

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 30 mg Benralizumab* in 1 ml.

Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 30 mg Benralizumab* in 1 ml.

* Benralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze
Injektionslösung (Injektion) in einem Fertigpen (Fasenra Pen)

Klare bis opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung. Sie kann lichtdurchlässige oder weiße bis cremefarbene Partikel enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fasenra ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fasenra sollte von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma hat.

Nach sorgfältiger Einweisung in die subkutane Injektionstechnik und Schulung zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), können sich Patienten ohne bekannte Anaphylaxie in der Vorgeschichte Fasenra selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen, wenn der Arzt dies für angemessen hält, bei anschließender ärztlicher Betreuung nach Bedarf. Die Selbstapplikation sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die bereits in der Anwendung von Fasenra erfahren sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen. Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, sollte die Anwendung schnellstmöglich gemäß dem Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Fasenra ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Ausmaß der Exazerbationskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

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 Fasenra ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren nicht erwiesen. Zurzeit liegen begrenzte Daten von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und Daten von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren vor, die in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben werden, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Das Arzneimittel sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden. Wenn das medizinische Fachpersonal oder die Betreuungsperson die Injektion vornehmen, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung der Fertigspritze/des Fertigpens ist in der „Bedienungsanleitung“ dargestellt.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Asthma-Exazerbationen

Fasenra sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Kortikosteroide

Ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen,

stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Anwendung von Benralizumab sind akute systemische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Vorgeschichte unabhängig von Benralizumab können ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Anaphylaxie nach der Anwendung von Fasenra sein (siehe Abschnitt 4.3). Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patienten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Fasenra überwacht werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra dauerhaft abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie initiiert werden.

Parasitäre Infektion (Helminthen)

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein. Patienten mit bekannten Helminthen-Infektionen wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Benralizumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten während der Therapie infizieren und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, sollte die Therapie mit Benralizumab abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 103 Patienten im Alter von 12 bis 21 Jahren mit schwerem Asthma, scheint die durch eine saisonale Influenzaimpfung induzierte humorale Immunantwort von einer Benralizumab-Behandlung nicht beeinträchtigt zu sein. Es ist nicht zu erwarten, dass Benralizumab einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat (siehe Abschnitt 5.2).

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Benralizumab beteiligt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Eine Eosinophilen-Depletion führt nicht zu chronischen systemischen Veränderungen pro-inflammatorischer Zytokine.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Benralizumab bei Schwangeren liegen in begrenztem Umfang vor (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Monoklonale Antikörper, wie z. B. Benralizumab, werden mit fortschreitender Schwangerschaft linear durch die Plazenta hindurch transportiert; aus diesem Grund ist eine potenzielle Exposition des ungeborenen Kindes im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wahrscheinlich größer.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Fasenra während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Benralizumab-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fasenra 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 während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8 %) und Pharyngitis (3 %). Es sind Fälle von anaphylaktischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades berichtet worden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Benralizumab während klinischer Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig

($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

(Siehe Tabelle 1)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Einstichstelle

In placebokontrollierten Studien traten Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Pruritus, Papula) bei 2,2 % der Patienten auf, die mit der empfohlenen Benralizumab-Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,9 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die Ereignisse waren in der Regel vorübergehend.

Langzeitsicherheit

In einer 56-wöchigen Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie 4) mit Asthma-Patienten aus den Studien 1, 2 und 3 wurden 842 Patienten mit Fasenra in der empfohlenen Dosierung behandelt und verblieben in der Studie. Das Gesamtsicherheitsprofil war ähnlich wie in den oben beschriebenen Asthmastudien. Zusätzlich wurden in einer offenen Verlängerungsstudie zur Langzeitsicherheit (Studie 5) mit Asthma-Patienten aus vorherigen Studien 226 Patienten bis zu 43 Monate lang mit Fasenra in der empfohlenen Dosierung behandelt. Zusammen mit der Behandlungsdauer aus vorherigen Studien entspricht dies einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren (Bereich 8,5 Monate–5,3 Jahre). Das Sicherheitsprofil während dieser Nachbeobachtungszeit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Fasenra.

Kinder und Jugendliche

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Es wurden 108 Jugendliche mit Asthma im Alter von 12 bis 17 Jahren in die Phase-III-Studien eingeschlossen (Studie 1: n = 53, Studie 2: n = 55). Von diesen erhielten 46 Placebo, 40 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen, und 22 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen. Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 86) aus den Studien 1 und 2 setzten die Behandlung mit Benralizumab

in Studie 4 für bis zu 108 Wochen fort. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

In einer offenen, unkontrollierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studie über 48 Wochen mit einer begrenzten Anzahl an Kindern (n = 28) mit unkontrolliertem schwerem Asthma war das Sicherheitsprofil bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren ähnlich wie das bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Patienten mit eosinophilem Asthma Dosen von bis zu 200 mg Benralizumab subkutan verabreicht ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Benralizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und entsprechend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX10

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen** Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Reaktion an der Einstichstelle***	Häufig

* Pharyngitis wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Pharyngitis“, „Bakterielle Pharyngitis“, „Virale Pharyngitis“, „Streptokokken-Pharyngitis“.

** Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Urtikaria“, „Papulöse Urtikaria“ und „Hautausschlag“. Beispiele der damit in Verbindung stehenden gemeldeten Manifestationen und eine Beschreibung bis zu deren Beginn, siehe Abschnitt 4.4.

*** Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

Wirkmechanismus

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afucosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG1, kappa). Dieser bindet spezifisch an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5Rα). Der IL-5-Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert. Das Fehlen von Fucose im Fc-Bereich von Benralizumab führt zu einer hohen Affinität von Benralizumab zu FcγRIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z.B. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkung auf die Eosinophilen im Blut

Die Behandlung mit Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut, welche über die gesamte Behandlung erhalten wird. Die Depletion der Eosinophilen im Blut geht einher mit einer Reduktion der eosinophilen Granula-Proteine im Serum, des Eosinophil-derived Neurotoxins (EDN) und des eosinophilen kationischen Proteins (*eosinophil cationic protein*, ECP), sowie einer Reduktion der Basophilen im Blut.

Wirkung auf die Eosinophilen in der Atemwegsschleimhaut

Die Wirkung von Benralizumab auf die Eosinophilen in der Atemwegsschleimhaut bei Asthmatikern mit einer erhöhten Eosinophilenzahl im Sputum (mindestens 2,5 %) wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-1-Studie mit 100 oder 200 mg Benralizumab s.c. (*subcutaneous*, subkutan) evaluiert. Im Bezug zur Baseline zeigte diese Studie eine mediane Reduktion der Eosinophilen in der Atemwegsschleimhaut um 96 % in der mit Benralizumab behandelten Gruppe verglichen mit einer Reduktion um 47 % in der Placebo-Gruppe (p = 0,039).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Benralizumab wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, in parallelen Gruppen durchgeführten, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer zwischen 28 und 56 Wochen bei Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren evaluiert.

Im Rahmen dieser Studien wurde Benralizumab in einer Dosis von 30 mg alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 4 oder 8 Wochen als *Add-on* zur Hintergrundtherapie verabreicht und im Vergleich zu Placebo evaluiert.

In die beiden Exazerbationsstudien SIROCCO (Studie 1) und CALIMA (Studie 2) wurden insgesamt 2510 Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma aufgenommen, davon waren 64 % weiblich, das mittlere Alter betrug 49 Jahre. Die Patienten hatten in den vorhergehenden 12 Monaten 2 oder mehr Asthma-Exazerbationen (Mittelwert 3), die eine Behandlung mit oralen oder syste-

mischen Kortikosteroiden erforderten. Außerdem wiesen sie trotz einer regelmäßigen Behandlung mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) (Studie 1) oder mittelhoch- oder hochdosierten ICS (Studie 2) und einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) beim Screening einen ACQ-6-Score (*Asthma Control Questionnaire-6*) von mindestens 1,5 und bei der Baseline eine reduzierte Lungenfunktion auf (mittlere prognostizierte Einsekundenkapazität [FEV₁] vor Bronchodilatation von 57,5 %); 51 % bzw. 41 % dieser Patienten erhielten mindestens eine weitere Erhaltungstherapie.

In die Studie ZONDA (Studie 3) zur Reduktion oraler Kortikosteroide wurden insgesamt 220 Asthma-Patienten eingeschlossen (61 % waren weiblich; mittleres Alter 51 Jahre), die mit täglich angewendeten oralen Kortikosteroiden (*oral corticosteroids*, OCS), 8 bis 40 mg pro Tag; median 10 mg) zusätzlich zu regelmäßig angewendeten hochdosierten ICS und LABA behandelt wurden; wobei 53 % der Fälle mindestens eine weitere Erhaltungstherapie zur Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle erhielten. Die Studie begann mit einer 8-wöchigen Einleitungsphase, in der die OCS-Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis unter Beibehaltung der Asthma-Kontrolle reduziert wurde. Die Patienten hatten Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 150 Zellen/μl und mindestens eine Exazerbation in den vorhergehenden 12 Monaten.

Obwohl 2 Dosierungsschemata in den Studien 1, 2 und 3 untersucht wurden, ist das empfohlene Dosierungsschema Benralizumab angewendet alle 4 Wochen für die

ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), da bei häufigerer Dosierung kein zusätzlicher Nutzen beobachtet wurde. Die unten zusammengefassten Ergebnisse basieren auf dem empfohlenen Dosierungsschema.

Exazerbationsstudien

Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen bei Patienten mit Eosinophilenzahlen von ≥ 300 Zellen/μl zur Baseline unter der Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA. Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen wurden als Verschlechterung des Asthmas definiert, welche eine mindestens 3-tägige Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder das Aufsuchen einer Notaufnahme einschließlich Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Hospitalisierung erforderte. Bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit OCS war dies definiert als eine vorübergehende Erhöhung der dauerhaften oralen/systemischen Kortikosteroiddosis für mindestens 3 Tage oder eine einmalige Injektion eines Depot-Kortikosteroids.

In beiden Studien kam es bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl, die mit Benralizumab behandelt wurden, zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate im Vergleich zu Placebo. Zusätzlich zeigte die Veränderung des mittleren FEV₁ im Vergleich zur Baseline bereits nach 4 Wochen eine Verbesserung, welche bis zum Behandlungsende erhalten blieb (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Ergebnisse zur jährlichen Exazerbationsrate und Lungenfunktion am Behandlungsende von Studie 1 und 2 nach Eosinophilenzahl

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/μl^a	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Klinisch signifikante Exazerbationen				
Anzahl	0,74	1,52	0,73	1,01
Differenz	-0,78		-0,29	
Rate Ratio (95 %-KI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
p-Wert	< 0,001		0,019	
FEV₁ vor Bronchodilatation (l)				
Baseline-Mittelwert	1,660	1,654	1,758	1,815
Verbesserung zur Baseline	0,398	0,239	0,330	0,215
Differenz (95 %-KI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
p-Wert	0,001		0,010	
Eosinophilenzahl im Blut < 300 Zellen/μl^b	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Klinisch signifikante Exazerbationen				
Anzahl	1,11	1,34	0,83	1,38
Differenz	-0,23		-0,55	
Rate Ratio (95 %-KI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV₁ vor Bronchodilatation (l)				
Mittlere Veränderung	0,248	0,145	0,140	0,156
Differenz (95 %-KI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

^a *Intent-to-treat*-Gruppe (Patienten unter Behandlung mit hochdosiertem ICS und Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/μl).
^b Nicht ausgelegt, um einen Behandlungsunterschied bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/μl nachzuweisen.

Eine Reduktion der Exazerbationsrate wurde unabhängig von der Eosinophilenzahl zur Baseline beobachtet; allerdings wurde eine erhöhte Eosinophilenzahl zur Baseline als potenzieller Prädiktor für ein verbessertes Ansprechen auf die Behandlung identifiziert, insbesondere in Bezug auf die FEV₁.

Insgesamt waren in den Studien 1 und 2 die numerische Reduktion der Exazerbationsrate und die FEV₁-Verbesserung größer, je höher die Eosinophilenzahl im Blut zur Baseline war.

Die Rate der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder das Aufsuchen einer Notaufnahme erforderlich machten, betrug bei Patienten, die Benralizumab erhielten, im Vergleich zu Placebo 0,09 gegenüber 0,25 (Rate Ratio 0,37; 95%-KI: 0,20; 0,67; $p < 0,001$) in Studie 1 und entsprechend 0,12 gegenüber 0,10 (Rate Ratio 1,23; 95%-KI: 0,64; 2,35; $p = 0,538$) in Studie 2. In Studie 2 gab es im Placebo-Arm eine zu geringe Anzahl von Ereignissen, um Schlussfolgerungen in Bezug auf Exazerbationen ziehen zu können, die eine Hospitalisierung oder das Aufsuchen einer Notaufnahme erforderlich machten.

In den beiden Studien 1 und 2 erreichten Patienten, die Benralizumab erhielten, eine statistisch signifikante Reduktion ihrer Asthma-Symptome (*Total Asthma Symptom Score*) im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten. Eine ähnliche Verbesserung zugunsten Benralizumab wurde im Rahmen des Asthma-Fragebogens ACQ-6 und des standardisierten Fragebogens zur Lebensqualität bei Asthmatikern ab 12 Jahren AQLQ(S)+12 (*Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older*) beobachtet (**Tabelle 3**).

Subgruppenanalysen anhand der Exazerbationen in der Vorgeschichte

Anhand von Subgruppenanalysen der Studien 1 und 2 wurde eine erhöhte Anzahl von Exazerbationen in der Vorgeschichte als ein möglicher Prädiktor für ein verbessertes Ansprechen der Patienten auf die Behandlung identifiziert. Diese allein oder in Kombination mit der Eosinophilenzahl im Blut zur Baseline könnten als Faktoren zur Identifikation von Patienten dienen, welche möglicherweise besonders gut auf eine Benralizumab-Therapie ansprechen (**Tabelle 4**).

Studien zur Dosisreduktion oraler Kortikosteroide

In den Studien ZONDA (Studie 3), einer placebokontrollierten Studie, und PONENTE (Studie 6), einer einarmigen Open-Label-Studie, wurde die Wirkung von Benralizumab in Bezug auf die Reduktion der Anwendung von OCS für die Erhaltungstherapie untersucht.

In Studie 3 war der primäre Endpunkt die prozentuale Reduktion der finalen OCS-Dosis während der Wochen 24 bis 28 im Vergleich zur Baseline unter Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle. In **Tabelle 5 auf Seite 5** sind die Ergebnisse aus Studie 3 zusammengefasst.

Lungenfunktion, Asthma-Symptom-Gesamtscore, ACQ-6 und AQLQ(S)+12 wurden

Tabelle 3. Behandlungsunterschied in Bezug auf die mittlere Veränderung zur Baseline im Asthma-Symptom-Gesamtscore, ACQ-6 und AQLQ(S)+12 am Behandlungsende – Patienten mit hochdosiertem ICS und einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Benralizumab (n ^a = 239)	Placebo (n ^a = 248)
Asthma-Symptom-Gesamtscore^b				
Baseline-Mittelwert	2,68	2,74	2,76	2,71
Verbesserung zur Baseline	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Differenz (95%-KI)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
p-Wert	0,012		0,019	
ACQ-6				
Baseline-Mittelwert	2,81	2,90	2,80	2,75
Verbesserung zur Baseline	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Differenz (95%-KI)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Baseline-Mittelwert	3,93	3,87	3,87	3,93
Verbesserung zur Baseline	1,56	1,26	1,56	1,31
Differenz (95%-KI)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

- a. Die Anzahl der Patienten (n) variiert leicht aufgrund der Anzahl von Patienten, von denen Daten für jede Variable verfügbar waren. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den letzten verfügbaren Daten für jede Variable.
- b. Asthma-Symptom-Skala: Gesamt-Score von 0 (die wenigsten) bis 6 (die meisten); Asthma-Symptom-Scores für Tag und Nacht von 0 (die wenigsten) bis 3 (die meisten) Symptome. Individuelle Scores für Tag und Nacht waren ähnlich.

Tabelle 4. Exazerbationsrate und Lungenfunktion (FEV₁) am Behandlungsende nach Anzahl der Exazerbationen im vorangegangenen Jahr – Patienten mit hochdosiertem ICS und einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab (n = 267)	Placebo (n = 267)	Benralizumab (n = 239)	Placebo (n = 248)
Baseline von 2 Exazerbationen				
n	164	149	144	151
Exazerbationsrate	0,57	1,04	0,63	0,62
Differenz	-0,47		0,01	
Rate Ratio (95%-KI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Mittlere FEV ₁ -Änderung vor Bronchodilatation	0,343	0,230	0,266	0,236
Differenz (95%-KI)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
Baseline von 3 oder mehr Exazerbationen				
n	103	118	95	97
Exazerbationsrate	0,95	2,23	0,82	1,65
Differenz	-1,28		-0,84	
Rate Ratio (95%-KI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Mittlere FEV ₁ -Änderung vor Bronchodilatation	0,486	0,251	0,440	0,174
Differenz (95%-KI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

auch in Studie 3 untersucht und zeigten ähnliche Ergebnisse wie in Studie 1 und 2.

In die Studie 6 wurden 598 erwachsene Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen (Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/ μ l bei Studieneinschluss oder ≥ 300 Zellen/ μ l in den vorhergehenden 12 Monaten, wenn die Eosinophilenzahl im Blut < 150 Zellen/ μ l bei Studieneinschluss betrug), die von oralen Kortikosteroiden abhängig waren. Die primären Endpunkte waren der Anteil an Patienten, die unter Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle OCS absetzen konnten, und der Anteil an Patienten, die unter Aufrechterhaltung der

Asthma-Kontrolle und unter Berücksichtigung der Nebennierenfunktion eine finale OCS-Dosis von höchstens 5 mg erreichten. Der Anteil an Patienten, die die OCS-Erhaltungsdosis absetzen konnten, betrug 62,9%. Der Anteil an Patienten, die eine finale OCS-Dosis von höchstens 5 mg erreichten (unter Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle und ohne Einschränkung der Nebennierenfunktion), betrug 81,9%. Die Wirkung auf die OCS-Reduktion war ähnlich, unabhängig von der Eosinophilenzahl im Blut bei Studieneinschluss (einschließlich Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 150 Zellen/ μ l), und wurde über

einen zusätzlichen Zeitraum von 24 bis 32 Wochen beibehalten. Die jährliche Exazerbationsrate war in Studie 6 vergleichbar mit der in den vorhergehenden Studien berichteten.

Langzeit-Verlängerungsstudien

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Benralizumab wurde in einer Phase-III-Studie untersucht, der 56-wöchigen Verlängerungsstudie BORA (Studie 4). In die Studie wurden 2123 Patienten, 2037 Erwachsene und 86 jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren und älter) aus den Studien 1, 2 und 3 eingeschlossen. Studie 4 untersuchte die Langzeitwirksamkeit von Benralizumab auf die jährliche Exazerbationsrate, Lungenfunktion, ACQ-6, AQLQ(S)+12 und die Aufrechterhaltung der OCS-Reduktion in den zwei Dosierungsschemata, die in den Vorgängerstudien untersucht worden waren.

Im empfohlenen Dosierungsschema wurde die Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate, die in den placebokontrollierten Vorgängerstudien 1 und 2 (bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l zur Baseline und die hochdosierte ICS anwendeten) beobachtet worden war, über das zweite Behandlungsjahr beibehalten (Tabelle 6). 73 % der Patienten, die Benralizumab in den Vorgängerstudien 1 und 2 erhalten hatten, waren in der Verlängerungsstudie 4 exazerbationsfrei.

Eine ähnliche Erhaltung der Wirksamkeit wurde während der Studie 4 in Bezug auf die Lungenfunktion, ACQ-6 und AQLQ(S)+12 beobachtet (Tabelle 7).

Die Wirksamkeit in Studie 4 wurde auch bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/ μ l zur Baseline untersucht und war konsistent mit Studie 1 und 2. Auch die Aufrechterhaltung der erzielten Reduktion der täglichen OCS-Dosis wurde während der Verlängerungsstudie bei Patienten, die aus der Studie 3 übergangen, beobachtet (Abbildung 1 auf Seite 6).

In Studie 5, einer zweiten Verlängerungsstudie zur Langzeitsicherheit (siehe Abschnitt 4.8), war die jährliche Exazerbationsrate (0,47) bei Patienten, die das zugelassene Dosierungsschema erhielten, mit der in den Vorgängerstudien 1, 2 (0,65) und 4 (0,48) berichteten vergleichbar.

Immunogenität

Während der 48- bis 56-wöchigen Behandlungsphase der placebokontrollierten Phase-III-Exazerbationsstudien entwickelten insgesamt 107 von 809 (13 %) Patienten, die mit Benralizumab im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, eine behandlungsbedingte Anti-Drug-Antikörper(ADA)-Antwort. Die meisten Antikörper waren neutralisierend und persistierend. Antikörper gegen Benralizumab wurden bei Patienten mit hohen ADA-Titern im Vergleich zu Antikörper-negativen Patienten mit einer erhöhten Clearance von Benralizumab und erhöhten Eosinophilenwerten im Blut in Verbindung gebracht; in seltenen Fällen gingen die Eosinophilenwerte im Blut auf den Wert vor der Behandlung zurück. In aktuellen Nachbeobachtungen von Patienten wurde kein Hinweis auf einen Zusammenhang

Tabelle 5. Wirkungen von Benralizumab auf die Reduktion der OCS-Dosis, Studie 3

	Benralizumab (n = 73)	Placebo (n = 75)
Wilcoxon-Rangsummentest (primäre Analyseverfahren)		
Median % Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline (95-%-KI)	75 (60, 88)	25 (0,33)
Wilcoxon-Rangsummentest p-Wert	< 0,001	
Proportionales Odds-Modell (Sensitivitätsanalyse)		
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis gegenüber Baseline in Woche 28		
≥ 90 % Reduktion	27 (37 %)	9 (12 %)
≥ 75 % Reduktion	37 (51 %)	15 (20 %)
≥ 50 % Reduktion	48 (66 %)	28 (37 %)
> 0 % Reduktion	58 (79 %)	40 (53 %)
Keine Veränderung oder keine Reduktion der OCS-Dosis	15 (21 %)	35 (47 %)
Odds Ratio (95-%-KI)	4,12 (2,22; 7,63)	
Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf 0 mg/Tag*	22 (52 %)	8 (19 %)
Odds Ratio (95-%-KI)	4,19 (1,58; 11,12)	
Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf ≤ 5 mg/Tag	43 (59 %)	25 (33 %)
Odds Ratio (95-%-KI)	2,74 (1,41; 5,31)	
Exazerbationsrate	0,54	1,83
Rate Ratio (95-%-KI)	0,30 (0,17; 0,53)	
Exazerbationsrate, die eine Hospitalisierung/ Aufsuchen einer Notaufnahme erforderte	0,02	0,32
Rate Ratio (95-%-KI)	0,07 (0,01; 0,63)	

* Nur Patienten mit einer optimierten OCS-Dosis zur Baseline von 12,5 mg oder weniger konnten während der Studie eine OCS-Dosisreduktion von 100 % erreichen.

Tabelle 6. Exazerbationen über den verlängerten Behandlungszeitraum^a

	Placebo ^b (N = 338)	Benralizumab (N = 318)		
	Studie 1 & 2	Studie 1 & 2	Studie 4	Studie 1, 2 & 4 ^c
Rate	1,23	0,65	0,48	0,56

- a. Aus den Studien 1 und 2 in die Studie 4 aufgenommene Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l zur Baseline, die hochdosierte ICS anwendeten.
- b. Patienten, die in den Studien 1 und 2 Placebo erhielten, wurden bis zum Ende der Vorgängerstudien einbezogen (Woche 48 in Studie 1, Woche 56 in Studie 2).
- c. Behandlungsdauer insgesamt: 104 – 112 Wochen.

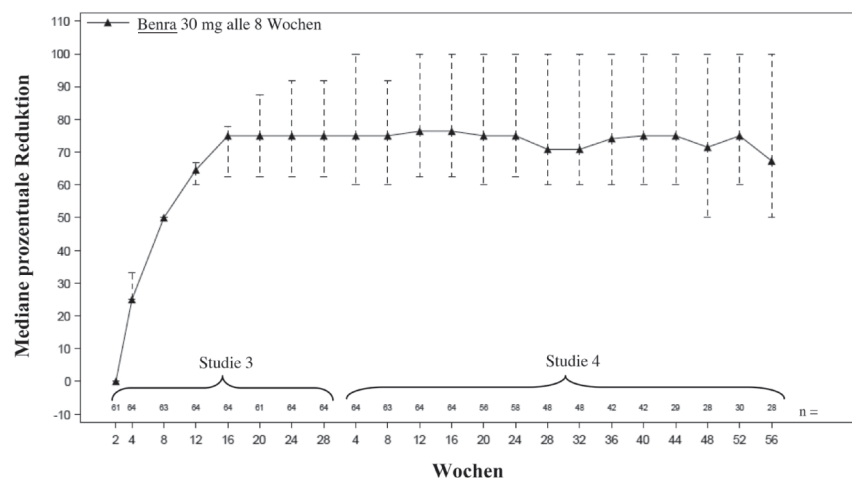
Tabelle 7. Veränderung von Lungenfunktion, ACQ-6 und AQLQ(S)+12 gegenüber Baseline^a

	Studie 1 & 2 Baseline ^b	Studie 1 & 2 EOT ^c	Studie 4 EOT ^d
FEV₁ vor Bronchodilatation (L)			
n	318	305	290
Mittlere Baseline (SD)	1,741 (0,621)	–	–
Veränderung zur Baseline (SD) ^e	–	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Mittlere Baseline (SD)	2,74 (0,90)	–	–
Veränderung zur Baseline (SD) ^e	–	– 1,44 (1,13)	– 1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Mittlere Baseline (SD)	3,90 (0,99)	–	–
Veränderung zur Baseline (SD) ^e	–	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n = Anzahl Patienten mit Daten zum Zeitpunkt. SD = Standardabweichung.

- a. Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l zur Baseline und Anwendung von hochdosierten ICS: Benralizumab wurde im empfohlenen Dosierungsschema angewendet.
- b. Integrierte Analyse der Studien 1 und 2; Baseline umfasst Erwachsene und Jugendliche.
- c. Integrierte Analyse am Ende der Behandlung (End of Treatment, EOT) der Studie 1 (Woche 48) und Studie 2 (Woche 56).
- d. EOT für Studie 4 war Woche 48 (letzter Zeitpunkt für gemeinsame Daten von Erwachsenen und Jugendlichen).
- e. Baseline vor der Benralizumab-Behandlung in Studie 1 und 2.

Abbildung 1. Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis im Zeitverlauf (Studie 3 und 4)^a



^a. Patienten aus der Vorgängerstudie 3, die die Benralizumab-Behandlung in Studie 4 weiterführten. Die Patienten durften nach mindestens 8 Wochen in Studie 4 in eine zweite Verlängerungsstudie übergehen, ohne die 56-wöchige Verlängerungsphase abzuschließen.

zwischen ADA und der Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Nach einem zweiten Behandlungsjahr hatten weitere 18 von 510 (4 %) Patienten aus den placebo-kontrollierten Phase-III-Studien behandlungsbedingte Antikörper neu entwickelt. Insgesamt blieben die Titer bei Patienten, die in den Vorgängerstudien *Anti-Drug*-Antikörper-positiv waren, stabil oder nahmen im zweiten Behandlungsjahr ab. In Übereinstimmung mit den Vorgängerstudien wurde kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen *Anti-Drug*-Antikörpern und der Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden 108 Jugendliche mit Asthma im Alter von 12 bis 17 Jahren in die Phase-3-Studien eingeschlossen (Studie 1: n = 53, Studie 2: n = 55). Von diesen erhielten 46 Placebo, 40 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen, und 22 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen. In diesen Studien betrug die Asthma-Exazerbationsrate bei jugendlichen Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden und die das empfohlene Dosierungsschema erhielten, 0,70 (n = 40, 95%-KI 0,42; 1,18) im Vergleich zu 0,41 unter Placebo (n = 46, 95%-KI 0,23; 0,73) [Rate Ratio 1,70, 95%-KI: 0,78; 3,69].

Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 86) aus den Studien 1 und 2 setzten die Behandlung mit Benralizumab in Studie 4 für bis zu 108 Wochen fort. Wirksamkeit und Sicherheit waren konsistent mit den Vorgängerstudien.

In einer offenen, unkontrollierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studie über 48 Wochen mit einer begrenzten Anzahl an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (n = 28) mit unkontrolliertem schwerem Asthma war das Ausmaß der Eosinophilen-Depletion im Blut ähnlich wie das bei Erwachsenen und Jugendlichen.

Es können keine Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit zur Behandlung von Asthma bei Kindern und Jugendlichen gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Benralizumab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Asthma gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Benralizumab war bei Patienten mit Asthma nach subkutaner Gabe in einem Dosierungsbereich von 2 bis 200 mg dosisabhängig.

Resorption

Nach subkutaner Gabe an Patienten mit Asthma ergab sich eine Resorptionshalbwertszeit von 3,6 Tagen. Auf der Grundlage von Daten der populationspharmakokinetischen Analyse betrug die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit ca. 59 % und es gab keinen klinisch relevanten Unterschied im Hinblick auf die relative Bioverfügbarkeit bei der Verabreichung in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm.

Verteilung

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse betrug das zentrale und periphere Verteilungsvolumen von Benralizumab 3,1 l bzw. 2,5 l bei einer 70 kg schweren Person.

Biotransformation

Benralizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der durch proteolytische Enzyme abgebaut wird, die im Körper weit verbreitet sind und nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind.

Elimination

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse zeigte Benralizumab eine lineare Pharmakokinetik; es gab kei-

nen Hinweis auf eine rezeptorvermittelte Clearance. Die geschätzte systemische Clearance (CL) für Benralizumab betrug 0,29 l/Tag. Nach subkutaner Gabe betrug die mittlere terminale Halbwertszeit etwa 15,5 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse wirkte sich das Alter auf die Clearance von Benralizumab nicht aus. Es sind jedoch keine Daten bei Patienten im Alter von über 75 Jahren verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse und Daten einer klinischen Studie war die Pharmakokinetik von Benralizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren nach entsprechender Berücksichtigung des Körpergewichtes mit der von Erwachsenen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht, ethnische Herkunft

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass es keine signifikanten Auswirkungen von Geschlecht und ethnischer Herkunft auf die Benralizumab-Clearance gab.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf Benralizumab durchgeführt. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse war die Benralizumab-Clearance bei Probanden mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min und Patienten mit einer normalen Nierenfunktion vergleichbar. Es liegen begrenzte Daten von Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten unter 30 ml/min vor; Benralizumab wird jedoch nicht über die Nieren abgebaut.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Benralizumab durchgeführt. Monoklonale IgG-Antikörper werden nicht primär über die Leber abgebaut. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Leberfunktion eine Auswirkung auf die Elimination von Benralizumab hat. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten hepatische Funktionsbiomarker (ALT, AST und Bilirubin) keine klinisch relevante Wirkung auf die Benralizumab-Clearance.

Wechselwirkungen

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Analysen hatten häufig begleitend angewendete Arzneimittel (Montelukast, Paracetamol, Protonenpumpenhemmer, Makrolide und Theophyllin/Aminophyllin) keine Wirkung auf die Clearance von Benralizumab bei Patienten mit Asthma.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da es sich bei Benralizumab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine Studien zur Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine intravenöse und subkutane Anwendung bei Cynomolgus-Affen war mit einer Reduktion der Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut und im Knochenmark verbunden, jedoch ohne toxikologische Befunde.

Schwangerschaft

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an trächtigen Cynomolgus-Affen wurden keine Benralizumab-bezogenen, embryofötalen oder postnatalen Auswirkungen beobachtet.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien an Tieren durchgeführt. Es wurde keine Benralizumab-bezogene Verschlechterung der reproduktiven Parameter bei männlichen und weiblichen Cynomolgus-Affen beobachtet. Eine Auswertung von Surrogatparametern in Bezug auf die Fertilität (einschließlich Organgewicht und Histopathologie von Reproduktionsgewebe) bei Tieren, die mit Benralizumab behandelt wurden, wies auf keine Beeinträchtigung der Fertilität hin. Bei Affen, die während der Trächtigkeit exponiert waren, wurde bei den Nachkommen eine Reduktion der Eosinophilen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Fasenra kann für maximal 14 Tage bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss Fasenra innerhalb von 14 Tagen angewendet oder andernfalls entsorgt werden. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Nicht Hitze aussetzen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Typ-I-Glas zum Einmalgebrauch mit einer eingesetzten 29-Gauge ½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel, einem RNS (*Rigid needle shield*) und Fluorotec-beschichteten Kolbenstopfen in einem passiven Sicherheitssystem.

Packung beinhaltet 1 Fertigspritze.

Fertigpen

1 ml Lösung in einem sterilen Fertigpen aus Typ-I-Glas zum Einmalgebrauch mit einer eingesetzten 29-Gauge ½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel, einem RNS (*Rigid needle shield*) und Fluorotec-beschichteten Kolbenstopfen in einem Fertigpen.

Packung beinhaltet 1 Fertigpen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lassen Sie die Fertigspritze bzw. den Fertigpen vor der Anwendung bis auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen, indem Sie den Karton für etwa 30 Minuten außerhalb des Kühlschranks liegenlassen.

Untersuchen Sie Fasenra vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Fasenra ist klar bis opaleszierend, farblos bis gelb und kann lichtdurchlässige oder weiße bis cremefarbene Partikel enthalten. Verwenden Sie Fasenra nicht, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder fremde Bestandteile enthält.

Weitere Informationen und Anleitungen für die Vorbereitung und Anwendung von Fasenra mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen sind der Gebrauchsinformation und der „Bedienungsanleitung“ zu entnehmen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1252/001 1 Fertigspritze
EU/1/17/1252/002 1 Fertigpen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Fertigspritze **[N 1]** zum Einmalgebrauch
Packung mit 1 Fertigpen **[N 1]** zum Einmalgebrauch

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:
AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt