

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu* w 1 ml.

*Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (wstrzyknięcie)

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać przejrzyste lub białe do białawych cząstki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Fasenra powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy.

Dawkowanie

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.

Produkt leczniczy Fasenra jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować przynajmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli zaostżeń i liczby eozynofiliów we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasentra u dzieci w wieku od 5 lat do 18 lat.

Brak jest dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Aktualne dane, które dotyczą dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fasentra jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez fachowy personel medyczny.

Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w górną część ramienia, uda lub brzuch. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejscach, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Fasentra nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasiliły się, należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasentra. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu produktu leczniczego Fasentra występowały reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka). Wymienione reakcje zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin od podania produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach).

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego Fasentra.

Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Fasentra wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi.

U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fasentra, należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeżeli do zarażenia

pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia produktem leczniczym Fasenra i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciwpasożytnicze, leczenie produktem leczniczym Fasenra należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie przewiduje się wpływu benralizumabu na właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Enzymy cytochromu P450, pompy efluksowe i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu benralizumabu. Nie ma dowodów na ekspresję receptora IL-5R α na hepatocytach. Zmniejszenie liczby eozynofiliów nie prowadzi do przewlekłych, ogólnoustrojowych zmian aktywacji cytokin prozapalnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania benralizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Przenikanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak benralizumab, przez łożysko odbywa się w sposób liniowy w miarę postępu ciąży; dlatego potencjalna ekspozycja płodu będzie prawdopodobnie większa w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Fasenra w okresie ciąży. Podawanie produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważyć tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy benralizumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub zwierzęcego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Fasenra biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia benralizumabem na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fasenra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 2514 pacjentów, spośród których u 1663 występowała ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa, otrzymało leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych trwających od 48 do 56 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości**	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

* Zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „paciorkowcowe zapalenie gardła”.

** Reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”. Przykłady zgłoszonych objawów powiązanych i opis czasu do wystąpienia objawów – patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach kontrolowanych placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, świąd, grudki) występowały u 2,2% pacjentów leczonych zalecaną dawką benralizumabu w porównaniu z 1,9% pacjentów leczonych placebo.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 5.1). Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Pacjentom z astmą eozynofilową biorącym udział w badaniach klinicznych podawano podskórną dawkę do 200 mg produktu leczniczego i nie obserwowano dowodów toksyczności związanej z dawką.

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania benralizumabu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX10

Mechanizm działania

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc γ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. natural killer). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplecji eozynofilów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez cały okres leczenia. Deplecji eozynofilów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofilów (eosinophil granule protein) neurotoksyny eozynofilowej (eosinophil derived neurotoxin, EDN) w surowicy oraz białka kationowego eozynofilów (ang. eosinophil cationic protein, ECP), a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych

Wpływ benralizumabu na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą z podwyższoną liczbą eozynofilów w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórną dawkę 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofilów w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo (p=0,039).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Fasentra oceniono w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, trwających od 28 do 56 tygodni u pacjentów w wieku od 12 do 75 lat.

W tych badaniach, produkt leczniczy Fasentra podawano w dawce 30 mg co 4 tygodnie w przypadku trzech pierwszych dawek, a następnie co 4 lub 8 tygodni w ramach leczenia uzupełniającego do leczenia podstawowego oraz oceniono w porównaniu z placebo.

W dwóch badaniach nad zaostrzeniem choroby, SIROCCO (Badanie 1) i CALIMA (Badanie 2) udział wzięło łącznie 2510 pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą; 64% kobiet, średni wiek 49 lat. Pacjenci mieli w wywiadzie przynajmniej 2 zaostrzenia astmy wymagające leczenia doustnymi lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (średnio 3) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wynik 1,5 lub wyższy w skali ACQ-6 w fazie przesiewowej oraz zmniejszoną czynność płuc w pomiarze początkowym (średnia należna natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa [FEV₁] przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 57,5%), pomimo regularnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (ang. inhaled corticosteroid, ICS) (Badanie 1) bądź średnimi lub dużymi dawkami ICS (Badanie 2) oraz długo działającymi β-mimetykami (ang. long-acting β-agonist, LABA); co najmniej jeden dodatkowy lek kontrolujący objawy podawano odpowiednio u 51% i 41% tych pacjentów.

Do badania nad ograniczeniem stosowania doustnych kortykosteroidów (ang. oral corticosteroid, OCS) ZONDA (Badanie 3), włączono w sumie 220 pacjentów z astmą (61% kobiet; średni wiek wyniósł 51 lat); pacjenci byli codziennie leczeni OCS (w dawce 8 do 40 mg na dobę, mediana 10 mg) dodatkowo do regularnego stosowania dużych dawek ICS i LABA, z co najmniej jednym dodatkowym lekiem kontrolującym objawy astmy w 53% przypadków. W badaniu uwzględniono 8-tygodniowy okres wstępny („run-in”), podczas którego dawkę OCS ustalono na minimalnym skutecznym poziomie bez utraty kontroli astmy. U pacjentów liczba eozynofiliów we krwi wynosiła ≥ 150 komórek/ μ l oraz wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Podczas, gdy w Badaniach 1, 2 i 3 badano dwa schematy dawkowania, zalecanym schematem dawkowania produktu leczniczego Fasentra jest jego podawanie co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.2), ponieważ nie obserwowano dodatkowych korzyści wynikających z częstszego podawania. Wyniki podsumowane niżej dotyczą zalecanego schematu dawkowania.

Badania dotyczące zaostrzenia astmy

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny odsetek klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u pacjentów z początkową liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μ l, którzy przyjmowali duże dawki ICS i LABA. Istotne klinicznie zaostrzenie astmy zdefiniowano jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni i (lub) wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym wymagającej podania doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów i (lub) hospitalizacji. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące kortykosteroidami doustnymi, istotne klinicznie zaostrzenie astmy było definiowane jako tymczasowe zwiększenie stałej dawki doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub pojedyncza dawka kortykosteroidów we wstrzyknięciu depo.

W obu badaniach u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Fasentra wystąpiło znaczące zmniejszenie rocznego odsetka zaostrzeń w porównaniu z placebo u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μ l. Ponadto, zmiana wartości średniej FEV₁ względem stanu początkowego wykazała korzyść już po 4 tygodniach leczenia, która utrzymywała się do końca okresu leczenia (**Tabela 2**).

Zmniejszenie częstości zaostrzeń obserwowano bez względu na początkową liczbę eozynofiliów; jednak ustalono, że większa początkowa liczba eozynofiliów jest potencjalnym czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na leczenie, szczególnie w przypadku FEV₁.

Tabela 2. Wyniki dotyczące rocznego odsetka zaostrzeń i czynności płuc po zakończeniu leczenia w Badaniach 1 i 2 według liczby eozynofiliów.

	Badanie 1		Badanie 2	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	Placebo
Liczba eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/μl^a	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Zaostrzenia istotne klinicznie				
Odsetek	0,74	1,52	0,73	1,01
Różnica	-0,78		-0,29	
Współczynnik częstości (95% CI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
Wartość p	<0,001		0,019	
FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)				
Średnia wartość początkowa	1,660	1,654	1,758	1,815
Poprawa względem wartości początkowej	0,398	0,239	0,330	0,215
Różnica (95% CI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
Wartość p	0,001		0,010	
Liczba eozynofiliów we krwi <300 komórek/μl^b	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Zaostrzenia istotne klinicznie				
Odsetek	1,11	1,34	0,83	1,38
Różnica	-0,23		-0,55	
Współczynnik częstości (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)				
Średnia zmiana	0,248	0,145	0,140	0,156
Różnica (95% CI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

^{a.} Populacja zgodna z intencją leczenia (pacjenci przyjmujący duże dawki ICS i pacjenci z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μl).

^{b.} Brak wystarczającej mocy do wykrycia różnicy w leczeniu u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi <300 komórek/ μl .

W połączonych danych z Badania 1 i 2 obserwowano liczbowo większe zmniejszenie odsetka zaostrzeń i większą poprawę FEV₁ wraz ze zwiększeniem początkowej liczby eozynofiliów we krwi.

Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Fasenra, w porównaniu z placebo w Badaniu 1 wyniósł 0,09 w porównaniu z 0,25 (współczynnik częstości 0,37, 95% CI: 0,20; 0,67, $p < 0,001$), a w Badaniu 2 wyniósł on 0,12 w porównaniu z 0,10 (współczynnik częstości 1,23, 95% CI: 0,64; 2,35, $p = 0,538$). W Badaniu 2 liczba zdarzeń w grupie otrzymującej placebo była za mała, aby wyciągnąć wnioski dotyczące zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

W obu Badaniach 1 i 2 u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Fasenra wystąpiło statystycznie istotne złagodzenie objawów astmy (całkowity wynik w skali oceny astmy, Total Asthma Score)

w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Podobną poprawę na korzyść produktu leczniczego Fasentra obserwowano w wynikach kwestionariusza kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6) i standaryzowanego kwestionariusza jakości życia z astmą dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych (ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older, AQLQ(S)+12) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi w średniej zmianie całkowitego wyniku oceny objawów astmy, ACQ-6 i AQLQ(s)+12, względem wartości początkowej na końcu leczenia – Pacjenci otrzymujący duże dawki ICS z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μ l

	Badanie 1		Badanie 2	
	Fasentra (n ^a =267)	Placebo (n ^a =267)	Fasentra (n ^a =239)	Placebo (n ^a =248)
Łączny wynik oceny objawów astmy^b				
Średni wynik początkowy	2,68	2,74	2,76	2,71
Poprawa względem wartości początkowej	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Różnica (95% CI)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
Wartość p	0,012		0,019	
ACQ-6				
Średni wynik początkowy	2,81	2,90	2,80	2,75
Poprawa względem wartości początkowej	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Różnica (95% CI)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Średni wynik początkowy	3,93	3,87	3,87	3,93
Poprawa względem wartości początkowej	1,56	1,26	1,56	1,31
Różnica (95% CI)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

^a. Liczba pacjentów (n) różni się nieco z powodu liczby pacjentów, dla których dane każdej zmiennej były dostępne. Wyniki przedstawiono na podstawie ostatnich danych uzyskanych dla każdej zmiennej.

^b. Skala oceny objawów astmy: łączny wynik od 0 (najmniej) do 6 (najwięcej); wyniki oceny objawów astmy w dzień i w nocy od 0 (najmniej) do 3 (najwięcej) objawów. Pojedyncze wyniki w zależności od pory dnia (dzień i noc) były podobne.

Analiza podgrup z uwzględnieniem zaostrzeń w wywiadzie

Analizy podgrup w Badaniu 1 i 2 pozwoliły zidentyfikować pacjentów z większą liczbą zaostrzeń w wywiadzie, jako potencjalnym czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na leczenie. Wymienione czynniki rozważane osobno lub łącznie z początkową liczbą eozynofiliów mogą pozwolić dodatkowo wskazać pacjentów, którzy mogą osiągnąć lepszą odpowiedź na leczenie benralizumabem (**Tabela 4**).

Tabela 4. Częstość występowania zaostrzeń i czynność płuc (FEV₁) po zakończeniu leczenia z uwzględnieniem liczby zaostrzeń w minionym roku – Pacjenci otrzymujący duże dawki ICS z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μ l

	Badanie 1		Badanie 2	
	Fasenra (N=267)	Placebo (N=267)	Fasenra (N=239)	Placebo (N=248)
2 zaostrzenia w pomiarze początkowym				
n	164	149	144	151
Odsetek zaostrzeń	0,57	1,04	0,63	0,62
Różnica	-0,47		0,01	
Współczynnik częstości (95% CI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Średnia zmiana w FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	0,343	0,230	0,266	0,236
Różnica (95% CI)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
3 zaostrzenia lub więcej w pomiarze początkowym				
n	103	118	95	97
Odsetek zaostrzeń	0,95	2,23	0,82	1,65
Różnica	-1,28		-0,84	
Współczynnik częstości (95% CI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Średnia zmiana FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	0,486	0,251	0,440	0,174
Różnica (95% CI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Badanie dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów

W Badaniu 3 oceniono wpływ produktu leczniczego Fasenra na ograniczenie stosowania kortykosteroidów doustnych w leczeniu podtrzymującym. Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie ostatecznej dawki OCS względem wartości początkowej w okresie od tygodnia 24. do 28., przy jednoczesnym zachowaniu kontroli astmy. W **Tabeli 5** podsumowano wyniki Badania 3.

Tabela 5. Wpływ produktu leczniczego Fasenra na zmniejszenie dawki OCS, Badanie 3

	Fasenra (N=73)	Placebo (N=75)
Test Wilcoxona dla par obserwacji (analiza pierwotna)		
Mediana procentowego zmniejszenia dobowej dawki OCS względem wartości początkowej (95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Wartość p testu Wilcoxona dla par obserwacji	<0,001	
Model proporcjonalnych szans regresji logistycznej (analiza wrażliwości)		
Procentowe zmniejszenie dawki OCS względem wartości początkowej w tygodniu 28.		
Zmniejszenie o $\geq 90\%$	27 (37%)	9 (12%)

	Fasenra (N=73)	Placebo (N=75)
Zmniejszenie o $\geq 75\%$	37 (51%)	15 (20%)
Zmniejszenie o $\geq 50\%$	48 (66%)	28 (37%)
Zmniejszenie o $>0\%$	58 (79%)	40 (53%)
Brak zmiany lub brak zmniejszenia dawki OCS	15 (21%)	35 (47%)
Iloraz szans (95% CI)	4,12 (2,22; 7,63)	
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do 0 mg/dobę*	22 (52%)	8 (19%)
Iloraz szans (95% CI)	4,19 (1,58; 11,12)	
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do ≤ 5 mg/dobę	43 (59%)	25 (33%)
Iloraz szans (95% CI)	2,74 (1,41; 5,31)	
Odsetek zaostrzeń	0,54	1,83
Współczynnik częstości (95% CI)	0,30 (0,17; 0,53)	
Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji/wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym	0,02	0,32
Współczynnik częstości (95% CI)	0,07 (0,01; 0,63)	

* Osiągnięcie zmniejszenia dawki OCS o 100% w czasie trwania badania było możliwe tylko u pacjentów z zoptymalizowaną początkową dawką OCS wynoszącą 12,5 mg lub mniej.

Czynność płuc, wynik w skali oceny objawów astmy, ACQ-6 i AQLQ(S)+12 oceniano również w Badaniu 3, a wyniki okazały się podobne do wyników w Badaniu 1 i 2.

Immunogenność

Ogółem, odpowiedź w postaci przeciwciał przeciwlękowych powstałych w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent anti-drug antibody response) wystąpiła u 107 z 809 (13%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Fasentra według zalecanego schematu dawkowania w okresie od 48. do 56. tygodnia leczenia w badaniach dotyczących zaostrzenia astmy. Większość przeciwciał należała do grupy neutralizujących i była stale obecna. Przeciwciała przeciwko benralizumabowi były związane ze zwiększonym usuwaniem benralizumabu oraz zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał przeciwlękowych w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał; w rzadkich przypadkach liczba eozynofiliów we krwi powróciła do poziomu sprzed okresu leczenia. W oparciu o bieżącą obserwację pacjenta, nie zaobserwowano dowodów na związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwlękowych a skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania.

Dzieci i młodzież

Do badań III fazy włączono 108 pacjentów z grupy młodzieży, z astmą w wieku od 12 do 17 lat (Badanie 1: n=53, Badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało produkt leczniczy Fasentra co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Fasentra co 4 tygodnie. W tych badaniach, odsetek zaostrzeń astmy u pacjentów z grupy młodzieży leczonych produktem leczniczym Fasentra podawanym według zalecanego schematu dawkowania wyniósł 0,70 (n=40, 95% CI: 0,42; 1,18) w porównaniu z 0,41 w grupie placebo (n=46, 95% CI: 0,23; 0,73) [współczynnik częstości 1,70, 95% CI: 0,78; 3,69]. Nie można sformułować wniosków dotyczących skuteczności w leczeniu astmy u dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fasentra u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 5 lat z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fasena w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne benralizumabu były proporcjonalne do dawki u pacjentów z astmą, po podaniu podskórnym, w zakresie dawek od 2 do 200 mg.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z astmą, okres półtrwania w fazie wchłaniania wyniósł 3,5 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowana całkowita biodostępność wyniosła około 59% i nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we względnej biodostępności po podaniu w brzuch, udo lub górną część ramienia.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji benralizumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,1 l i 2,5 l dla osoby o masie 70 kg.

Metabolizm

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie; ich występowanie nie jest ograniczone do tkanki wątrobowej.

Eliminacja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej benralizumab wykazywał farmakokinetykę liniową i brak jest dowodów na szlak klirensu zależny od receptorów docelowych. Szacowany klirens ogólnoustrojowy benralizumabu wyniósł 0,29 l/dobę. Po podaniu podskórnym okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 15,5 dnia.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie wpływa na klirens benralizumabu. Brak jest jednak dostępnych danych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne benralizumabu u młodzieży w wieku 12 do 17 lat odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym u dorosłych. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania benralizumabu u dzieci (w wieku 5 do 11 lat) (patrz punkt 4.2).

Płeć, rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na benralizumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens benralizumabu był porównywalny u pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny od 30 do 80 ml/min i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min; jednak benralizumab nie jest usuwany przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na benralizumab. Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie oczekuje się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens benralizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że początkowa wartość biomarkerów czynności wątroby (ALAT, AspAT i bilirubiny) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

Interakcje typu lek-lek

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji typu lek-lek. Nie należy spodziewać się, by benralizumab wpływał na właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych podawanych jednocześnie. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ benralizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podanie dożylnie i podskórnie u małp makaka (*Cynomolgus*) wiązało się ze zmniejszeniem liczby eozynofili w krwi obwodowej i w szpiku kostnym, bez żadnych konsekwencji toksykologicznych.

Ciąża

W badaniu nad rozwojem prenatalnym i po urodzeniu prowadzonym na ciężarnych małpach *Cynomolgus* nie obserwowano wpływu benralizumabu na matkę, zarodek i płód oraz rozwój po urodzeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono celowanych badań na zwierzętach. Nie obserwowano zmian parametrów reprodukcyjnych u samic i samców małp makaka (*Cynomolgus*) związanych ze stosowaniem benralizumabu. Badanie zastępczych parametrów płodności (w tym masy narządów i ocena histopatologiczna tkanek narządów rozrodczych) u zwierząt leczonych benralizumabem sugerowały brak zaburzeń płodności. Jednak u potomstwa małp, którym podawano lek w trakcie ciąży, zaobserwowano zmniejszenie liczby eozynofili.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Nie wstrząsać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór o objętości 1 ml w ampułko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku, wykonanej ze szkła typu I z zamontowaną igłą w rozmiarze 29G 0,5 cala ze stali nierdzewnej, ze sztywną osłoną na igłę i ogranicznikiem tłoka pokrytym warstwą Fluorotec w urządzeniu zabezpieczającym.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę przeznaczoną do jednorazowego użycia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fasenra roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w postaci sterylnej ampułko-strzykawki do jednorazowego użycia, przeznaczonej do indywidualnego stosowania. Nie wstrząsać. Nie stosować, jeżeli produkt został zamrożony.

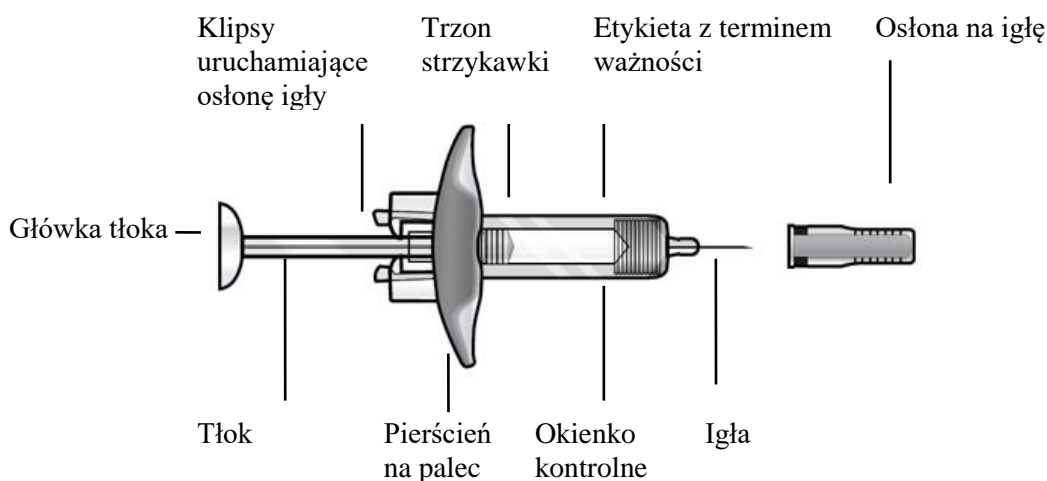
Instrukcja podawania

Przed podaniem, produkt leczniczy Fasenra należy ogrzać pozostawiając opakowanie tekturowe w temperaturze pokojowej. Zazwyczaj proces ten zajmuje 30 minut. Podać w ciągu 24 godzin lub wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

Instrukcja obsługi ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Na **Rycinie 1** poniżej przedstawiono części składowe ampułko-strzykawki niezbędne na kolejnych etapach podawania leku.

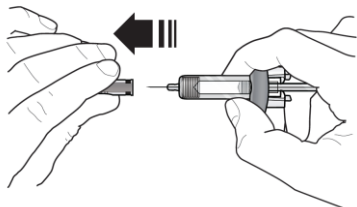
Rycina 1






Nie dotykać klipsów uruchamiających osłonę igły, aby uniknąć przedwczesnego uruchomienia osłony zabezpieczającej igłę.

1 **Chwycić trzon strzykawki**, nie tłok, aby wyjąć ampułkostrzykawkę z tacki. Sprawdzić termin ważności na strzykawce. Przed podaniem produktu leczniczego należy obejrzeć, czy produkt leczniczy Fasenra nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Produkt leczniczy Fasenra jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać cząstki przejrzyste lub białe do białawych. Nie należy stosować produktu leczniczego Fasenra, jeżeli płyn jest mętny, przebarwiony lub jeżeli zawiera duże cząstki stałe lub cząsteczki obce. Strzykawka może zawierać mały pęcherzyk powietrza; jest to sytuacja normalna. **Nie należy** pozbywać się pęcherzyka powietrza przed podaniem leku.

2



Nie usuwać osłony igły do czasu, gdy wstrzyknięcie będzie gotowe do podania. Trzymając za trzon strzykawki, usunąć osłonę igły poprzez pociągnięcie bez odchylania w żadnym kierunku. Nie trzymać ampułko-strzykawki za tłok lub główkę tłoka podczas usuwania osłony igły, ponieważ może to spowodować poruszenie tłoka. Jeżeli ampułko-strzykawka jest uszkodzona lub zanieczyszczona (np. doszło do upadku, a igła nie była chroniona osłoną igły), należy wyrzucić ampułko-strzykawkę i użyć nowej ampułko-strzykawki.

<p>3</p> 	<p>Delikatnie chwycić skórę palcami i wprowadzić igłę w zalecane miejsce wstrzyknięcia (tj. górną część ramienia, uda lub brzuch).</p>
<p>4</p> 	<p>Wstrzyknąć cały roztwór wciskając tłok do końca, do momentu, gdy główka tłoka znajdzie się całkowicie pomiędzy klipsami uruchamiającymi osłonę igły. Jest to niezbędne do uruchomienia osłony igły.</p>
<p>5</p> 	<p>Po wstrzyknięciu, naciskając główkę tłoka wyciągnąć igłę ze skóry. Zwolnić nacisk na główkę tłoka, co spowoduje uruchomienie osłony igły. Nie nakładać nasadki na ampulko-strzykawkę.</p>
<p>6 Wyrzucić zużytą strzykawkę do pojemnika na ostre odpady.</p>	

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1252/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10 stycznia 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.