daten zeigten, dass die Thiocyanat-Plasmakonzentration unter der Behandlung mit Brensocatib nicht beeinflusst wurde und im Normbereich blieb.

Wechselwirkungen

In-vitro-Studien

CYP450-Enzyme

Brensocatib ist ein Substrat von CYP3A. Brensocatib bewirkt keine Inhibition von CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zum CYP2B6- und CYP3A4-induzierenden Potenzial von Brensocatib sind nicht schlüssig. Eine Induktion *in vivo* kann nicht ausgeschlossen werden.

Transportersysteme

Brensocatib ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Brensocatib ist kein Substrat von MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und OCT2.

Brensocatib ist kein Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 und MATE2-K.

Wirkung von Brensocatib auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten und populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Brensocatib in klinisch relevanten Dosierungen die Aktivität von CYP-Isoenzymen oder Arzneimitteltransportproteinen wahrscheinlich nicht inhibiert oder signifikant induziert. Hinsichtlich

des CYP2B6- und CYP3A4-induzierenden Potenzials von Brensocatib sind die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien jedoch nicht schlüssig, und eine Induktion *in vivo* kann nicht ausgeschlossen werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Brensocatib

Die AUC und C_{max} von Brensocatib stiegen um 55 % bzw. 68 % unter Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (z. B. Clarithromycin) und um 32 % bzw. 53 % unter Anwendung eines starken P-gp-Inhibitors (z. B. Verapamil), sanken jedoch um 33 % bzw. 15 % unter Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (z. B. Rifampicin). Die C_{max} und AUC blieben unter Anwendung eines potenten Protonenpumpeninhibitors (z. B. Esomeprazol) unverändert. Der Wechselwirkungseffekt auf die systemische Exposition gegenüber Brensocatib ist klinisch nicht relevant.

Elimination

Nach einer einmaligen oralen Anwendung von radioaktiv markiertem Brensocatib wurden 54,2 % der Dosis über den Urin und 28,3 % über den Stuhl ausgeschieden, wobei der größte Teil der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden wurde. Der Anteil von unverändertem Brensocatib im Urin und Stuhl betrug 22,8 % bzw. 2,41 % der Dosis.

Die terminale Halbwertszeit betrug 32,6–39,6 Stunden (VK: 26,6–33,0 %) bei erwachsenen Patienten und 26,9–27,8 Stunden (VK: 26,8–37,3 %) bei jugendlichen Patienten.

Linearität/Nicht-Linearität

Brensocatib zeigt eine lineare und zeitunabhängige Pharmakokinetik mit geringer bis mäßiger intra- und interindividueller Variabilität in einem Dosisbereich von 5–120 mg nach einmaliger Anwendung und einem Dosisbereich von 10–40 mg nach einmal täglicher Anwendung. Eine populationspharmakokinetische Analyse unter Verwendung gepoolter Daten aus 11 klinischen Studien mit gesunden Probanden ($n = 291$) und Patienten mit NCFB ($n = 783$) zeigte, dass die Pharmakokinetik von Brensocatib durch ein 2-Kompartiment-Modell mit oraler Resorption erster Ordnung angemessen beschrieben werden kann.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden Expositions-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Brensocatib-Exposition (AUC) und der klinischen Wirksamkeit (d. h. Abnahme der Lungenfunktion, bestimmt anhand des FEV₁) beobachtet. Bei einer Dosis von 25 mg erreichten > 99 % der NCFB-Patienten in der ASPEN-Studie einen AUC-Schwellenwert, der mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FEV₁ assoziiert war. Es wurden keine Expositions-Wirkungs-Beziehungen für das Auftreten von Parodontopathie oder Pneumonie festgestellt. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Brensocatib (AUC) und Hyperkeratose (leicht und mittelschwer) beobachtet. Die prognostizierte Wahrscheinlichkeit einer leichten oder mittelschweren Hyperkeratose war jedoch unter 25 mg Brensocatib gering (3,01 % bei Erwachsenen und 3,36 % bei Jugendlichen).

Besondere Patientengruppen

Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine Hinweise auf einen klinisch signifikanten Einfluss des Alters (Spanne: 12 bis 85 Jahre), des Geschlechts, der Hautfarbe/Ethnie oder des Körpergewichts (Spanne: 32 bis 155 kg) auf die Pharmakokinetik von Brensocatib.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse gab es keine klinisch relevanten altersbedingten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Brensocatib zwischen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Brensocatib wurde nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 12) war die Clearance von Brensocatib nach einer Einzeldosis vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $\geq 15 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ und ohne Dialysepflicht) war die Clearance von Brensocatib nach einer Einzeldosis vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Allgemeine Toxizität

In einer 6-monatigen Studie bei Ratten wurden bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag mikroskopische Veränderungen in der Niere (basophile Tubuli in der äußeren Medulla) und in der Lunge (perivaskuläre Neutrophileninfiltration und Akkumulation vakuolisierter Makrophagen, Phospholipid-Makrophagen entsprechend) beobachtet. Die Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkungen (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) wurde mit 9 mg/kg/Tag (bei einer AUC des 20-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis [*maximum recommended human dose*, MRHD]) angegeben.

In einer 9-monatigen Studie bei Hunden wurden bei keiner Dosis (bei einer AUC des 5-Fachen der MRHD) unerwünschte Wirkungen beobachtet. In einer vorangegangenen 6-monatigen Studie bei Hunden führte die Gabe von Brensocatib in einer Dosis von 50 mg/kg/Tag zu Parodontopathie, was zu einem vorzeitigen Abbruch dieser Dosisgruppe führte. Bei $\geq 8 \text{ mg/kg/Tag}$ wurden dosisabhängige mikroskopische Befunde in den Hoden (Degeneration und Atrophie der Samenkanälchen), in den Nebenhoden (verringerte Anzahl von Spermien und Zelltrümmer) sowie in der Lunge (Akkumulation vakuolisierter Makrophagen, Phospholipid-Makrophagen entsprechend) festgestellt. Bei 50 mg/kg/Tag wurden zusätzliche mikroskopische Befunde in der Niere (tubuläre Regeneration) und im lymphatischen Gewebe (axilläre, mandibuläre und mesenteriale Lymphknoten, darmassoziiertes lymphatisches Gewebe und Milz) festgestellt, die durch Akkumulation vakuolisierter Makrophagen angezeigt wurden.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten, die 2 Wochen vor der Paarungszeit, während der Paarungszeit und bis zum Ende der wesentlichen embryonalen Organogenese mit Brensocatib behandelt wurden, wurden unter einer Plasmaexposition (AUC), die dem 128-Fachen der Humanexposition bei der MRHD entsprach, reversible geringfügige Fehlbildungen in Form von gekrümmten Schulterblättern und gewellten Rippen festgestellt. Bei einer AUC in ≥ 42 -facher Höhe der Humanexposition bei der MRHD kam es mit erhöhter Inzidenz zu skelettalen Variationen (Fehlpositionierung des Beckengürtels und rudimentäre überzählige vollständige und/oder kurze Rippen sowohl im zervikalen als auch im thorakolumbalen Bereich) und Unterschieden in der Ossifikation. Die höchste Dosis ohne entwicklungstoxische Auswirkungen lag bei einer AUC in 3-facher Höhe der Humanexposition bei der MRHD. In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Kaninchen führte die Behandlung mit Brensocatib in der Zeit der Implantation und wesentlichen Organogenese zu maternaler Toxizität (verminderte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) bei einer AUC in ≥ 5 -facher Höhe der Humanexposition bei der MRHD. Bei

einer AUC in 20-facher Höhe der Humanexposition bei der MRHD traten keine unerwünschten Auswirkungen auf die Entwicklung auf.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten, die vom 6. Tag der Trächtigkeit bis zum 20. Tag der Laktationsphase behandelt wurden, wurden bei keiner Dosis (bei einer AUC des bis zu 17-Fachen der Humanexposition bei der MRHD) unerwünschte Wirkungen beobachtet.

Brensocatib wurde im Körper der Jungtiere nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass männliche und weibliche Jungtiere während der Laktationsphase wahrscheinlich über die Muttermilch exponiert waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carboxymethylstärke-Natrium
Siliciumdioxid-Hydrat
Glyceroldibehenat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000 (Molekulargewicht 3350)
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterkarte aus PVC/PCTFE-Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.
Packungsgröße: 28 Tabletten (2 Blisterkarten zu je 14 Tabletten) in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1995/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pathéon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|--|------------------|
| Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [<i>post-authorisation safety study (PASS)</i>]: Beurteilung der Langzeit-Sicherheit bei Patienten unter Behandlung mit Brinsupri in der Anwendungspraxis. | Q4 2034 |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON – 28 TABLETTEN (2 BLISTERPACKUNGEN ZU JE 14 TABLETTEN)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Brinsupri 25 mg Filmtabletten
Brensocatib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Brensocatib (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1995/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Brinsupri

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 14 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brinsupri 25 mg Tabletten
Brensocatib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Insmed Netherlands B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Brinsupri 25 mg Filmtabletten Brensocatib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Brinsupri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brinsupri beachten?
3. Wie ist Brinsupri einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brinsupri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Brinsupri und wofür wird es angewendet?

Was ist Brinsupri?

Brinsupri enthält den Wirkstoff Brensocatib, der zu einer Klasse von Arzneimitteln gehört, die als Dipeptidylpeptidase-1-Inhibitoren (DPP1-Hemmer) bezeichnet werden.

Wofür wird Brinsupri angewendet?

Brinsupri wird zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit nicht durch Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) bedingten Bronchietasen (Non-CF-Bronchietasen, NCFB) angewendet, die in den vorangegangenen 12 Monaten zwei oder mehr Schübe oder Symptom-Verschlechterungen (sogenannte Exazerbationen) hatten. NCFB ist eine langfristige (chronische) Erkrankung, bei der eine Schädigung der Atemwege in der Lunge zu Husten und vermehrter Schleimproduktion führt.

Wie wirkt Brinsupri?

Brinsupri ist gegen ein Protein namens DPP1 gerichtet, das an den Entzündungsprozessen in der Lunge beteiligt ist. Indem es die Aktivität dieses Proteins blockiert, verhindert das Arzneimittel Erkrankungsschübe in der Lunge und kann einige Symptome von NCFB bessern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brinsupri beachten?

Brinsupri darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Brensocatib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Brinsupri einnehmen, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder beabsichtigen, sich impfen zu lassen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 12 Jahren, da seine Sicherheit und sein Nutzen bei Kindern dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Einnahme von Brinsupri zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Brinsupri Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie Brinsupri nicht anwenden. Wenn Sie schwanger werden können, sollten Sie während der Behandlung mit Brinsupri geeignete Empfängnisverhütung anwenden.

Es liegen keine ausreichenden Informationen darüber vor, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Anwendung von Brinsupri beendet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brinsupri hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Brinsupri enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Brinsupri einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt eine 25-mg-Tablette, die einmal täglich über den Mund mit oder ohne eine Mahlzeit, eingenommen wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Brinsupri eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Brinsupri eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie dringend einen Arzt auf und nehmen Sie die Arzneimittelverpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Brinsupri vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Brinsupri abbrechen

Sie sollten die Einnahme von Brinsupri nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infekte in Nase und Hals (Infektion der oberen Atemwege)
- Durchfall und Erbrechen (Gastroenteritis)
- Kopfschmerzen
- Zahnfleischbeschwerden, einschließlich rotem, geschwollenem und blutendem Zahnfleisch (Zahnfleischerkrankung)
- Entzündung und Infektion des Zahnfleischs und Knochens um die Zähne herum (Parodontopathie)
- kleine Bereiche verdickter Haut (Hyperkeratose)
- Ausschlag
- trockene Haut
- Entzündung der Haut (Dermatitis)
- Ablösung abgestorbener Hautzellen aus der äußeren Hautschicht (Exfoliation der Haut)
- Haarausfall (Alopezie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Brinsupri aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Tabletten sind beschädigt oder es gibt Anzeichen dafür, dass die Verpackung des Arzneimittels manipuliert wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Brinsupri enthält

- Der Wirkstoff ist: Brensocatib. Jede Filmtablette enthält 25 mg Brensocatib (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carboxymethylstärke-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat und Glyceroldibehenat. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 2, „Brinsupri enthält Natrium“.
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (Molekulargewicht 3350), Talkum und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Wie Brinsupri aussieht und Inhalt der Packung

Bei Brinsupri 25 mg Filmtabletten (Tabletten) handelt es sich um runde, graue Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 9 mm, die auf der einen Seite mit „,25“ und auf der anderen Seite mit „,BRE“ geprägt sind.

Die Filmtabletten stehen in Blisterkarten aus Aluminiumfolie zu je 14 Filmtabletten zur Verfügung. Jede Packung enthält 28 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Insmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Niederlande

Hersteller

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.