

▼ 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 Bronchiektasen angewendet werden (z. B. inhalative Kortikosteroide, Makrolid-Antibiotika oder inhalative Bronchodilatoren 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 überge-

hen. 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkeratose

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

Brinsupri® 25 mg Filmtabletten



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“.

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 dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

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 Tageshöchstosis 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.

Siehe Tabelle 2

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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

Lungenfunktion

Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung des FEV₁ nach Bronchodilatator-Anwendung gegenüber dem Ausgangswert bewertet. Eine Dosis von 25 mg Brensocatib

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 expiratorisches Volumen innerhalb 1 Sekunde; SD = standard deviation (Standardabweichung).

tib 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).

Siehe Abbildung 1

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

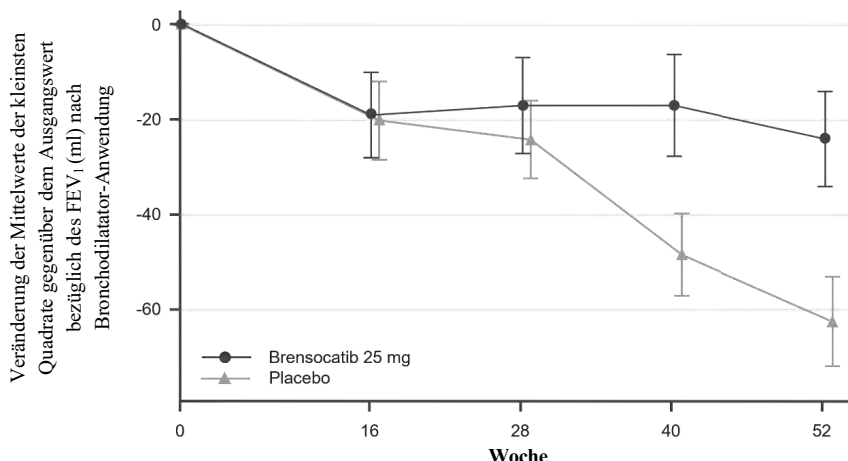
CYP450-Enzyme

Brensocatib ist ein Substrat von CYP3A.

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)

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



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 Dosissbereich von 5–120 mg nach einmaliger Anwendung und einem Dosissbereich 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.

Brinsupri® 25 mg Filmtabletten



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 ≥ 15 ml/min/1,73 m² 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*, NOEL) 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 ≥ 8 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)
Titanoxid (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:
18. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

