ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼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

EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen
EXDENSUR 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Injektionslösung enthält 100 mg Depemokimab.

Depemokimab ist ein rekombinanter humanisierter (IgG1, kappa) monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Injektionslösung enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose, gelbe bis braune, klare bis opaleszierende Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolalität von 350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

EXDENSUR ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).

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

EXDENSUR ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Asthma oder CRSwNP haben.

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitbehandlung bestimmt. Eine Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Ausmaßes der Krankheitskontrolle des Patienten getroffen werden.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis von Depemokimab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 6 Monate.

CRSwNP

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Depemokimab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 6 Monate.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Wird die versäumte Dosis einen Monat oder später nach dem geplanten Zeitpunkt verabreicht, ist der halbjährliche Injektionsplan ab dem Datum, an dem die versäumte Dosis verabreicht wurde, fortzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Asthma

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Depemokimab bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

CRSwNP

Es gibt im Anwendungsgebiet CRSwNP keinen relevanten Nutzen von Depemokimab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Dieses Arzneimittel kann von erwachsenen oder jugendlichen Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel, mit Ausnahme des 5 cm großen Bereichs rund um den Bauchnabel. Eine den Patienten betreuende Person kann das Arzneimittel auch in den Oberarm injizieren. Es sollte nicht in Bereiche injiziert werden, an denen die Haut verletzt, empfindlich, gerötet oder hart ist.

Ausführliche Hinweise zur Verabreichung von EXDENSUR werden in der Anleitung zur Anwendung am Ende der Packungsbeilage gegeben.

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Verabreichung von Depemokimab können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auftreten, bei einigen kann es jedoch zu einem verzögerten Auftreten (d. h. nach Tagen) kommen. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion wird eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, empfohlen. Bei erneuter Verabreichung von Depemokimab wird eine Überwachung empfohlen, um Anzeichen wiederkehrender Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen. Im Falle einer schweren oder wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte ein dauerhafter Abbruch der Depemokimab-Therapie erwogen werden.

Akute Asthma-Exazerbationen

Depemokimab darf nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome oder akuter Exazerbationen angewendet werden.

Während der Behandlung mit Depemokimab kann es zu Asthma-bedingten Symptomen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn mit Depemokimab unkontrolliert verbleibt oder sich verschlechtert.

Kortikosteroide

Ein abruptes Absetzen der Erhaltungstherapien (einschließlich systemischer und inhalativer Kortikosteroide) nach Beginn der Depemokimab-Therapie wird nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Dosis der Erhaltungstherapien schrittweise und unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Parasitäre Infektionen (Helminthen-Infektionen)

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein. Patienten mit bereits bestehenden Helminthen-Infektionen wurden vom klinischen Programm ausgeschlossen. Patienten mit bereits bestehenden Helminthen-Infektionen sollten vor Beginn der Depemokimab-Therapie gegen ihre Infektion behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Depemokimab eine Infektion entwickeln und nicht auf eine anthelminthische

Behandlung ansprechen, sollte erwogen werden, die Verabreichung der nächsten Depemokimab-Dosis bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbate
Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 100 mg Dosis (siehe Abschnitt 2). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen wird als gering eingeschätzt, da Depemokimab durch ubiquitäre proteolytische Enzyme abgebaut wird, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind. Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Krankheit wird aufgrund eines indirekten Effekts auf die Genexpression von Cytochrom P450 (CYP450) oder Transportern ebenfalls als gering eingeschätzt, da das spezifische Zielmolekül von Depemokimab das Zytokin Interleukin-5 (IL-5) ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Depemokimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, die auf IL-5-Signalwege abzielen, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist davon auszugehen, dass monoklonale Antikörper wie Depemokimab im Verlauf der Schwangerschaft linear durch die Plazenta transportiert werden.

Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von EXDENSUR während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Depemokimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden werden, wobei die Konzentrationen danach schnell wieder auf ein niedriges Niveau sinken; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend kann EXDENSUR während der Stillzeit angewendet werden, falls dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Anti-IL-5-Behandlung keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Depemokimab sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die während der klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 1) aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte systemische Reaktionen (nicht-allergisch)	Häufig
	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische Reaktionen (allergisch)

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei anderen monoklonalen Antikörpern berichtet, die gegen IL-5 oder seinen Rezeptor gerichtet sind. Diese Reaktionen können aufgrund der Erfahrungen mit dieser Wirkstoffklasse auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Reaktionen (nicht-allergisch)

Im Rahmen des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms wurden bei 1 % der mit Depemokimab behandelten Patienten nicht-allergische verabreichungsbedingte Reaktionen (z. B. Kopfschmerzen, Ermüdung (Fatigue), Ausschlag) berichtet. In den 52-wöchigen placebokontrollierten Studien bei Asthma und CRSwNP wurden systemische nicht-allergische Reaktionen bei < 1 % der Patienten berichtet, die Depemokimab erhielten.

Systemische Reaktionen (nicht-allergisch), die im Zusammenhang mit Depemokimab berichtet wurden, waren nicht schwerwiegend und von leichter oder mäßiger Intensität. Die Mehrzahl der Ereignisse war vorübergehend: 88 % der Ereignisse klangen innerhalb von ≤ 7 Tagen nach ihrem Auftreten ab, während 67 % der Ereignisse innerhalb von ≤ 2 Tagen abklangen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, Schwellung, Jucken) wurden bei 2 % der Patienten berichtet, die im Rahmen des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms Depemokimab erhielten. Die unter Depemokimab berichteten Reaktionen waren nicht schwerwiegend, von leichter Intensität und vorübergehend (79 % klangen innerhalb von ≤ 7 Tagen ab, wobei die meisten Ereignisse (56 %) innerhalb von ≤ 2 Tagen nach ihrem Auftreten abklangen).

In den placebokontrollierten Studien bei Asthma und CRSwNP wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 1 % der mit Depemokimab behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu < 1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Fünfzehn Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) erhielten Depemokimab in zwei placebokontrollierten Studien zur Behandlung von Asthma (SWIFT-1 und SWIFT-2) mit einer Dauer von 52 Wochen. Das Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen dem bei Erwachsenen. Es wurden keine weiteren Nebenwirkungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzelne Dosen von bis zu 300 mg wurden subkutan verabreicht, ohne dass Anzeichen für dosisabhängige Toxizitäten auftraten.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Depemokimab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet 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: R03DX12

Wirkmechanismus

Depemokimab bindet humanes IL-5 mit einer Bindungsaffinität von 10,5 pM und blockiert dadurch die Bindung an den auf der Zelloberfläche exprimierten IL-5-Rezeptor alpha mit pikomolarer Potenz (IC50 4 pM) *in vitro*. Depemokimab besitzt eine dreifache Aminosäuresubstitution (YTE) in der kristallisierbaren Fragmentregion (Fc), welche die Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor erhöht und dadurch die Halbwertszeit im Vergleich zum IgG1-Wildtyp verlängert.

IL-5 ist ein pleiotropes Zytokin mit nachgewiesener Wirkung auf Eosinophile und andere Immun- und Strukturzellen. Bei schwerem Asthma konnten durch die Hemmung von IL-5 eine Verbesserung der Epithel-Integrität, eine Verringerung der Schleimpfropfbildung und eine Reduktion des Gewebsumbaus gezeigt werden. Der Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht endgültig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinisch-pharmakologischen Studie mit Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma führte eine einmalige subkutane Gabe von 100 mg Depemokimab zu einer raschen Reduktion der Eosinophilenzahl im Blut. Die Blut-Eosinophilen wurden 24 Stunden nach der Gabe, der ersten Bewertung post-Dosis, um 54 % im Vergleich zu Placebo reduziert.

In den Phase-3-Studien zu Asthma und CRSwNP blieben diese Reduktionen über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg bestehen. Die Reduktionen der Eosinophilenzahl im Blut betrugen in Woche 52 im Vergleich zu Placebo 79 % bzw. 85 %.

Immunogenität

Bei Patienten, die mindestens einmal alle 6 Monate eine subkutane Dosis von 100 mg Depemokimab erhielten, wurden 9 % (44/499) der Patienten mit Asthma (SWIFT-1 und SWIFT-2) und 8 % (21/272) der Patienten mit CRSwNP (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) während der 52-wöchigen Studien positiv auf Anti-Depemokimab-Antikörper (ADA) getestet.

Der Anteil der Patienten, die positiv auf ADA getestet wurden, betrug 9 % (55/622) in einer 52-wöchigen offenen Asthma-Verlängerungsstudie (AGILE; n = 395, Datenerhebung über 104 Wochen).

In den placebokontrollierten Studien zu den Asthma- und CRSwNP-Indikationen sowie in der 52-wöchigen offenen Asthma-Verlängerungsstudie (AGILE) wiesen weniger als 1 % der Patienten (n = 7) neutralisierende Antikörper auf.

Antikörper gegen das Arzneimittel (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet; die Datenlage ist jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Die Wirksamkeit von Depemokimab wurde in zwei replizierten, randomisierten (Verhältnis 2:1, Depemokimab zu Placebo), doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen (SWIFT-1 und SWIFT-2) untersucht. In die beiden Studien wurden Patienten ab 12 Jahren mit Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch einen eosinophilen Phänotyp, eingeschlossen. In diesen Studien wurde Depemokimab 100 mg zusätzlich zur Standardbehandlung alle 6 Monate subkutan verabreicht, insgesamt also 2 Dosen. Die Patienten mussten in den letzten 12 Monaten mindestens 2 Asthma-Exazerbationen aufweisen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) erforderten, während sie eine mittel- bis hochdosierte ICS-Therapie (≥ 440 µg Fluticasonpropionat oder Äquivalent) plus mindestens ein weiteres Arzneimittel zur Asthmakontrolle erhielten. Die Patienten mussten zudem bei der Eingangsuntersuchung eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/µl oder im Jahr vor Studieneinschluss eine dokumentierte Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/µl aufweisen und eine eingeschränkte Lungenfunktion bei Baseline haben (Einsekundenkapazität vor Anwendung eines Bronchodilatators [FEV_1] < 80 % des Sollwerts für Erwachsene und [FEV_1] < 90 % oder FEV_1 : FVC-Verhältnis < 0,8 bei Jugendlichen). Die Patienten wurden ohne die Voraussetzung eines Mindestwerts bei Baseline im *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5) in die Studie aufgenommen. Depemokimab wurde zusätzlich zur bestehenden Asthmabehandlung verabreicht, die während der gesamten Studiendauer fortgesetzt wurde. Die *Full Analysis Set* (FAS)-Population umfasste 762 Patienten, die randomisiert wurden und in den beiden Studien mindestens eine Dosis Depemokimab oder Placebo erhielten (382 Patienten in SWIFT-1 und 380 Patienten in SWIFT-2).

Die demografischen Angaben und Ausgangsmerkmale der Patienten in diesen beiden Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Demografische Angaben und Ausgangsmerkmale (FAS-Population)

	SWIFT-1 (n = 382)	**SWIFT-2 (n = 380)**
Alter (Jahre) der Patienten, Mittelwert (SD)	54 (14,2)	53 (16,2)
Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, n (%)	98 (26)	96 (25)
Weiblich, n (%)	223 (58)	241 (63)
Weiß, n (%)	316 (83)	272 (72)
Dauer des Asthmas, Jahre, Mittelwert (SD)	22 (16,2)	25 (18,5)
% des FEV_1-Sollwerts vor Anwendung eines Bronchodilatators, Mittelwert (SD)	62 (15,2)	62 (15,9)
Mittlere prozentuale Reversibilität (SD)	17 (15,3)	18 (17,4)
Mittlere Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr (SD)	2,2 (0,69)	2,7 (1,92)
Eosinophilenzahl, Zellen/µl, Median (min.; max.)	310 (20; 2 360)	340 (10; 4 440)
Gesamt-IgE, U/µl, Median (min.; max.)	185 (1,9; 12 142)	180 (2,2; 16 198)
Mittlerer SGRQ-Gesamtscore (SD), Bereich 0 – 100	44,3 (20,70)	44,5 (18,69)
Patienten mit einem ACQ-Wert ≥ 1,5 bei Baseline, n (%)	280 (75)	279 (75)
Anwendung von ICS in mittlerer Dosierung, n (%)[a]	179 (47)	154 (41)
Anwendung von ICS in hoher Dosierung, n (%)[a]	203 (53)	226 (59)
Anwendung von ICS + LAMA + LABA, n (%)	95 (25)	127 (33)
Anwendung von OCS als Erhaltungstherapie, n (%)	21 (5)	19 (5)

FAS = *Full Analysis Set*, FEV_1 = Einsekundenkapazität, IgE = Immunglobulin E, SGRQ = *St. George's Respiratory Questionnaire*, ACQ-5 = *Asthma Control Questionnaire*, ICS = Inhalative Kortikosteroide, OCS = Orale Kortikosteroide

[a] ICS in mittlerer Dosierung = 440 µg FP täglich oder Äquivalent; ICS in hoher Dosierung > 440 µg FP täglich oder Äquivalent

Exazerbationen

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für SWIFT-1 und SWIFT-2 war die jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden (intravenöse oder orale Steroide für mindestens 3 Tage oder eine einzelne intramuskuläre Kortikosteroid-Dosis) und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder einen Besuch in der Notaufnahme erforderlich machte. Bei Patienten mit dauerhafter Erhaltungstherapie mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) war eine mindestens doppelt so hohe Erhaltungsdosis über mindestens 3 Tage erforderlich. Alle Patienten, bei denen es zu einer Exazerbation kam, wurden mit SCS behandelt. Die Mehrheit der Patienten (95 % bei SWIFT-1 bzw. 92 % bei SWIFT-2) schloss die Studien ab.

In den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 war die jährliche Rate an Asthma-Exazerbationen bei Patienten, die Depemokimab erhielten, signifikant niedriger als bei Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 3). Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt und/oder einen Besuch in der

Notaufnahme erforderten, war bei den mit Depemokimab behandelten Patienten niedriger (1 % bzw. 4 %) als bei den mit Placebo behandelten Patienten (8 % bzw. 10 %) in den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2.

Tabelle 3. Ergebnisse des primären Exazerbationsendpunkts (FAS-Population)

	SWIFT-1		**SWIFT-2**	
	Depemokimab n = 250	**Placebo n = 132**	**Depemokimab n = 252**	**Placebo n = 128**
Jährliche Asthma-Exazerbationsrate				
Prozentsatz der Patienten mit einer Exazerbation	32 %	46 %	32 %	50 %
Exazerbationsrate pro Jahr	0,46	1,11	0,56	1,08
Ratenverhältnis (95 %-KI) Prozentuale Reduzierung (95 %-KI)	0,42 (0,30; 0,59) 58 % (41; 70)		0,52 (0,36; 0,73) 48 % (27; 64)	
p-Wert	<0,001		<0,001	

FAS = *Full Analysis Set*

Sekundäre Endpunkte

Zu den weiteren Wirksamkeitsbeurteilungen gehörten die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), die Asthmakontrolle, gemessen mit dem *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5), und die Lungenfunktion (FEV_1 vor Bronchodilatation). Tabelle 4 enthält die Ergebnisse dieser sekundären Endpunkte für die FAS-Population von SWIFT-1 und SWIFT-2.

Tabelle 4. Ergebnisse der sekundären Endpunkte (FAS-Population)

	SWIFT-1		**SWIFT-2**	
	Depemokimab n = 250	**Placebo n = 132**	**Depemokimab n = 252**	**Placebo n = 128**
***St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) Gesamtscore in Woche 52**				
n[a]	224	114	224	116
Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (SE)	-13,0 (1,11)	-9,7 (1,55)	-14,8 (1,04)	-12,5 (1,46)
Adjustierter Behandlungsunterschied[b]	-3,4		-2,3	
(95 %-KI)	(-7,1; 0,4)		(-5,8; 1,2)	
***Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5)-Wert in Woche 52**				
n[a]	224	114	224	116
Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (SE)	-0,82 (0,066)	-0,77 (0,091)	-0,81 (0,065)	-0,70 (0,091)
Adjustierter Behandlungsunterschied[b]	-0,04		-0,11	
(95 %-KI)	(-0,27; 0,18)		(-0,33; 0,11)	
FEV_1 vor Bronchodilatation (ml) in Woche 52				
n[a]	224	115	226	112
Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (SE)	160 (26,3)	160 (36,4)	240 (28,6)	184 (40,7)
Adjustierter Behandlungsunterschied[b]	-1		56	
(95 %-KI)	(-89; 88)		(-43; 154)	

FAS = *Full Analysis Set*, LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate],
FEV_1 = Einsekundenkapazität

[a] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum Zeitpunkt
[b] Adjustierter Behandlungsunterschied (Depemokimab vs. Placebo)

Offene Verlängerungsstudie bei Asthma (AGILE)

Patienten, die entweder die SWIFT-1- oder die SWIFT-2-Studie abgeschlossen hatten, konnten an einer offenen Verlängerungsstudie (AGILE) teilnehmen, in der sie alle über weitere 52 Wochen bis zu zwei Dosen Depemokimab erhielten. Die Analyse von AGILE (n = 629) ergab eine jährliche Exazerbationsrate von 0,56 (95 %-KI: 0,49; 0,65).

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Wirksamkeit von Depemokimab bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP wurde in zwei replizierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudien mit einer Dauer von 52 Wochen (ANCHOR-1 und ANCHOR-2) untersucht. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit von 100 mg Depemokimab untersucht, das zusätzlich zur Standardbehandlung alle 6 Monate subkutan verabreicht wurde (insgesamt 2 Dosen). Die Patienten waren irgendwann innerhalb der letzten 2 Jahre mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) behandelt worden; und/oder es bestand eine medizinische Kontraindikation/Unverträglichkeit gegenüber SCS; und/oder es gab eine dokumentierte Vorgeschichte eines operativen Eingriffs wegen Nasenpolypen (NP) vor dem Screening. Die randomisierten Patienten mussten einen endoskopischen bilateralen NP-Score von mindestens 5 von maximal 8 Punkten aufweisen, wobei in jeder Nasenhöhle ein Mindestwert von 2 Punkten erforderlich war, sowie einen mittleren *Verbal-Response-Scale* (VRS)-Score für die nasale Obstruktion von mindestens 2 Punkten bei Baseline. Abgesehen von einer nasalen Obstruktion gab es keine weiteren Einschlusskriterien hinsichtlich Symptomen oder Lebensqualität zum Zeitpunkt der Randomisierung. Insgesamt wurden 528 Patienten (271 in ANCHOR-1 und 257 in ANCHOR-2) in die FAS (*Full Analysis Set*)-Population aufgenommen.

Die demografischen Angaben und Ausgangsmerkmale der Patienten in diesen beiden Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt:

Tabelle 5. Demografische Angaben und Ausgangsmerkmale (FAS-Population)

	ANCHOR-1 n = 271	**ANCHOR-2 n = 257**
Alter (Jahre) der Patienten, Mittelwert (SD)	54 (13,4)	50 (12,9)
Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, n (%)	57 (21)	43 (17)
Weiblich, n (%)	83 (31)	80 (31)
Weiß, n (%)	185 (70)	197 (77)
Dauer (Jahre) der CRSwNP, Mittelwert (SD)	13 (11,2)	11 (8,7)
Eosinophilenzahl im Blut, Zellen/µl, Median (min.; max.)	360 (10; 10 550)	360 (30; 1 670)
Anwendung von intranasalen Kortikosteroiden, n (%)	265 (98)	249 (97)
Patienten mit ≥ 1 vorangegangener NP-Operation, n (%)	171 (63)	162 (63)
SCS-Anwendung bei NP in den letzten 12 Monaten, n (%)	190 (70)	172 (67)
Medizinische Kontraindikation/Unverträglichkeit gegenüber SCS, n (%)	11 (4)	13 (5)
Asthma, n (%)	161 (59)	131 (51)
AERD, n (%)	43 (16)	42 (16)
Endoskopischer NP-Gesamtscore[a b c], Mittelwert (SD), max. Score = 8	6,0 (1,35)	5,9 (1,29)
Mittlerer VRS-Score für nasale Obstruktion[a d], Mittelwert (SD), max. Score = 3	2,5 (0,48)	2,6 (0,42)
Mittlerer VRS-Score für Verlust des Geruchssinns[a d], Mittelwert (SD), max. Score = 3	2,7 (0,55)	2,8 (0,41)

SNOT-22-Gesamtscore [a] [e], Mittelwert (SD), max. Score = 110	57,4 (22,15)	60,1 (19,95)
Patienten mit SNOT-22-Gesamtscore ≥ 40, n (%)	204 (75)	207 (81)

FAS = *Full Analysis Set*, CRSwNP = Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, SCS = Systemische Kortikosteroide, NP = Nasenpolyp, AERD = Durch Aspirin verschlimmerte Atemwegserkrankung (*Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*), VRS = *Verbal Response Scale*, SNOT-22 = *Sino-Nasal Outcome Test*

[a] Höhere Scores weisen auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin.

[b] Bewertet von unabhängigen, verblindeten Gutachtern.

[c] Der NP-Score ist der summierte Score beider Nasenlöcher (Skala 0 – 8), wobei jedes Nasenloch einzeln bewertet wurde (0 = keine Polypen; 1 = kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht unter den unteren Rand der mittleren Nasenmuschel reichen; 2 = Polypen, die unter den unteren Rand der mittleren Nasenmuschel reichen; 3 = große Polypen, die den unteren Rand der unteren Nasenmuschel erreichen oder medial der mittleren Nasenmuschel liegen; 4 = große Polypen, die eine fast vollständige Verstopfung/Obstruktion des unteren Nasengangs verursachen).

[d] Wird täglich von den Patienten auf einer Skala von 0 bis 3 erfasst, wobei 0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 = mittelschwere Symptome, 3 = schwere Symptome.

[e] SNOT-22 ist ein Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und umfasst 22 Items in 6 Domänen von Symptomen und Auswirkungen im Zusammenhang mit CRSwNP (nasal, nicht-nasal, Ohr/Gesicht, Schlaf, Ermüdung (Fatigue), emotionale Folgen). Höhere Scores deuten auf eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.

Endoskopischer Nasenpolypen-Gesamtscore und VRS-Score für die nasale Obstruktion

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte in jeder Studie waren die Veränderung des endoskopischen NP-Gesamtscores (Skala 0 - 8) gegenüber Baseline in Woche 52, bewertet durch zentrale verblindete Gutachter, und die Veränderung des mittleren VRS-Scores für nasale Obstruktion gegenüber Baseline (Skala 0 - 3 [0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 = mittelschwere Symptome, 3 = schwere Symptome]) in den Wochen 49 bis 52, wie von den Patienten selbst mithilfe eines täglichen Tagebuchs berichtet. Die Ergebnisse für die co-primären Endpunkte in den ANCHOR-1- und ANCHOR-2-Studien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Ergebnisse der co-primären Endpunkte (FAS-Population)

	ANCHOR-1		**ANCHOR-2**	
	Depemokimab n = 143	**Placebo n = 128**	**Depemokimab n = 129**	**Placebo n = 128**
Gesamter endoskopischer NP-Score in Woche 52 [a] [b]				
n [c]	128	120	120	115
LS-Mittelwert (SE)	5,4 (0,14)	6,2 (0,15)	5,4 (0,14)	6,0 (0,15)
Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (SE)	-0,6 (0,14)	0,2 (0,15)	-0,5 (0,14)	0,1 (0,15)
Adjustierter Behandlungsunterschied [d] (95 %-KI)	-0,7 (-1,1; -0,3)		-0,6 (-1,0; -0,2)	
p-Wert	< 0,001		0,004	
Mittlerer VRS-Score für nasale Obstruktion in den Wochen 49 bis 52 [a] [b]				
n [c]	125	116	119	111
LS-Mittelwert (SE)	1,77 (0,079)	2,00 (0,083)	1,83 (0,076)	2,07 (0,078)
Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (SE)	-0,76 (0,079)	-0,53 (0,083)	-0,77 (0,076)	-0,53 (0,078)

Adjustierter Behandlungsunterschied[d] (95 %-KI)	-0,23 (-0,46; 0,00[e])	-0,25 (-0,46; -0,03)
p-Wert	0,047	0,025

FAS = *Full Analysis Set*, NP = Nasenpolyp, LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate], VRS = *Verbal Response Scale*

[a] Patienten, die sich vor dem untersuchten Zeitpunkt einer Nasenoperation unterzogen hatten oder andere Erhaltungstherapien mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation anwendeten (einschließlich Biologika, die für CRSwNP indiziert sind, chronische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und intranasalen Kortikosteroiden), erhielten für alle Bewertungen nach der Operation oder dem Beginn einer anderen Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation den schlechtestmöglichen Score der entsprechenden Skala.

[b] Basierend auf Analysen nach dem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (*Mixed Model Repeat Measures*, MMRM) mit den Kovariablen Behandlung, Baseline-Score, log(e)-Baseline-Wert der Eosinophilenzahl im Blut, Region, vorangegangene Operation wegen Nasenpolypen, Besuch und Interaktionstermen für Besuch nach Ausgangswert und Besuch nach Behandlung.

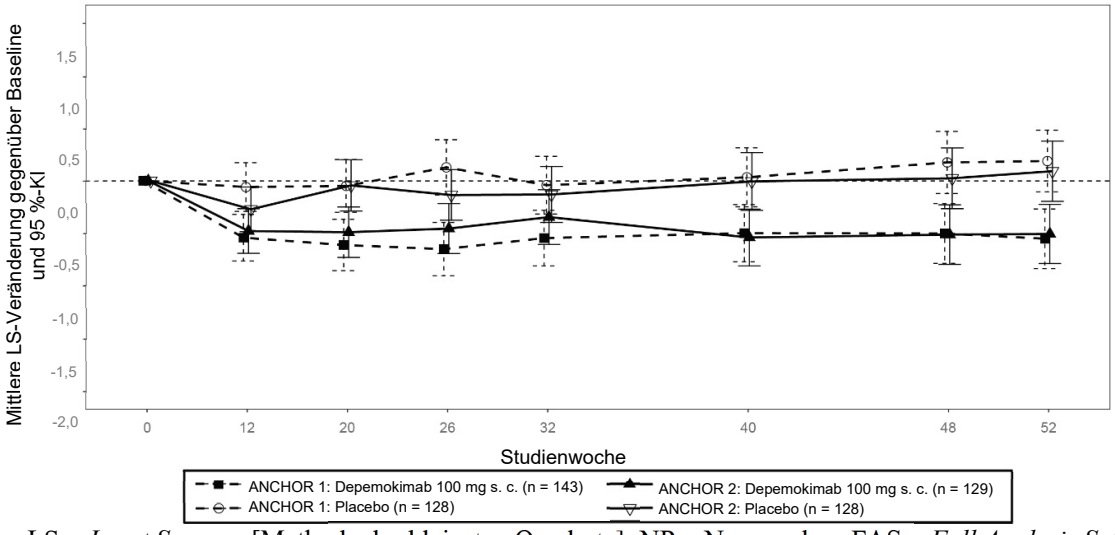
[c] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum Zeitpunkt

[d] Adjustierter Behandlungsunterschied (Depemokimab vs. Placebo)

[e] Die obere Grenze des 95 %-KI stellt eine gerundete Zahl von -0,003 dar.

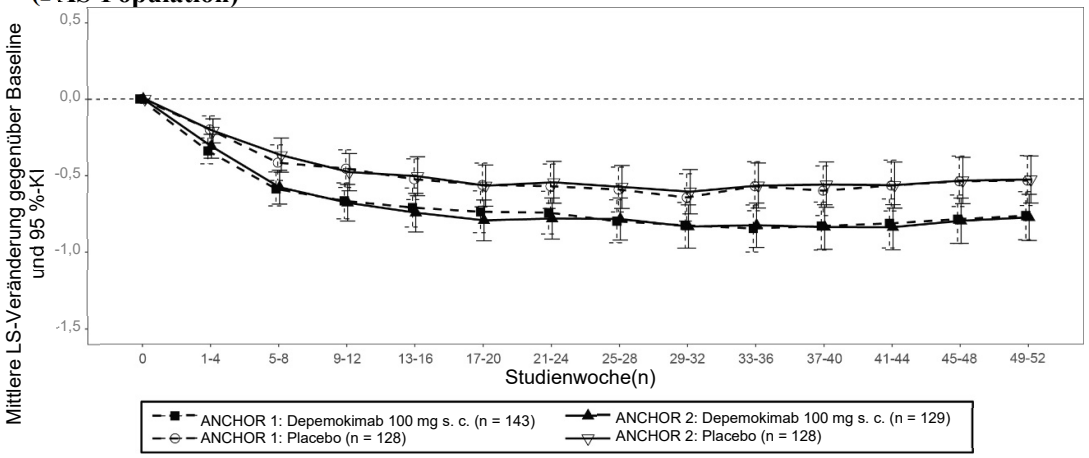
In Analysen der Einzelstudien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurde ab Woche 12 (erster Beurteilungszeitpunkt) ein Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab für den endoskopischen NP-Gesamtscore und ab Woche 1 – 4 (erster Beurteilungszeitpunkt) für den mittleren VRS-Score der nasalen Obstruktion beobachtet, der bis Woche 52 anhielt (Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1. Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (95 %-KI) des endoskopischen NP-Gesamtscores bis Woche 52 aus den ANCHOR-1- und ANCHOR-2-Studien (FAS-Population)



LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate]; NP = Nasenpolyp; FAS = *Full Analysis Set*

Abbildung 2. Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (95 %-KI) für mittleren VRS-Score der nasalen Obstruktion bis Wochen 49 – 52 aus den ANCHOR-1- und ANCHOR-2-Studien (FAS-Population)

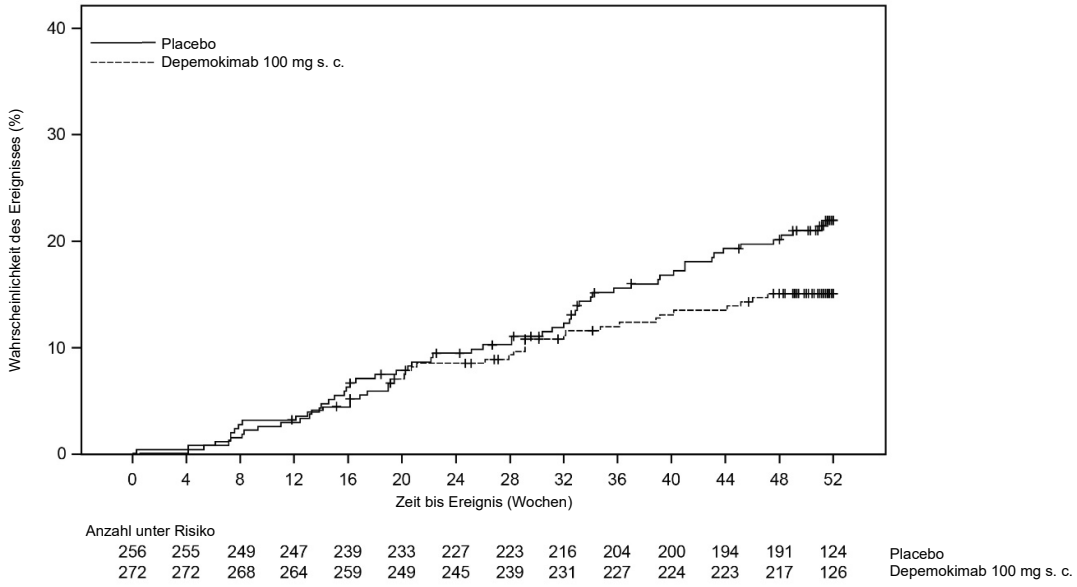


LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate]; VRS = *Verbal Response Scale*; FAS = *Full Analysis Set*

Nasenoperation, systemische Kortikosteroid-Therapie, Beginn einer anderen Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation bei CRSwNP

Über beide ANCHOR-Studien hinweg lag der wichtigste sekundäre Endpunkt, der Anteil der Patienten, die eine Nasenoperation (tatsächlich oder geplant) benötigten oder eine andere Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation begannen (einschließlich Biologika, die für CRSwNP indiziert sind, chronische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und intranasalen Kortikosteroiden), bei 16 % (44/272) in der Depemokimab-Gruppe und bei 22 % (56/256) in der Placebo-Gruppe (27 % Risikoreduktion; HR: 0,735; 95 %-KI: 0,495; 1,092, Abbildung 3). Der Anteil der Patienten, die sich einer Nasenoperation unterzogen oder eine andere Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation bei CRSwNP begannen, betrug 12 % (33/272) in der Depemokimab-Gruppe, verglichen mit 17 % (43/256) in der Placebo-Gruppe, was einer Risikoreduktion von 29 % entspricht (HR: 0,713; 95 %-KI: 0,453; 1,124).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (tatsächlich oder geplant) oder Beginn einer anderen Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation[1] bei CRSwNP bis Woche 52 (gepoolte FAS-Population)



CRSwNP = chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; FAS = *Full Analysis Set*

[1]Zu den anderen Erhaltungstherapien mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation gehören Biologika, die für CRSwNP indiziert sind, die chronische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und intranasalen Kortikosteroiden.

Über beide ANCHOR-Studien hinweg betrug der Anteil der Patienten, die mindestens einen SCS-Zyklus für CRSwNP oder eine andere Erhaltungstherapie mit Wirkung auf eine Typ-2-Inflammation bei CRSwNP oder eine Nasenoperation benötigten, 26 % (72/272) in der Depemokimab-Gruppe im Vergleich zu 36 % (92/256) in der Placebo-Gruppe (OR: 0,58; 95 %-KI: 0,40; 0,86).

Kinder und Jugendliche

Asthma

In den SWIFT-1- und SWIFT-2-Studien nahmen 30 Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) teil, von denen 15 Placebo und 15 Depemokimab 100 mg subkutan erhielten. In einer kombinierten Analyse dieser Studien wurde bei Jugendlichen nach der Behandlung mit Depemokimab im Vergleich zu Placebo eine Reduktion klinisch signifikanter Exazerbationen um 43 % beobachtet (Ratenverhältnis 0,57; 95 %-KI: 0,15; 2,13).

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren liegen keine klinischen Daten vor.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Depemokimab zeigte bei Patienten mit Asthma nach subkutaner Verabreichung über einen Dosisbereich von 10 bis 300 mg eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik. Nach subkutaner Verabreichung von 100 mg Depemokimab alle 6 Monate betrugen die durchschnittlichen Konzentrationen (%CV) im Steady State 5,9 µg/ml (28 %) bei Patienten mit Asthma und 5,2 µg/ml (27 %) bei Patienten mit CRSwNP. Die minimalen Konzentrationen (Talspiegel) in Woche 26 betrugen 1,2 µg/ml (37 %) bei Asthmapatienten und 1,0 µg/ml (36 %) bei Patienten mit CRSwNP.

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung (Dosen von 2 bis 300 mg) wurden die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach einer medianen Zeit von 8 bis 14 Tagen erreicht. Nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung von 100 mg Depemokimab betrug die durchschnittliche C_{max} (%CV) 12,2 µg/ml (16 %).
Nach zwei wiederholten subkutanen Verabreichungen im Abstand von sechs Monaten und nach Erreichen eines Steady-State-Zustands war die Akkumulation von Depemokimab vernachlässigbar (< 10 %).

Verteilung

Nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung von Depemokimab beträgt das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 6 bis 9 Liter.

Biotransformation

Depemokimab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch ubiquitäre proteolytische Enzyme abgebaut wird, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind.

Elimination

Nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung von Depemokimab lag die geometrische mittlere terminale Halbwertszeit zwischen 38 und 53 Tagen, wobei die geometrischen mittleren scheinbaren Clearance-Werte zwischen 0,081 und 0,16 Liter/Tag lagen.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben, dass die Exposition gegenüber Depemokimab mit zunehmendem Körpergewicht abnimmt. Das Gewicht war der bestimmende Faktor für die Depemokimab-Exposition und entsprach der konventionellen Allometrie mit Koeffizienten von 0,841 für CL/F (scheinbare Clearance) und 0,887 für V/F (scheinbares Verteilungsvolumen), typisch für einen monoklonalen Antikörper wie Depemokimab. Im Körpergewichtsbereich von 54 bis 108 kg (entsprechend dem 5. bis 95. Perzentil) betrug der Unterschied bei allen Expositionsmetriken weniger als das 1,3-Fache. Daher wird das Ausmaß des Einflusses des Körpergewichts auf die Depemokimab-Exposition innerhalb dieses Gewichtsbereichs als klinisch nicht relevant angesehen. Bei hohen Körpergewichten (140 – 160 kg) kann die Exposition um das Zweifache vermindert sein. Bei solchen Patienten kann eine verringerte Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben, dass Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Depemokimab haben.

Ältere Patienten

Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre, n = 176) aus allen klinischen Studien zeigten, dass die Pharmakokinetik von Depemokimab bei erwachsenen Patienten und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter (bis zu 93 Jahren) ähnlich war, basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Depemokimab durchgeführt. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 liegen nur begrenzte Daten vor (n = 2). Die CL/F-Werte dieser beiden Patienten lagen jedoch im Bereich von Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Es wird nicht damit gerechnet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Clearance wesentlich beeinflusst, da Depemokimab nicht renal eliminiert wird.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Depemokimab durchgeführt. Da Depemokimab durch weit verbreitete proteolytische Enzyme abgebaut wird, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind, ist es unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion einen Einfluss auf die Elimination von Depemokimab haben. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen hatten Leberfunktionsmarker bei Baseline (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] und Bilirubin) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die scheinbare Clearance von Depemokimab.

Kinder und Jugendliche

Asthma

Für die pädiatrische Population liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor (15 jugendliche Patienten mit Asthma). Die Pharmakokinetik von Depemokimab bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren war ähnlich wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2), und die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Abgeleitete sekundäre pharmakokinetische Parameter bei Patienten, die in den gepoolten SWIFT-1- und SWIFT-2-Studien alle 26 Wochen 100 mg Depemokimab subkutan erhielten

Parameter – geometrisches Mittel (%CV)	Jugendliche n = 15	Erwachsene n = 479	Gesamt n = 494
$AUC_{tau, ss}$ (µg*Tag/ml)	1051 (31)	1082 (28)	1081 (28)
$C_{av, ss}$ (µg/ml)	5,8 (31)	5,9 (28)	5,9 (28)
$C_{max, 26-52}$ (µg/ml)	14,6 (30)	13,6 (28)	13,6 (28)
$T_{max, 26-52}$ (Tage)	10,8 (9)	13,7 (18)	13,6 (18)
$C_{trough, Woche 52}$ (µg/ml)	1,1 (39)	1,3 (38)	1,3 (38)
$t_{1/2}$ (Tage)	44,7 (9)	48,7 (10)	48,6 (10)

$AUC_{tau,ss}$: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve während eines Dosierungsintervalls im Steady State, $C_{av,ss}$: durchschnittliche Konzentration während eines Dosierungsintervalls, $C_{max, 26–52}$: maximale Konzentration während des zweiten Dosierungsintervalls, $T_{max, 26–52}$: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration während des zweiten Dosierungsintervalls, $C_{trough, Woche 52}$: Talspiegel am Ende der zweiten Verabreichung, $t_{1/2}$: Halbwertszeit

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik von Depemokimab bei pädiatrischen Patienten mit Asthma unter 12 Jahren.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Zwischen der Pharmakokinetik von Depemokimab und der Reduktion der Eosinophilenzahl im Blut (Pharmakodynamik) besteht ein klarer Zusammenhang mit einer maximal erreichbaren Reduktion von rund 85 % und einer halbmaximalen effektiven Konzentration (EC_{50}) von 0,19 µg/ml. Die Konzentration, die mit 90 % der maximalen Wirkung verbunden ist (EC_{90}), betrug 0,75 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit pharmakologischen Sicherheitsendpunkten lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Depemokimab wurden keine Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität oder Reproduktionstoxizität durchgeführt.

In tierexperimentellen Studien, die auf IL-5-Signalwege abzielten (z. B. Knockout-Tierdaten und Klasseneffekte), wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung (des Fötus) beobachtet.

Es ist unwahrscheinlich, dass die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt wird, da bei Cynomolgusaffen bei einer Exposition, die die maximale Exposition für den Menschen deutlich übersteigt, keine negativen histopathologischen Befunde in den Fortpflanzungsorganen festgestellt wurden. Paarungs- und Reproduktionsleistung blieben bei männlichen und weiblichen CD-1 Mäusen, die einen analogen Antikörper erhielten, der die Aktivität von murinem IL-5 hemmt, unbeeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat
Argininhydrochlorid
Natriumedetat
Polysorbat 80 (E 433)
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

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Nicht schütteln.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Fertigpen und die Fertigspritze können aus dem Kühlschrank entnommen und in dem ungeöffneten Umkarton für bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Bei einer Lagerung außerhalb des Kühlschranks von mehr als 7 Tagen sollte der Fertigpen bzw. die Fertigspritze entsorgt werden.

Der Fertigpen bzw. die Fertigspritze muss innerhalb von 8 Stunden nach Öffnen des Umkartons verabreicht werden. Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Verabreichung erfolgt ist, sollte der Fertigpen bzw. die Fertigspritze entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<u>EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen</u>

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) in einem Fertigpen.

Packungsgröße:
1 Fertigpen

<u>EXDENSUR 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze</u>

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) und passivem Sicherheitsnadelschutz.

Packungsgröße:
1 Fertigspritze

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Ist die Lösung trüb, verfärbt oder enthält sie Partikel, darf sie nicht verwendet werden.

Nach Entnahme des Fertigpens bzw. der Fertigspritze aus dem Kühlschrank den Pen bzw. die Spritze mindestens 30 Minuten lang auf Raumtemperatur aufwärmen lassen, bevor die Lösung injiziert wird.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/25/2007/001

EXDENSUR 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/25/2007/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2026

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

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