

▼ 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

Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze 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).

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

Fasenra sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

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 im Alter von 5 bis 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren vor. Bisher vorliegende Daten von Kindern im Alter von 12 bis unter 18 Jahren sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Fasenra wird als subkutane Injektion vom medizinischen Fachpersonal verabreicht.

Das Arzneimittel sollte in den Oberarm, den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist (siehe Abschnitt 6.6).

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

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.

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 Fasenra sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von Stunden nach der Anwendung auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z. B. nach Tagen).

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra abgesetzt 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 Fasenra die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. 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.

Eine Anwendung von Fasenra sollte während der Schwangerschaft möglichst 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 Verkehrstüch-

tigkeit 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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 2.514 Patienten, darunter 1.663 Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma, erhielten Benralizumab im Rahmen von klinischen Studien über die Dauer von 48 bis 56 Wochen.

Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) 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.

Kinder und Jugendliche

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

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.

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen**	Häufig
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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afucosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG1, kappa). Dieser bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5R α). 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 Fc γ R3/IIc-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 Behandlungsperiode 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 (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 in Sputum (mindestens 2,5 %) wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-1-Studie mit 100 oder 200 mg Benralizumab s. c. 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 Fasenra 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 Fasenra 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 2.510 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 systemischen 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 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 (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/ μ l 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 Fasenra 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 oralen Kortikosteroiden 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 Fasenra 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**).

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 Fasenra 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 Fasenra erhielten, eine statistisch signifikante Reduktion ihrer Asthma-Symptome (*Total Asthma Symptom Score*) im Vergleich zu den Patienten, die Placebo

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

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	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.

erhielten. Eine ähnliche Verbesserung zugunsten Fasenra wurde im Rahmen des Asthma-Fragebogens ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire-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 auf Seite 4**).

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 auf Seite 4**).

Studie zur Dosisreduktion oraler Kortikosteroide

In Studie 3 wurde die Wirkung von Fasenra in Bezug auf die Reduktion der Anwendung oraler Kortikosteroide für die Erhaltungstherapie untersucht. Primärer Endpunkt der Studie war 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 auch in Studie 3 untersucht und zeigten ähnliche Ergebnisse wie in Studie 1 und 2.

Immunogenität

Während der 48- bis 56-wöchigen Behandlungsphase der Exazerbationsstudien entwickelten insgesamt 107 von 809 (13 %) Patienten, die mit Fasenra 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 zwischen ADA 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 Fasenra alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen, und 22 erhielten Fasenra alle 4 Wochen. In diesen Studien betrug die Asthma-Exazerbationsrate bei jugendlichen Patienten, die mit Fasenra 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]. Es können keine Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit zur Behandlung von Asthma bei Kindern und Jugendlichen gezogen werden.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Fasenra bei Kindern ab der Geburt bis zu einem Alter von unter 5 Jahren in Asthma gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Fasenra 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 und nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind.

Elimination

Auf Grundlage der populationskinetischen Analyse zeigte Benralizumab eine lineare Pharmakokinetik; es gab keinen 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 Menschen (≥ 65 Jahre)

Auf Grundlage der populationskinetischen 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 der populationskinetischen Analyse war die Pharmakokinetik von Benralizumab bei Jugendlichen im Alter zwi-

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/μl

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Fasenra (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/μl

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n = 267)	Placebo (n = 267)	Fasenra (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)	

schen 12 und 17 Jahren mit der von Erwachsenen vergleichbar. Benralizumab wurde bei Kindern (5 bis 11 Jahre) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht, ethnische Herkunft

Eine populationskinetische 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.

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

	Fasenra (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.

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 populationskinetischen Analyse hatten hepatische Funktionsbiomarker (ALT, AST und Bilirubin) keine klinisch relevante Wirkung auf die Benralizumab-Clearance.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine Wirkung von Benralizumab auf die Pharmakokinetik gleichzeitig angewandeter Arzneimittel ist nicht zu erwarten. Auf der Grundlage von populationskinetischen 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 Cynomolgusaffen 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 Cynomolgusaffen beobachtet. Eine Auswertung von Surrogatparametern in Bezug auf die Fertilität (einschließlich Organgewicht und Histopathologie von Reproduktionsgewebe) bei Tieren, die mit Benralizumab behandelt wurden, wiesen 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 bis 8 °C). Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Typ-I-Glas zum Einmalgebrauch mit einer eingesetzten 29-Gauge 1/2-inch Edelstahlnadel, einem RNS (*Rigid needle shield*) und Fluorotec-beschichteten Kolbenstopfen in einem passiven Sicherheitssystem.

Packung beinhaltet 1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fasenra Injektionslösung ist verfügbar in einer sterilen Fertigspritze für den Einmalgebrauch. Nicht schütteln. Nicht verwenden, wenn die Lösung eingefroren war.

Anwendungshinweise

Siehe Tabelle auf Seite 6

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1252/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

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 N1 zum Einmalgebrauch

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

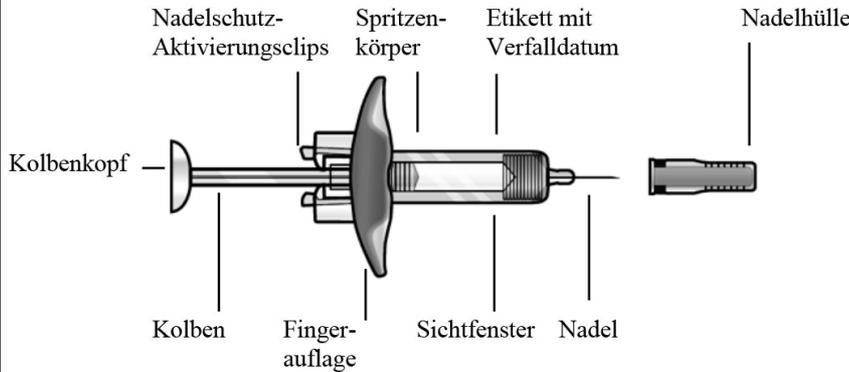
Anwendungshinweise

Vor der Anwendung Fasenra bei Raumtemperatur erwärmen, indem es im Umkarton bei Raumtemperatur liegen gelassen wird. Dies dauert in der Regel 30 Minuten. Wenden Sie die Spritze innerhalb von 24 Stunden an oder entsorgen Sie sie in einem Sharpsafe-Behälter.

Hinweise zur Fertigspritze mit Nadelschutz

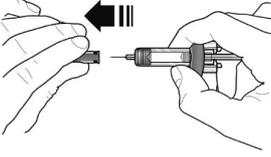
Siehe **Abbildung 1** unten, um die Bestandteile der Fertigspritze für die Anwendung in den Anwendungsschritten zu identifizieren.

Abbildung 1



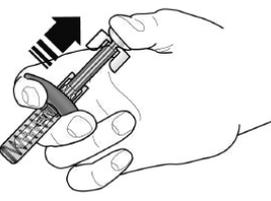
Berühren Sie die Nadelschutz-Aktivierungsclips nicht, um eine vorzeitige Aktivierung des Nadelschutzes zu verhindern.

1 **Fassen Sie den Körper der Spritze an**, nicht den Kolben, wenn Sie die Fertigspritze von der Unterlage nehmen. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Spritze. 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. Die Spritze kann eine kleine Luftblase enthalten; das ist normal. Entfernen Sie **nicht** die Luftblase vor der Verabreichung.

2  Entfernen Sie die Nadelhülle nicht bis Sie die Injektion vornehmen. Halten Sie den Spritzenkörper fest und entfernen Sie die Nadelhülle, indem Sie sie gerade abziehen. Halten Sie den Kolben oder Kolbenkopf nicht fest, während Sie die Nadelhülle abziehen, weil der Kolben sich bewegen könnte. Wenn die Fertigspritze beschädigt oder kontaminiert ist (z. B. weil sie ohne aufgesetzte Nadelhülle heruntergefallen ist), entsorgen Sie sie und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.

3  Drücken Sie die Haut leicht zusammen und stechen Sie die Nadel in die empfohlene Injektionsstelle (z. B. Oberarm, Oberschenkel oder Bauch).

4  Injizieren Sie die gesamte Lösung, indem Sie den Kolben vollständig herunterdrücken, bis sich der Kolbenkopf **komplett zwischen** den Nadelschutz-Aktivierungsclips befindet. **Dies ist notwendig, um den Nadelschutz zu aktivieren.**

5  Nach der Injektion drücken Sie weiter auf den Kolbenkopf und entfernen Sie die Nadel aus der Haut. Nehmen Sie den Druck vom Kolbenkopf, damit der Nadelschutz die Nadel umschließen kann. **Stecken Sie die Nadelhülle nicht wieder auf die Fertigspritze.**

6 Entsorgen Sie die benutzte Spritze in einen Sharpsafe-Behälter.

Zentrale Anforderung an:
Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt