1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fasenra® 30 mg Injektionslösung im 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) im 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

Asthma

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

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Fasenra ist angezeigt als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (siehe Abschnitt 5.1).

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Fasenra ist angezeigt als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fasenra soll von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen Benralizumab indiziert ist (siehe Abschnitt 4.1).

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 soll nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die bereits in der Anwendung von Fasenra erfahren sind.

Dosierung

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

Asthma
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.

EGPA
Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasenra in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

HES
Die empfohlene Dosis von Benralizumab für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen des HES entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasenra in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Verpasste Dosis
Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, soll die Anwendung schnellstmöglich gemäß dem angezeigten Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet 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 mit Asthma 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 mit Asthma nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit EGPA nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra ist bei Kindern unter 12 Jahren mit HES nicht erwiesen. Die Sicherheit von Fasenra bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung für diese Subgruppe kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Fasenra sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Bauchnabel herum. 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 oder des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ 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 soll nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

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

Corticosteroide

Ein abruptes Absetzen von Corticosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra nicht empfohlen. Eine Reduktion der Corticosteroid-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, Lichen urticatus, Ausschlag) 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 soll initiiert werden.

Parasitäre Infektionen (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.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Fasenra wurde bei Patienten mit aktiven organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Lebensbedrohliches HES

Fasenra wurde bei Patienten mit aktiven lebensbedrohlichen Manifestationen von HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,06 mg Polysorbat 20 pro 30-mg-Dosis (1 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Das Sicherheitsprofil von Benralizumab ist bei Asthma, EGPA und HES ähnlich.

Die am häufigsten während der Behandlung von Asthma berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8 %) und Pharyngitis (3 %). Die am häufigsten während der Behandlung von EGPA (17 %) und HES (16 %) berichtete Nebenwirkung sind Kopfschmerzen. Es sind Fälle von anaphylaktischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades unter Benralizumab berichtet worden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Benralizumab während klinischer Studien zu Asthma, EGPA und HES und aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention 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) 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 Injektionsstelle

In den placebokontrollierten Asthma-Studien traten Reaktionen an der Injektionsstelle (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.

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis[a]	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen[b] Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[c]	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Reaktion an der Injektionsstelle[d]	Häufig

a. Pharyngitis einschließlich „Pharyngitis“, „Pharyngitis bakteriell“, „Virale Pharyngitis“, „Pharyngitis durch Streptokokken“.
b. Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich „Urtikaria“, „Lichen urticatus“ und „Ausschlag“. Beispiele der damit in Verbindung stehenden gemeldeten Manifestationen und eine Beschreibung bis zu deren Beginn, siehe Abschnitt 4.4.
c. Sehr häufig in den klinischen Studien zu EGPA und HES.
d. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

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 Asthma-Studien. 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

Asthma

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Es wurden 108 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma 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 von 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).

HES

Vier Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit HES wurden in die Phase-III-Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 3 Jugendliche Benralizumab und 1 Jugendlicher erhielt Placebo alle 4 Wochen. In der HES-Studie wurden bei den 3 mit Benralizumab behandelten Jugendlichen keine neuen Nebenwirkungen im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil festgestellt.

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

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

Bei Patienten mit Asthma führt die Behandlung mit Benralizumab 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 (Eosinophil-*derived* Neurotoxin *[eosinophil derived neurotoxin,* EDN*]* und eosinophiles kationisches Protein *[eosinophil cationic protein*, ECP*]*), sowie einer Reduktion der Basophilen im Blut.

Bei Patienten mit EGPA war die Depletion der Eosinophilen im Blut konsistent mit dem in den Asthma-Studien beobachteten Effekt. Die Depletion der Eosinophilen im Blut wurde beim ersten Beobachtungszeitpunkt nach 1 Behandlungswoche festgestellt und hielt während des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums an.

Bei Patienten mit HES war die Depletion der Eosinophilen im Blut konsistent mit dem in den Asthma- und EGPA-Studien beobachteten Effekt. Die Depletion der Eosinophilen im Blut wurde beim ersten Beobachtungszeitpunkt (Woche 4) festgestellt und hielt während des gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraums an.

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, subkutan angewendet, 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

Asthma

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 systemischen Corticosteroiden erforderten. Außerdem wiesen sie trotz einer regelmäßigen Behandlung mit hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (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 [FEV_1] vor Bronchodilatation von 57,5 %); 51 % bzw. 41 % dieser Patienten erhielten mindestens eine weitere Erhaltungstherapie.

In die Studie ZONDA (Studie 3) zur Reduktion oraler Corticosteroide wurden insgesamt 220 Asthma-Patienten eingeschlossen (61 % waren weiblich; mittleres Alter 51 Jahre), die mit täglich angewendeten oralen Corticosteroiden (*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 Corticosteroiden und/oder das Aufsuchen einer Notaufnahme einschließlich Behandlung mit oralen/systemischen Corticosteroiden und/oder eine Hospitalisierung erforderte. Bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit OCS war dies definiert als eine vorübergehende Erhöhung der dauerhaften oralen/systemischen Corticosteroid-Dosis für mindestens 3 Tage oder eine einmalige Injektion eines Depot-Corticosteroids.

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 FEV_1 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 FEV_1.

Insgesamt waren in den Studien 1 und 2 die numerische Reduktion der Exazerbationsrate und die FEV_1-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.

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	
FEV_1 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)	
FEV_1 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.

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 auf Seite 5).

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 5).

Studien zur Dosisreduktion oraler Corticosteroide
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 6 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.

In die Studie 6 wurden 598 erwachsene Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen (Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/µl bei Studieneinschluss oder ≥ 300 Zellen/µl in den vorhergehenden 12 Monaten, wenn die Eosinophilenzahl im Blut < 150 Zellen/µl bei Studieneinschluss betrug), die von oralen Corticosteroiden 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

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	
	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 (FEV_1) 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	
	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)	

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/µl), 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/µl 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 auf Seite 6).

Die Wirksamkeit in Studie 4 wurde auch bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/µl 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 übergingen, beobachtet (Abbildung 1 auf Seite 7).

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.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Die Wirksamkeit von Benralizumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen bei Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit EGPA evaluiert. Insgesamt wurden 140 Patienten randomisiert, um entweder 30 mg Benralizumab oder 300 mg Mepolizumab, alle 4 Wochen subkutan angewendet, zu erhalten. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung in der Vorgeschichte und erhielten eine stabile OCS-Therapie (OCS; ≥ 7,5 bis ≤ 50 mg/Tag Prednisolon/Prednison), mit oder ohne eine stabile immunsuppressive Therapie (ausgenommen Cyclophosphamid). Die mediane tägliche OCS-Dosis zur Baseline betrug 10 mg und 36 % erhielten eine immunsuppressive Therapie. Die OCS-Dosis wurde nach Ermessen des Prüfarztes schrittweise reduziert. Patienten mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studie ausgeschlossen.

Remission

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer in Remission, definiert als *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) = 0 (keine aktive Vaskulitis) plus Prednisolon/Prednison-Dosis ≤ 4 mg/Tag sowohl in Woche 36 als auch in Woche 48. Benralizumab zeigte in Bezug auf den primären Endpunkt eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Mepolizumab, siehe Tabelle 8 auf Seite 7. Ergebnisse für die Gesamtdauer der Remission und die Komponenten der Remission sind ebenfalls in Tabelle 8 auf Seite 7 dargestellt.

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

	Benralizumab (n = 73)	Placebo (n = 75)
Wilcoxon-Rangsummentest (primäre Analysemethode)		
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[a]	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)	

a. 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/µl 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]
FEV_1 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/µl 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.

Der Anteil der Patienten, die eine Remission innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung erreichten und bis Woche 52 in Remission blieben, betrug 42 % für Benralizumab und 37 % für Mepolizumab (Differenz in der Ansprechrate 5,54 %; 95-%-KI: –9,30; 20,37; nominaler p-Wert 0,46).

Unter Verwendung einer alternativen Remissionsdefinition von BVAS = 0 plus Prednisolon/Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag wurde für diese Endpunkte eine konsistente Wirksamkeit zwischen den Gruppen festgestellt.

Die Patienten erreichten den primären Remissionsendpunkt über die präspezifizierten Subgruppen nach Demografie und Baseline-Charakteristika hinweg.

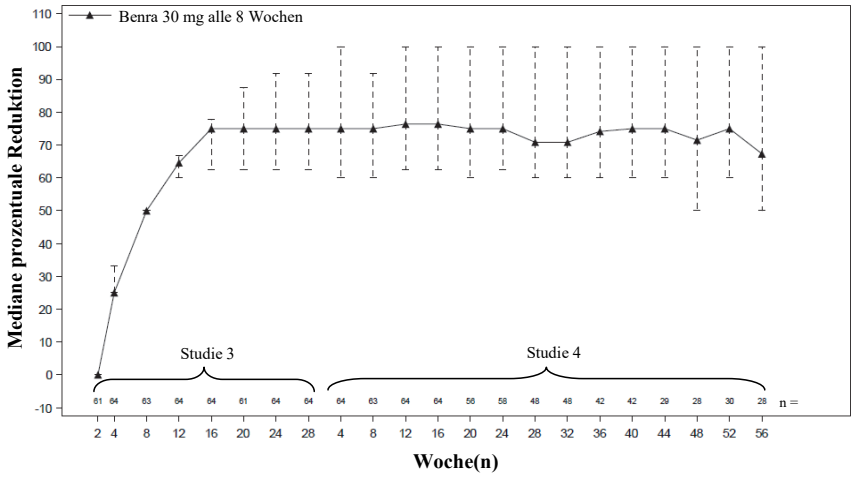
Rezidiv
Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten Rezidiv (Vaskulitis, Asthma oder sinunasal) betrug 0,98 (95-%-KI: 0,53; 1,82; nominaler p-Wert 0,95). Ein Rezidiv trat bei 30 % der Patienten unter Benralizumab und 30 % der Patienten unter Mepolizumab auf. Die annualisierte Rezidivrate betrug 0,50 für Patienten, die Benralizumab erhielten, gegenüber 0,49 für Patienten, die Mepolizumab erhielten (Rate Ratio 1,03; 95-%-KI: 0,56; 1,90; nominaler p-Wert 0,93). Die Arten des Rezidivs waren bei Patienten, die Benralizumab oder Mepolizumab erhielten, konsistent.

Orale Corticosteroide
Die durchschnittliche tägliche OCS-Dosis in den Wochen 48 bis 52 ist in Tabelle 9 auf Seite 7 dargestellt. Eine 100%-ige Reduktion der OCS-Dosis wurde bei 41 % der Patienten, die Benralizumab erhielten, beobachtet, im Vergleich zu 26 % derjenigen, die Mepolizumab erhielten (Differenz 15,69 %; 95-%-KI: 0,67; 30,71; nominaler p-Wert 0,04).

Fragebogen zur Asthmakontrolle (*Asthma Control Questionnaire-6,* ACQ-6)
Im ACQ-6 betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline -0,57 für Benralizumab gegenüber –0,61 für Mepolizumab (Differenz 0,05; 95-%-KI: –0,18; 0,27; nominaler p-Wert 0,67).

Hypereosinophiles Syndrom (HES)
Die Wirksamkeit von Benralizumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, in parallelen Gruppen durchgeführten, placebokontrollierten klinischen Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit HES (ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache) evaluiert. Insgesamt erhielten 133 Patienten (129 Erwachsene und 4 Jugendliche), die Anzeichen oder Symptome eines HES-Schubs aufwiesen oder bei denen mindestens zwei HES-Schübe in den letzten 12 Monaten aufgetreten waren, eine randomisierte Behandlung. Die Patienten wiesen beim Screening eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 1 000 Zellen/µl auf und erhielten seit mindestens 4 Wochen eine stabile HES-Therapie. Die HES-Therapie umfasste OCS, immunsuppressive/zytotoxische Therapie oder andere HES-assoziierte symptomatische Therapien. Patienten mit aktiven lebensbedrohlichen Manifesta-

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.

Tabelle 8. Remission und Komponenten der Remission bei EGPA

	Remission (OCS≤ 4 mg/Tag + BVAS = 0)		OCS≤ 4 mg/Tag		BVAS = 0	
	Benra[a] N = 70	Mepo[b] N = 70	Benra[a] N = 70	Mepo[b] N = 70	Benra[a] N = 70	Mepo[b] N = 70
Patienten in Remission in Woche 36 und 48						
Patienten, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Differenz in der Remissionsrate (%)[c]	1,21		2,64		–1,17	
(95-%-KI)	(–14,12; 16,53)		(–12,67; 17,95)		(–13,27; 10,94)	
(p-Wert)	(0,88)[d]		(0,74)[d, e]		(0,85)[d, e]	
Gesamtdauer über 52 Wochen, n (%)						
0 Wochen[f]	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
> 0 bis < 12 Wochen	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 bis < 24 Wochen	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 bis < 36 Wochen	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥ 36 Wochen	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N = Anzahl der Patienten in der Analyse.
a. Benralizumab (Benra) 30 mg angewendet alle 4 Wochen.
b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg angewendet alle 4 Wochen.
c. Modellbereinigte Prozentsätze.
d. Für den Test auf Überlegenheit verwendet.
e. Nicht formal in einem präspezifizierten multiplen Testverfahren getestet.
f. Remission wurde zu keinem Zeitpunkt erreicht.

Tabelle 9. Durchschnittliche tägliche orale Corticosteroid-Dosis in den Wochen 48 bis 52 bei EGPA

	Anzahl (%) der Patienten	
	Benralizumab[a] (N = 70)	Mepolizumab[b] (N = 70)
0 mg	29 (41)	19 (27)
> 0 bis ≤ 4,0 mg	19 (27)	30 (43)
> 4,0 bis ≤ 7,5 mg	15 (21)	13 (19)
> 7,5 mg	7 (10)	8 (11)

N = Anzahl der Patienten in der Analyse.
a. Benralizumab 30 mg angewendet alle 4 Wochen.
b. Mepolizumab 300 mg angewendet alle 4 Wochen.

tionen des HES oder die FIP1L1-PDGFRA-Kinase-positiv waren, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 30 mg Benralizumab oder Placebo subkutan alle 4 Wochen, während sie ihre bestehende HES-Therapie fortsetzten. Alle randomisierten Patienten zeigten eine Corticosteroid-Ansprechbarkeit (Eosinophilenzahl im Blut < 1 000 Zellen/µl) auf eine zweitägige OCS-Behandlung während des Screenings. Es wurden drei Patienten, die mit EGPA/HES-*Overlap* eingestuft wurden, in die Studie eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten HES-Schub, definiert als klinische HES-Manifestation oder Laboranomalie, die zu einer Erhöhung oder zusätzlichen Anwendung von OCS von 10 mg/Tag oder mehr für mindestens 2 Tage oder zu einer Erhöhung oder zusätzlichen Anwendung einer neuen zytotoxischen und/oder immunsuppressiven Therapie oder einer Hospitalisierung führte. Die Behandlung mit Benralizumab verlängerte die Zeit bis zum ersten HES-Schub (Abbildung 2 auf Seite 8) und führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verminderung des Risikos während des Behandlungszeitraums einen ersten Schub zu erleiden, um 65 % (HR: 0,35; 95-%-KI: 0,18; 0,69; p = 0,0024). Außerdem blieb über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum ein größerer Anteil der mit Benralizumab-behandelten Patienten schubfrei (81 % gegenüber 58 % unter Placebo) und es traten bei weniger Patienten unter Benralizumab (12 [18 %]) HES-Schübe auf, die zu einer OCS-Erhöhung führten, im Vergleich zu Placebo (28 [42 %]).

Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten, bei denen während der Behandlungsphase ein HES-Schub auftrat, die Rate der HES-Schübe, die Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv und die Veränderung des Fatigue-Schweregrads gegenüber Baseline (Tabelle 10 auf Seite 8). Alle wichtigen sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant.

Immunogenität

Während der 48- bis 56-wöchigen Behandlungsphase der placebokontrollierten Phase-III-Exazerbationsstudien entwickelten insgesamt 107 von 809 (13 %) Patienten mit Asthma, die mit Benralizumab im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, eine behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper(*antidrug antibody*, ADA)-Antwort. Die meisten Antikörper waren neutralisierend und persistierend. Antikörper gegen Benralizumab wurden bei Patienten mit hohen ADA-Titern im Vergleich zu Antikörpernegativen 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.

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

Insgesamt 6 von 67 (9 %) Patienten mit EGPA, die mit Benralizumab behandelt wurden, entwickelten während der 52-wö-

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten HES-Schub versus Placebo

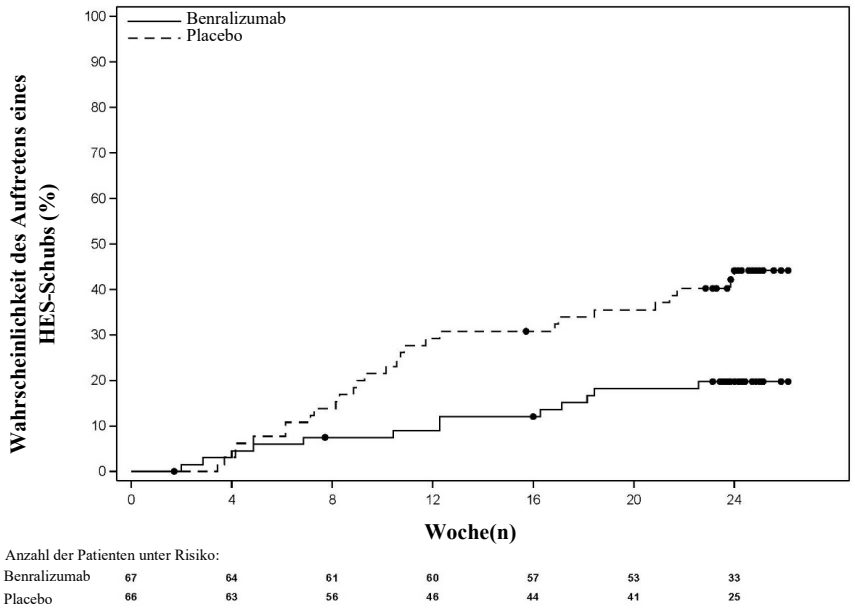


Tabelle 10. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, HES-Studie

	Benralizumab[a] (N = 67)	**Placebo (N = 66)**
Anteil der Patienten, bei denen ein HES-Schub auftrat		
Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder die aus der Studie ausschieden[b], n (%)	15 (22)	30 (45)
Odds Ratio[c] (95-%-KI)	0,31 (0,14; 0,69)	
p-Wert	0,003	
% Relative Reduktion (Relatives Risiko [95-%-KI])	52 % (0,48 [0,29; 0,80])	
Rate von HES-Schüben		
Rate/Jahr	0,41	1,23
Rate Ratio[c] (95-%-KI)	0,34 (0,18; 0,63)	
p-Wert	0,0008	
Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv[d]		
Patienten mit hämatologischem Rezidiv, n (%)	5 (7)	39 (59)
Hazard Ratio[c] (95-%-KI)	0,08 (0,03; 0,20)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des Fatigue-Schweregrads gegenüber Baseline basierend auf PROMIS Fatigue[e]		
Absolute Veränderung gegenüber Baseline im standardisierten T-Score in Woche 24, mittlere LS (*Least Squares,* LS [Methode der kleinsten Quadrate]) (95-%-KI)	−8,6 (−10,6; −6,6)	−3,9 (−6,0; −1,8)
Differenz gegenüber Placebo (95-%-KI)	−4,7 (−7,6; −1,8)	
p-Wert	0,0017	

a. Benralizumab 30 mg angewendet alle 4 Wochen.
b. Alle Patienten, die aus der Studie ausschieden, ohne dass ein Schub auftrat (Placebo, n = 2; Benralizumab, n = 2), wurden in die Analyse einbezogen, als hätten sie einen Schub gehabt.
c. Ein Odds-, Rate- oder Hazard-Ratio < 1 ist zugunsten von Benralizumab.
d. Ein hämatologisches Rezidiv ist definiert als eine Eosinophilenzahl von ≥ 1 000 Zellen/µl.
e. PROMIS-Fatigue-Kurzfragebogen 7a-Skala *(Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* [PROMIS] *Fatigue short form 7a scale)*: Standardisierter T-Score (Bereich 29,4 bis 83,2). Eine Verringerung im Score zeigt Verbesserung an. Ein nominal signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf Fatigue zwischen Benralizumab und Placebo wurde in Woche 4 beobachtet und hielt über die gesamte Studie an.

chigen Behandlungsphase der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie eine behandlungsbedingte ADA-Antwort. Eine neutralisierende Antikörper-Aktivität wurde bei einem der ADA-positiven Patienten festgestellt.

Insgesamt 7 von 66 (11 %) Patienten mit HES, die mit Benralizumab behandelt wurden, entwickelten während der 24-wöchigen Behandlungsphase der placebokontrollierten Phase-III-Studie eine behandlungsbedingte ADA-Antwort. Insgesamt entwickelten 2 (3 %) Patienten in der Benralizumab-Gruppe neutralisierende Antikörper.

Kinder und Jugendliche

Asthma

Es wurden 108 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma 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. 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 Arzneimittel-Agentur 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).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

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

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Insgesamt 4 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit HES wurden in die Phase-III-Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 3 Jugendliche Benralizumab und 1 Jugendlicher erhielt Placebo alle 4 Wochen für 24 Wochen. Jeweils ein jugendlicher Patient in jeder Behandlungsgruppe erlitt während der 24-wöchigen Behandlungsphase einen HES-Schub.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Benralizumab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in HES gewährt

(siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die nachfolgend dargestellten pharmakokinetischen Eigenschaften von Benralizumab basieren auf den populationspharmakokinetischen Analysen der Asthma-Studien. 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 3,5 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 populationspharmakokinetischen 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. Bei Patienten mit EGPA und HES betrug die modellbasierte geschätzte systemische Clearance ungefähr 0,22 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 mit Asthma nach entsprechender Berücksichtigung des Körpergewichtes mit der von Erwachsenen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Benralizumab bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit HES (n = 3), ergänzt durch Modellierung und Simulation, war im Allgemeinen 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, 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 (zur pH-Wert-Einstellung)
Histidinhydrochlorid-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
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 Spritze aus Typ-I-Glas zum Einmalgebrauch mit einer eingesetzten 29-Gauge ½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel, einem RNS *(rigid needle shield)* und FluroTec-beschichteten Kolbenstopfen. Die Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz, einer Fingerauflage und einer Kolbenstange ausgestattet.

Packung beinhaltet 1 Fertigspritze.

Fertigpen

1 ml Lösung in einer Spritze aus Typ-I-Glas zum Einmalgebrauch mit einer eingesetzten 29-Gauge ½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel, einem RNS *(rigid needle shield)* und FluroTec-beschichteten Kolbenstopfen. Der Fertigpen besteht aus der Spritze und einem manuellen, mechanischen (federbasierten) Injektionsgerät.

Packung beinhaltet 1 Fertigpen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lassen Sie die Fertigspritze bzw. den Fertigpen vor der Anwendung Raumtempera-

tur (20 °C bis 25 °C) annehmen, 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 Information „Hinweise zur Anwendung" 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt