▼ 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

Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Tezspire® 210 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 210 mg Tezepelumab in 1,91 ml Lösung (110 mg/ml).

Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 210 mg Tezepelumab in 1,91 ml Lösung (110 mg/ml).

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Prolin und 0,19 mg Polysorbat 80 pro 210-mg-Dosis (1,91 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Tezspire ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps,* CRSwNP)

Tezspire ist angezeigt als *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten initiiert werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen haben, bei denen Tezspire indiziert ist (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung

Tezspire ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Basierend auf dem Grad der Krankheitskontrolle beim jeweiligen Patienten sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)
Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg Tezepelumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

CRSwNP

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 210 mg Tezepelumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Injektion versäumt wird, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt werden. Danach kann der Patient die Anwendung gemäß Dosierungsschema fortsetzen. Wenn bereits die nächste Injektion ansteht, soll Tezspire wie geplant angewendet werden. Es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
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 Tezspire ist bei Kindern unter 12 Jahren zur Behandlung von Asthma nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tezspire ist bei Kindern unter 18 Jahren zur Behandlung von CRSwNP nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tezspire wird als subkutane Injektion verabreicht.

Nach Schulung in der subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten dieses Arzneimittel selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen. Vor der Anwendung müssen die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sorgfältig in der Vorbereitung und Anwendung von Tezspire gemäß der Information „Hinweise zur Anwendung" geschult werden.

Tezspire sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Bauchnabel herum. Wenn medizinisches Fachpersonal oder eine Betreuungsperson die Injektion vornimmt, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Ein Patient sollte sich nicht selbst in den Oberarm injizieren. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist. Es wird empfohlen, die Injektionsstelle bei jeder Injektion zu wechseln.

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.

Akute Asthma-Exazerbationen

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

Asthma-bedingte Symptome oder Exazerbationen können während der Behandlung auftreten. Die Patienten sollten 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 nicht empfohlen. Eine Reduktion der Corticosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Anwendung von Tezepelumab können Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Ausschlag) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, können in einigen Fällen jedoch verzögert einsetzen (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Anamnese, unabhängig von Tezepelumab, können ein Risikofaktor für eine Anaphylaxie nach der Anwendung von Tezspire sein. Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patienten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Tezspire überwacht werden.

Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) sollte Tezepelumab umgehend abgesetzt und eine entsprechende Therapie, so wie klinisch indiziert, initiiert werden.

Schwerwiegende Infektionen

Theoretisch kann das Blockieren von thymischem stromalem Lymphopoietin (TSLP) das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen. In placebokontrollierten Studien wurde kein Anstieg von schwerwiegenden Infektionen unter Tezepelumab beobachtet.

Patienten mit bestehenden schwerwiegenden Infektionen sollten vor Beginn der Therapie mit Tezepelumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie eine schwerwiegende Infektion entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis die schwerwiegende Infektion abgeklungen ist.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse

In einer klinischen Langzeitstudie wurde bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt

wurden, ein numerisches Ungleichgewicht an schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es wurde weder ein kausaler Zusammenhang zwischen Tezepelumab und diesen Ereignissen festgestellt, noch wurde eine Patientenpopulation mit einem erhöhten Risiko für diese Ereignisse identifiziert.

Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiales Ereignis hindeuten (wie z. B. Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und angewiesen werden, bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie ein schwerwiegendes kardiales Ereignis entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis sich das akute Ereignis stabilisiert.

Es gibt derzeit keine Daten zur Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die ein schwerwiegendes kardiales Ereignis oder eine schwerwiegende Infektion entwickeln.

Parasitäre Infektion (Helminthose)

Bei der Immunantwort gegen manche Helminthosen kann TSLP involviert sein. Patienten mit bekannter Helminthose wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Tezepelumab die Immunantwort eines Patienten bei einer Helminthose beeinflussen kann.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 210-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Prolin pro 210-mg-Dosis (1,91 ml). Prolin kann für Patienten mit einer Hyperprolinämie schädlich sein.

Dieses Arzneimittel enthält 0,19 mg Polysorbat 80 pro 210-mg-Dosis (1,91 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe sollte bei Patienten, die Tezepelumab erhalten, vermieden werden.

In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 70 Patienten im Alter zwischen 12 und 21 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma schien eine Behandlung mit Tezepelumab die durch eine saisonale quadrivalente Influenzaimpfung induzierten humoralen Antikörperantworten nicht zu beeinflussen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Tezepelumab einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Asthma-Arzneimitteln hat. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen hatten häufig gleichzeitig angewendete Asthma-Arzneimittel (einschließlich Leukotrienrezeptor-Antagonisten, Theophyllin/Aminophyllin und oraler Corticosteroide) keinen Einfluss auf die Clearance von Tezepelumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangeschaftsverläufe) mit der Anwendung von Tezepelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Humane IgG-Antikörper, wie z. B. Tezepelumab, werden über die Plazentaschranke transportiert; aus diesem Grund kann Tezspire von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tezspire während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen für die schwangere Mutter überwiegt jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tezepelumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper innerhalb der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, wobei sich deren Konzentrationen kurz danach auf niedrige Werte verringern. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden.

Für diesen bestimmten Zeitraum sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Tezepelumab unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Danach kann Tezepelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Für Informationen zum Übergang von Tezepelumab in die Muttermilch bei Tieren (Cynomolgus-Affen), siehe Abschnitt 5.3.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten während der Behandlung von Asthma berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie (3,8 %) und Pharyngitis (4,1 %). Die am häufigsten während der Behandlung von CRSwNP berichtete Nebenwirkung ist Pharyngitis (5,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit schwerem Asthma und CRSwNP, die mindestens eine Dosis Tezspire in Studien über die Dauer von 52 Wochen erhielten, sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung.

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

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis[a]	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktion)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[b]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle[c]	Häufig

[a] Pharyngitis wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Pharyngitis, Pharyngitis bakteriell, Pharyngitis durch Streptokokken und virale Pharyngitis.

[b] Ausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, makulöser Ausschlag.

[c] Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
In den gepoolten Sicherheitsdaten der PATHWAY- und der NAVIGATOR-Studie traten Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erytheme, Schwellungen, Schmerzen) bei 3,8 % der Patienten auf, die mit Tezepelumab 210 mg subkutan alle 4 Wochen (Q4W) behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 82 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma wurden in die 52-wöchige Phase-III-Studie NAVIGATOR eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war im Allgemeinen mit dem der Gesamtstudienpopulation 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 erhielten Asthma-Patienten Dosen von bis zu 280 mg subkutan alle 2 Wochen (Q2W) und Dosen von bis zu 700 mg intravenös alle 4 Wochen (Q4W) ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Tezepelumab. 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: R03DX11

Wirkmechanismus

Tezepelumab ist ein monoklonaler Antikörper (IgG2λ), der gegen das thymische stromale Lymphopoietin (TSLP) gerichtet ist und so dessen Interaktion mit dem heterodimeren TSLP-Rezeptor verhindert. Bei Asthma und CRSwNP induzieren sowohl allergische als auch nicht-allergische Auslöser die TSLP-Produktion. Das Blockieren von TSLP durch Tezepelumab verringert ein breites Spektrum an Biomarkern und Zytokinen, die mit Atemwegs- und Schleimhautentzündungen bei Asthma und CRSwNP in Zusammenhang stehen (z. B. Eosinophile im Blut oder in der Atemwegsschleimhaut, IgE, FeNO, IL-5 und IL-13); der Wirkmechanismus von Tezepelumab bei Asthma und CRSwNP ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkung auf die Eosinophilen im Blut, Entzündungsbiomarker und Zytokine
In klinischen Studien zu Asthma reduzierte die Anwendung von Tezepelumab 210 mg subkutan alle 4 Wochen die Eosinophilenzahl im Blut, den FeNO-Wert, die IL-5-Konzentration, die IL-13-Konzentration und die Serum-IgE-Konzentration gegenüber dem Baseline-Wert im Vergleich zu Placebo. Diese Marker waren nach 2 Behandlungswochen nahezu maximal supprimiert, mit Ausnahme von IgE, das langsamer zurückging. Diese Wirkungen blieben während der gesamten Behandlung erhalten.

In einer klinischen Studie zu CRSwNP führte die Anwendung von 210 mg Tezepelumab subkutan alle 4 Wochen zu einer Reduktion von Entzündungsbiomarkern (Eosinophile im Blut, FeNO [bei Teilnehmern mit komorbidem Asthma] und Serum-IgE).

Wirkung auf die Eosinophilen in der Atemwegsschleimhaut
In einer klinischen Studie reduzierte die Anwendung von Tezepelumab 210 mg subkutan alle 4 Wochen die Eosinophilenzahl in der Submukosa um 89 % verglichen mit einer Reduktion um 25 % unter Placebo. Diese Reduktion zeigte sich durchgehend, unabhängig von den Entzündungsbiomarkern zur Baseline.

Immunogenität

Bei Patienten mit Asthma (NAVIGATOR-Studie) wurden zu jeglichem Zeitpunkt *Anti-Drug*-Antikörper (ADA) bei 26 (4,9 %) von 527 Patienten nachgewiesen, die während des 52-wöchigen Studienzeitraums mit Tezepelumab im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden. Von diesen 26 Patienten entwickelten 10 Patienten (1,9 % der mit Tezepelumab behandelten Patienten) behandlungsbedingte ADA und 1 Patient (0,2 % der mit Tezepelumab behandelten Patienten) entwickelte neutralisierende Antikörper. Die ADA-Titer waren im Allgemeinen niedrig und traten häufig vorübergehend auf. Es wurde kein Hinweis auf einen Einfluss der ADA auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, die Wirksamkeit oder die Sicherheit beobachtet.

Bei Patienten mit CRSwNP (WAYPOINT-Studie) entwickelten 6 (4 %) von 164 Patienten, die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums mit Tezepelumab 210 mg subkutan alle 4 Wochen behandelt wurden, eine behandlungsbedingte ADA-Antwort. Eine neutralisierende Antikörperaktivität wurde bei 1 der ADA-positiven Patienten festgestellt. Obwohl es keine erkennbaren Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit oder Sicherheit gab, war die Anzahl der Patienten mit behandlungsbedingten ADA für eine formale Beurteilung bei CRSwNP nicht ausreichend.

Klinische Wirksamkeit

Asthma

Die Wirksamkeit von Tezepelumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, in parallelen Gruppen durchgeführten, placebokontrollierten Studien (PATHWAY und NAVIGATOR) mit einer Dauer von 52 Wochen bei insgesamt 1609 Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma evaluiert. In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, ohne dass diese bei Baseline eine Mindestkonzentration an Eosinophilen im Blut oder andere Entzündungsbiomarker (z. B. FeNO oder IgE) haben mussten.

PATHWAY war eine 52-wöchige Exazerbationsstudie, in die 550 Patienten (ab 18 Jahren) mit schwerem, unkontrolliertem Asthma eingeschlossen wurden und die eine Behandlung mit Tezepelumab 70 mg subkutan Q4W, Tezepelumab 210 mg subkutan Q4W, Tezepelumab 280 mg subkutan Q2W oder Placebo erhielten. Die Patienten mussten in den vorangegangenen 12 Monaten mindestens 2 Asthma-Exazerbationen gehabt haben, die eine Behandlung mit oralen oder systemischen Corticosteroiden erforderten, oder eine Asthma-Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung führte.

NAVIGATOR war eine 52-wöchige Exazerbationsstudie, in die insgesamt 1061 Patienten (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) mit schwerem, unkontrolliertem Asthma eingeschlossen wurden und die eine Behandlung mit Tezepelumab 210 mg subkutan Q4W oder Placebo erhielten. Die Patienten mussten in den vorangegangenen 12 Monaten mindestens 2 Asthma-Exazerbationen gehabt haben, die eine Behandlung mit oralen oder systemischen Corticosteroiden erforderten oder zu einer Hospitalisierung führten.

Sowohl in PATHWAY als auch in NAVIGATOR mussten die Patienten beim Screening einen ACQ-6-Score *(Asthma Control Questionnaire-6)* von mindestens 1,5 aufweisen sowie bei Baseline eine reduzierte Lungenfunktion (vorhergesagte Einsekundenkapazität [FEV_1] vor Bronchodilatation unter 80 % bei Erwachsenen und unter 90 % bei Jugendlichen) haben. Die Patienten mussten mit mittel- oder hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) regelmäßig behandelt worden sein und mindestens ein weiteres Arzneimittel zur Asthmakontrolle, mit oder ohne orale Corticosteroide (OCS), erhalten haben. Eine hohe ICS-Dosis war definiert als > 500 µg Fluticasonpropionat oder Äquivalent täglich. Eine mittlere ICS-Dosis war definiert als > 250 bis 500 µg Fluticasonpropionat oder Äquivalent täglich in PATHWAY und als 500 µg Fluticasonpropionat oder Äquivalent täglich in NAVIGATOR. Die Patienten setzten ihre Asthma-Hintergrundtherapie während der gesamten Studiendauer weiter fort.

Die Demografie- und Baseline-Merkmale dieser beiden Studien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Nachfolgend sind die Ergebnisse für das empfohlene Dosierungsschema von Tezepelumab 210 mg subkutan Q4W zusammengefasst.

Exazerbationen
Der primäre Endpunkt in PATHWAY und NAVIGATOR war die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen, gemessen über 52 Wochen. Schwere Asthma-Exazerbationen wurden

als Verschlechterung des Asthmas definiert, die eine Behandlung mit oder eine Dosiserhöhung von oralen/systemischen Corticosteroiden über mindestens 3 Tage oder eine einmalige Depotinjektion eines Corticosteroids und/oder das Aufsuchen einer Notaufnahme einschließlich einer Behandlung mit oralen/systemischen Corticosteroiden und/oder eine Hospitalisierung erforderte.

In beiden Studien, PATHWAY und NAVIGATOR, war die jährliche Rate schwerer Asthma-Exazerbationen bei Patienten, die Tezepelumab erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant verringert (Tabelle 3 und Tabelle 4). Bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden, traten im Vergleich zu Placebo auch weniger Exazerbationen auf, die das Aufsuchen einer Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten. In PATHWAY und NAVIGATOR waren schwere Asthma-Exazerbationen, die das Aufsuchen einer Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung erforderten, mit Tezepelumab 210 mg subkutan Q4W um 85 % bzw. 79 % verringert.

Siehe Tabellen 3 und 4

Subgruppenanalyse
In NAVIGATOR zeigte Tezepelumab eine Reduktion der Rate schwerer Asthma-Exazerbationen unabhängig von der Eosinophilenzahl im Blut, der FeNO-Werte sowie des Allergiestatus (bestimmt anhand von spezifischem IgE für ein perenniales Aeroallergen) zur Baseline. Ähnliche Ergebnisse wurden in PATHWAY beobachtet. Siehe Abbildung 1.

In NAVIGATOR war die Reduktion der Rate schwerer Asthma-Exazerbationen bei Patienten mit ansteigenden Eosinophilenzahlen im Blut und FeNO-Werten bei Baseline größer (Ratenverhältnis = 0,79 [95 %-KI: 0,48; 1,28] bei Patienten mit Eosinophilenzahl im Blut < 150 Zellen/µl und FeNO < 25 ppb bei Baseline; Ratenverhältnis = 0,30 [95 %-KI: 0,23; 0,40] bei Patienten mit Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/µl und FeNO ≥ 25 ppb bei Baseline).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

Lungenfunktion
Die FEV_1-Änderung gegenüber Baseline wurde in NAVIGATOR als sekundärer Endpunkt erhoben. Im Vergleich zu Placebo führte Tezepelumab zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der mittleren FEV_1-Änderung gegenüber Baseline (Tabelle 5).

Patientenberichtete Ergebnisse
Veränderungen gegenüber Baseline im ACQ-6, dem standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthmatikern ab 12 Jahren [AQLQ(S)+12] (*Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older*) und die wöchentlichen mittleren Scores im Asthma-Tagebuch (*Asthma Symptom Diary,* ASD) wurden in NAVIGATOR als sekundäre Endpunkte erhoben. Der Schwergrad von Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Brustenge wurde zweimal täglich (morgens und abends) bewertet. Nächtliches Erwachen und Aktivität wurden täglich beurteilt. Der ASD-Gesamtscore wurde als Mittelwert der 10 Einzelkriterien berechnet (Tabelle 5).

Tabelle 2 Demografie- und Baseline-Merkmale der Asthmastudien

	PATHWAY N = 550	NAVIGATOR N = 1059
Durchschnittsalter (Jahre) (SD)	52 (12)	50 (16)
Frauen (%)	66	64
Weiße (%)	92	62
Schwarze oder Afroamerikaner (%)	3	6
Asiaten (%)	3	28
Hispano oder Lateinamerikaner (%)	1	15
Mittlere Asthmadauer (Jahre) (SD)	17 (12)	22 (16)
Nie geraucht (%)	81	80
Anwendung hochdosierter ICS (%)	49	75
Anwendung von OCS (%)	9	9
Mittlere Anzahl von Exazerbationen im vorangegangenen Jahr (SD)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Mittlere vorhergesagte FEV_1 bei Baseline (%) (SD)	60 (13)	63 (18)
Mittlere FEV_1 vor Bronchodilatation (l) (SD)	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)
Mittlere FEV_1-Reversibilität nach Bronchodilatation (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
Mittlere EOS-Zahl im Blut bei Baseline (Zellen/µl) (SD)	371 (353)	340 (403)
EOS-Zahl im Blut ≥ 150 Zellen/µl (%)	76	74
Positiver Allergiestatus (%)[a]	46	64
Mittlerer FeNO-Wert (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO-Wert ≥ 25 ppb (%)	44	59
Mittlerer ACQ-6-Score (SD)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
EOS-Zahl im Blut ≥ 150 Zellen/µl und FeNO-Wert ≥ 25 ppb (%)	38	47

[a] Positiver Allergiestatus ist definiert als positiver Nachweis von Serum-IgE, das spezifisch für ein perenniales Aeroallergen im FEIA-Panel ist.
ACQ-6, *Asthma Control Questionnaire* 6; EOS, Eosinophile; FEIA, Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay; FeNO, fraktioniertes, exhaliertes Stickstoffmonoxid; FEV_1, forcierte Einsekundenkapazität; ICS, inhalatives Corticosteroid; IgE, Immunoglobulin E; OCS, orales Corticosteroid; ppb, *parts per billion*; SD, Standardabweichung.

Tabelle 3 Rate schwerer Exazerbationen in Woche 52 in NAVIGATOR[a]

	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)
Jährliche schwere Asthma-Exazerbationsrate		
Rate	0,93	2,10
Ratenverhältnis (95 %-KI)	0,44 (0,37; 0,53)	
p-Wert	< 0,001	

[a] Risikozeit ist definiert als die gesamte Zeitspanne, während der eine neue Exazerbation auftreten kann (d. h. der gesamte Nachverfolgungszeitraum minus Dauer der Exazerbation und 7 Tage danach).
KI, Konfidenzintervall

Tabelle 4 Rate schwerer Exazerbationen in Woche 52 in PATHWAY[a]

	Tezepelumab (N = 137)	Placebo (N = 138)
Jährliche schwere Asthma-Exazerbationsrate		
Rate	0,20	0,72
Ratenverhältnis (95 %-KI)	0,29 (0,16; 0,51)	
p-Wert	< 0,001	

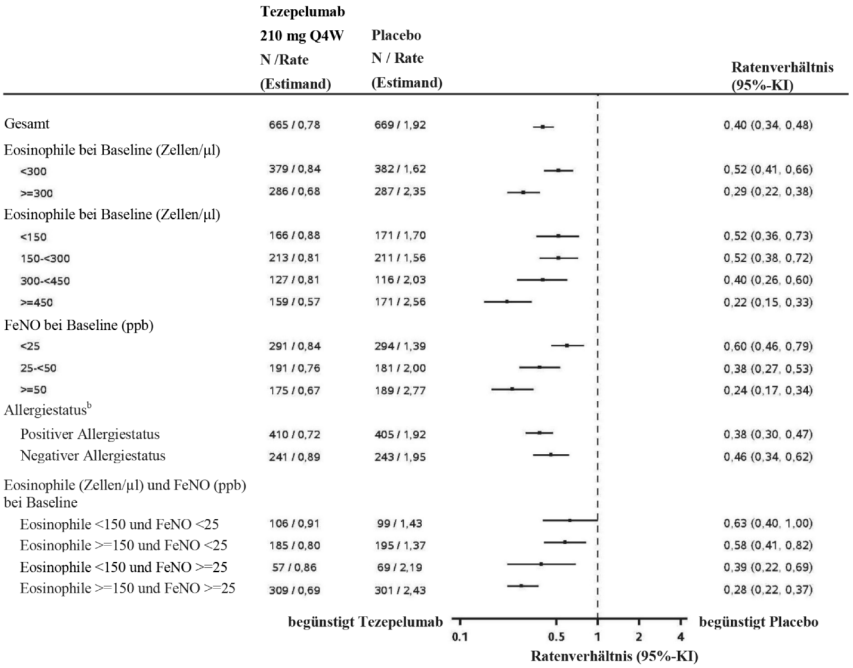
[a] Risikozeit ist definiert als der gesamte Nachverfolgungszeitraum.
KI, Konfidenzintervall

Verbesserungen im ACQ-6 und AQLQ(S)+12 zeigten sich bereits 2 bzw. 4 Wochen nach der Anwendung von Tezepelumab und wurden in beiden klinischen Studien bis Woche 52 aufrechterhalten.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Von den 665 Asthmapatienten, die Tezepelumab 210 mg subkutan Q4W in PATHWAY und NAVIGATOR erhielten, waren insgesamt 119 Patienten 65 Jahre oder älter, davon waren 32 Patienten 75 Jahre oder älter. Die

Abbildung 1 Ratenverhältnis der jährlichen schweren Asthma-Exazerbationen über 52 Wochen in Bezug auf verschiedene Baseline-Biomarker für den Gesamtanalyse-Datensatz (NAVIGATOR und PATHWAY, gepoolt)[a]



[a] Risikozeit ist definiert als die gesamte Zeitspanne, während der eine neue Exazerbation auftreten kann (d. h. der gesamte Nachverfolgungszeitraum minus Dauer der Exazerbation und 7 Tage danach).

[b] Allergiestatus ist definiert als Nachweis von Serum-IgE, das spezifisch für ein perenniales Aeroallergen im FEIA-Panel ist.

Tabelle 5 Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 52 in NAVIGATOR[a]

	Tezepelumab	Placebo
FEV_1 vor Bronchodilatation		
N	527	531
Mittlere LS-Veränderung zur Baseline (L)	0,23	0,10
Mittlere LS-Differenz zu Placebo (L) (95 %-KI)	0,13 (0,08; 0,18)	
p-Wert	< 0,001	
AQLQ(S)+12-Gesamtscore		
N	525	526
Mittlere LS-Veränderung zur Baseline	1,48	1,14
Differenz zu Placebo (95 %-KI)	0,33 (0,20; 0,47)	
p-Wert	< 0,001	
ACQ-6 Score		
N	527	531
Mittlere LS-Veränderung zur Baseline	–1,53	–1,20
Differenz zu Placebo (95 %-KI)	–0,33 (–0,46; –0,20)	
p-Wert	< 0,001	
ASD		
N	525	531
Mittlere LS-Veränderung zur Baseline	–0,70	–0,59
Differenz zu Placebo (95 %-KI)	–0,11 (–0,19; –0,04)	
p-Wert	0,004	

[a] Die Endpunkte (*Estimand*) wurden mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Models for Repeated Measurements*, MMRM) ausgewertet, wobei alle vorhandenen Daten der Patienten mit mindestens einer Veränderung zum Baseline-Wert einschließlich der Daten nach Behandlungsende einbezogen wurden.

ACQ-6, *Asthma Control Questionnaire 6*; AQLQ(S)+12, *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older*; ASD, *Asthma Symptom Diary* [Asthma-Tagebuch]; KI, Konfidenzintervall; FEV_1, forcierte Einsekundenkapazität; LS, *Least squares* [Methode der kleinsten Quadrate]; N, Anzahl der Patienten, die in die Analyse (Gesamtanalyse-Datensatz) einbezogen wurden, mit mindestens einer Veränderung zum Baseline-Wert

Sicherheit in diesen Altersgruppen war mit der in der gesamten Studienpopulation vergleichbar. Die Wirksamkeit in diesen Altersgruppen war mit der in der gesamten Studienpopulation in NAVIGATOR vergleichbar. In PATHWAY wurden nicht genügend Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe bestimmen zu können.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Wirksamkeit von Tezepelumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, in parallelen Gruppen durchgeführten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie (WAYPOINT) mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen bei 408 Patienten im Alter von 18 Jahren und älter evaluiert, die eine CRSwNP-Standardbehandlung erhielten. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die, trotz Behandlung mit systemischen Corticosteroiden in den letzten 12 Monaten und/oder einem sinunasalen chirurgischen Eingriff in der Vorgeschichte oder Kontraindikationen/Unverträglichkeit gegenüber einer dieser Behandlungen, eine symptomatische CRSwNP hatten.

Die Patienten erhielten über die Dauer von 52 Wochen Tezepelumab 210 mg oder Placebo subkutan Q4W zusätzlich zu einer CRSwNP-Behandlung mit intranasalen Corticosteroiden (z. B. Mometasonfuroat-Nasenspray).

Die Demografie- und Baseline-Merkmale der WAYPOINT-Studie sind in Tabelle 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung des nasalen Polypen-Gesamtscores (NPS) gegenüber Baseline in Woche 52, evaluiert mittels Nasenendoskopie und bewertet durch unabhängige verblindete Prüfer, sowie die Veränderung des zweiwöchentlichen Mittelwertes des nasalen Obstruktions-Scores (NCS) gegenüber Baseline in Woche 52, evaluiert als Teil des Nasenpolypen-Symptom-Tagebuchs (NPSD). Der Gesamt-NPS wurde anhand einer kategorialen Skala (0 – 8) bestimmt. Die nasale Obstruktion wurde von den Patienten täglich auf einer kategorialen Schweregrad-Skala von 0 bis 3 bestimmt. Für WAYPOINT werden nicht adjustierte p-Werte angegeben.

Patienten, die Tezepelumab erhielten, zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung beim Gesamt-NPS und beim zweiwöchentlichen Mittelwert des NCS in Woche 52 im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 7).

Die Ergebnisse der co-primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte in WAYPOINT sind in Tabelle 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6 und Abbildung 2 auf Seite 7

Eine Verbesserung des Riechvermögens wurde bei mit Tezepelumab behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhalten hatten, bereits bei der ersten Bewertung in Woche 2 beobachtet.

Tabelle 6 Demografie- und Baseline-Merkmale in WAYPOINT

	WAYPOINT N = 408[a]
Durchschnittsalter (Jahre) (SD)	50 (14)
Männlich (%)	65
Mittlere CRSwNP-Dauer (Jahre) (SD)	13 (10)
Patienten mit ≥ 1 vorherigen chirurgischen Eingriff (%)	71
Patienten mit Anwendung systemischer Corticosteroide für CRSwNP im Vorjahr (%)	58
Mittlerer Gesamt-NPS[b] (SD), Bereich 0–8	6,1 (1,2)
Mittlerer zweiwöchentlicher NCS[b, c] (SD), Bereich 0–3	2,6 (0,5)
Mittlerer Lund-Mackay-Sinus-Gesamt-CT-Score[b] (SD), Bereich 0–24	19 (4)
Mittlerer zweiwöchentlicher Verlust des Riechvermögens[b, d] (SD), Bereich 0–3	2,9 (0,4)
Mittlerer SNOT-22-Gesamtscore[b] (SD), Bereich 0–110	69 (18)
Mittlere Eosinophilenzahl im Blut (Zellen/µl) (SD)	360 (235)
Mittleres Gesamt-IgE I.E./ml (SD)	176 (285)
Asthma/NSAID-ERD/AERD[e] (%)	61
NSAID-ERD/AERD (%)	17
Allergische Rhinitis (%)	14

[a] Anzahl Patienten (N) = 407 für den mittleren Gesamt-NPS; N = 406 für den mittleren zweiwöchentlichen NCS und für den mittleren zweiwöchentlichen Verlust des Riechvermögens; N = 404 für den mittleren Lund-Mackay-Sinus-Gesamt-CT-Score und die mittlere Eosinophilenzahl im Blut; N = 389 für das mittlere Gesamt-IgE.
[b] Höhere Scores zeigen einen höheren Schweregrad der Krankheit oder der Symptome an.
[c] Evaluiert als Teil des Nasenpolypen-Symptom-Tagebuchs (*Nasal Polyposis Symptom Diary*, NPSD).
[d] Evaluiert mittels des Scores zu Störungen des Riechvermögens im Rahmen des NPSD.
[e] Bis auf 3 Patienten mit AERD oder NSAID-AERD wurde für alle Patienten in dieser Subgruppe auch eine Asthma-Diagnose berichtet.

AERD, *Aspirin exacerbated respiratory disease* [Aspirin-Intoleranz-Syndrom]; CRSwNP, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; CT, Computertomographie; IgE, Immunoglobulin E; I.E., Internationale Einheiten; LMK, Lund-Mackay; NCS, *Nasal Congestion Score* [Nasaler Obstruktions-Score]; NPS, *Nasal Polyp Score* [Nasaler Polypen-Score]; NSAID-ERD, *nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease* [Analgetika-Intoleranz-Syndrom]; SD, *Standard Deviation* [Standardabweichung]; SNOT-22, *22-item Sino-Nasal Outcome Test* [Sino-Nasal-Outcome-Test mit 22 Fragen]

Tabelle 7 Ergebnisse der co-primären und wichtigsten sekundären Endpunkte in WAYPOINT

	Tezepelumab (N = 203)	Placebo (N = 205)	p-Wert[a]
Co-primäre Endpunkte			
NPS in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	6,1	6,1	
Mittlere LS-Veränderung	–2,46	–0,38	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–2,08 (–2,40; –1,76)		< 0,0001
NCS in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	2,59	2,55	
Mittlere LS-Veränderung	–1,74	–0,70	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–1,04 (–1,21; –0,87)		< 0,0001
Wichtigste sekundäre Endpunkte			
Verlust des Riechvermögens[b] in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	2,9	2,8	
Mittlere LS-Veränderung	–1,26	–0,26	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–1,01 (–1,18; –0,83)		< 0,0001
SNOT-22 in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	68,2	69,2	
Mittlere LS-Veränderung	–45,02	–17,58	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–27,44 (–32,51; –22,37)		< 0,0001

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Asthma

Insgesamt 82 Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma wurden in NAVIGATOR eingeschlossen und erhielten eine Behandlung mit Tezepelumab (n = 41) oder Placebo (n = 41). Von den 41 Jugendlichen, die eine Behandlung mit Tezepelumab erhielten, nahmen 15 hochdosierte ICS bei Baseline. Die jährliche Asthma-Exazerbationsrate, die bei mit Tezepelumab behandelten Jugendlichen beobachtet wurde, betrug 0,68 gegenüber 0,97 für Placebo (Ratenverhältnis 0,70; 95 %-KI 0,34; 1,46). Die mittlere LS-Veränderung (*Least Squares,* LS*)* des FEV_1 gegenüber dem Baseline-Wert, die bei mit Tezepelumab behandelten Jugendlichen beobachtet wurde, betrug 0,44 Liter gegenüber 0,27 Liter bei Placebo (mittlere LS-Differenz 0,17 Liter; 95 %-KI –0,01; 0,35). Das pharmakodynamische Ansprechen bei Jugendlichen war im Allgemeinen ähnlich wie bei der gesamten Studienpopulation.

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

CRSwNP

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tezspire eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in CRSwNP gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tezepelumab ist bei Patienten mit Asthma und CRSwNP vergleichbar.

Die Pharmakokinetik von Tezepelumab war nach subkutaner Gabe in einem Dosierungsbereich von 2,1 mg bis 420 mg dosisproportional.

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Gabe wurde die maximale Serumkonzentration innerhalb von ca. 3 bis 10 Tagen erreicht. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit ca. 77 %. Es gab keinen klinisch relevanten Unterschied im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit bei der Verabreichung an unterschiedlichen Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel oder Oberarm).

Verteilung

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das zentrale und periphere Verteilungsvolumen von Tezepelumab 3,9 Liter bzw. 2,2 Liter bei einer 70 kg schweren Person.

Biotransformation

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2λ), der durch im Körper weit verbreiteter proteolytischer Enzyme abgebaut wird, und der nicht von Leberenzymen verstoffwechselt wird.

Fortsetzung der Tabelle

	Tezepelumab (N = 203)	Placebo (N = 205)	p-Wert[a]
Lund-Mackay-Score (LMK) in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	18,9	18,5	
Mittlere LS-Veränderung	–6,27	–0,57	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–5,70 (–6,37; –5,03)		< 0,0001
Zeit bis zur Entscheidung für einen sinunasalen chirurgischen Eingriff und/oder für SCS-Anwendung für CRSwNP bis Woche 52			
Anteil der Patienten (%)[c]	5,7	31,4	
Reduktion in % vs. Placebo [Hazard Ratio (95 %-KI)]	92 % [0,08 (0,03; 0,16)]		< 0,0001
Zeit bis zur ersten Entscheidung für einen sinunasalen chirurgischen Eingriff bis Woche 52			
Anteil der Patienten (%)[c]	0,5	22,0	
Reduktion in % vs. Placebo [Hazard Ratio (95 %-KI)]	98 % [0,02 (0,00; 0,09)]		< 0,0001
Zeit bis zur ersten SCS-Anwendung für CRSwNP bis Woche 52			
Anteil der Patienten (%)[c]	5,2	19,3	
Reduktion in % vs. Placebo [Hazard Ratio (95 %-KI)]	89 % [0,11 (0,04; 0,25)]		< 0,0001
Gesamtsymptom-Score (*total symptom score,* TSS) in Woche 52			
Baseline-Mittelwert	16,3	16,4	
Mittlere LS-Veränderung	–10,39	–3,43	
Mittlere LS-Differenz vs. Placebo (95 %-KI)	–6,96 (–8,09; –5,83)		< 0,0001

[a] Es werden nicht adjustierte p-Werte dargestellt. Statistisch signifikant nach Adjustierung für multiples Testen.
[b] Veränderung beim Verlust des Riechvermögens gegenüber Baseline evaluiert anhand des zweiwöchentlichen Mittelwertes zur Störung des Riechvermögens im Rahmen des Riechvermögen-Item-Scores im Nasenpolypen-Symptom-Tagebuch (*Nasal Polyposis Symptom Diary,* NPSD).
[c] Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignissen.

CRSwNP, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; KI, Konfidenzintervall; mittlere LS-Veränderung (*Least Squares,* LS) [Methode der kleinsten Quadrate], mittlere LS-Veränderung zur Baseline; Reduktion der Scores zeigt Verbesserung an; NCS, *Nasal Congestion Score* [Nasaler Obstruktions-Score]; NPS, *Nasal Polyp Score* [Nasaler Polypen-Score], SCS, Systemische Corticosteroide; SD, *Standard Deviation* [Standardabweichung]; SNOT-22, Sino-Nasal-Outcome-Test mit 22 Fragen *(22-item Sino-Nasal Outcome Test)*.

Abbildung 2 Mittlere LS-Veränderung des NPS-Gesamtscores gegenüber Baseline und des zweiwöchentlichen Mittelwertes des nasalen Obstruktions-Scores (NCS) gegenüber Baseline bis Woche 52

Abbildung 2a. NPS-Gesamtscore

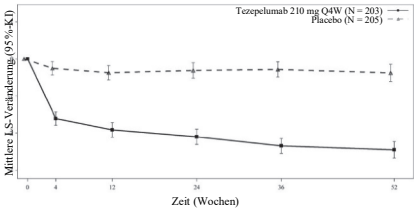
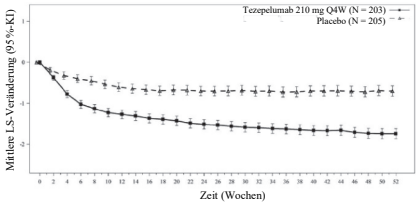


Abbildung 2b. zweiwöchentlicher Mittelwert des NCS



Elimination

Als humaner monoklonaler Antikörper wird Tezepelumab durch intrazellulären Katabolismus eliminiert und es gibt keinen Hinweis auf eine Target-vermittelte Clearance. Aus einer populationspharmakokinetischen Analyse ergab sich eine geschätzte Clearance für Tezepelumab von 0,17 Liter/Tag für eine 70 kg schwere Person. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 26 Tage.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft
Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tezepelumab.

Körpergewicht
Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse war ein höheres Körpergewicht mit einer geringeren Exposition verbunden. Der Einfluss des Körpergewichts auf die Exposition hatte aber keine bedeutsame Auswirkung auf die Wirksamkeit und Sicherheit und erfordert keine Dosisanpassung.

Kinder und Jugendliche
Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse gab es im Hinblick auf das Lebensalter keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der Pharmakokinetik von Tezepelumab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen mit Asthma im Alter von 12 bis 17 Jahren. Tezepelumab wurde bei Kindern unter 12 Jahren zur Behandlung von Asthma und bei Kindern unter 18 Jahren zur Behandlung von CRSwNP nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse gab es bei der Pharmakokinetik von Tezepelumab keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen Patienten ab 65 Jahren und jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf Tezepelumab durchgeführt. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse war die Tezepelumab-Clearance bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60 bis < 90 ml/min), mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis < 60 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min) vergleichbar. Tezepelumab wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht untersucht. Tezepelumab wird jedoch nicht über die Nieren abgebaut.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf Tezepelumab 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 Tezepelumab-Clearance hat. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten hepatische Funktionsbiomarker (ALT, AST und Bilirubin) keinen Einfluss auf die Tezepelumab-Clearance.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten lassen auf Grundlage von Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe, einschließlich Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und zur Fertilität sowie einer ePPND(*enhanced Pre- and Post-Natal Development*)-Studie zur Reproduktionstoxizität bei Cynomolgus-Affen in Dosierungen von bis zu 300 mg/kg/Woche (mit Expositionen, die mehr als 100 mal höher waren als die klinischen Expositionen bei der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis (*maximum recommended human dose* [MRHD]), keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tezepelumab wird bei Affen in geringen Konzentrationen (< 1 %) in die Muttermilch ausgeschieden.

Da es sich bei Tezepelumab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine

Studien zur Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 % (E 260)
Prolin
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
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

Tezspire kann für maximal 30 Tage bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahrt werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss Tezspire innerhalb von 30 Tagen angewendet oder andernfalls entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Zur Aufbewahrung nach Entnahme aus dem Kühlschrank, siehe Abschnitt 6.3.
Fertigspritze oder Fertigpen 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

1,91 ml Lösung in einer modularen Fertigspritze aus silikonisiertem Typ-I-Glas mit einer eingesetzten 27-Gauge-½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel mit besonders dünner Nadelwand, einer starren Nadelhülle und einem Bromobutyl-Kolbenstopfen. Die Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz und einer zusätzlichen Fingerauflage ausgestattet.

Packungsgrößen:
Packung mit 1 Fertigspritze.
Mehrfachpackung aus 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigspritze(n).

Fertigpen

1,91 ml Lösung in einer modularen Fertigspritze aus silikonisiertem Typ-I-Glas mit einer eingesetzten 27-Gauge-½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel mit besonders dünner Nadelwand, einer Nadelhülle und einem Kolbenstopfen. Der Fertigpen besteht aus der modularen Fertigspritze und einem manuellen, mechanischen (federbasierten) Injektionsgerät.

Packungsgrößen:
Packung mit 1 Fertigpen.
Mehrfachpackung aus 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigpen(s).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Vor der Anwendung den Karton aus dem Kühlschrank entnehmen und Tezspire bis auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Dies dauert in der Regel 60 Minuten.

Untersuchen Sie Tezspire vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Tezspire ist klar bis opaleszent, farblos bis hellgelb. Verwenden Sie diese Arzneimittel 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 Tezspire 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1677/001	1 Fertigspritze
EU/1/22/1677/002	Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigspritze(n)
EU/1/22/1677/003	1 Fertigpen
EU/1/22/1677/004	Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigpen(s)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 1 Fertigspritze und 3 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch
Packungen mit 1 Fertigpen und 3 Fertigpens zum Einmalgebrauch

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat 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