SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fasenra 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Fasenra 30 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje v 1 ml 30 mg benralizumabu*.

Předplněné pero
Jedno předplněné pero obsahuje v 1 ml 30 mg benralizumabu*.

*Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná buňkami vaječníků čínských křečíků (CHO) technologií rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce
Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (Fasenra Pen)

Čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý roztok, který může obsahovat průsvitné nebo bílé až bělavé částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Astma

Přípravek Fasenra je indikován jako přídavná udržovací léčba dospělých pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, kteří nejsou adekvátně kontrolováni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících β-agonistů (viz bod 5.1).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Přípravek Fasenra je indikován jako přídatná léčba u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Fasenra má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je benralizumab indikován (viz bod 4.1).

Po řádném zaškolení v subkutánní injekční technice a poučení o příznacích a symptomech hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4), si mohou pacienti, kteří nemají anafylaktickou reakci v anamnéze, sami podávat přípravek Fasenra, nebo jim ho mohou podávat jejich ošetřovatelé, pokud to jejich ošetřující lékař uzná za vhodné a v případě potřeby s nezbytným lékařským dohledem.

Podávání přípravku pacientem je možné zvažovat pouze u pacientů, kteří již mají zkušenosti s léčbou přípravkem Fasenra.

Dávkování
Přípravek Fasenra je určen k dlouhodobé léčbě. Pokračování v léčbě má být posuzováno alespoň jednou ročně na základě závažnosti onemocnění, úrovně kontroly onemocnění a počtu eozinofilů v krvi.

Astma
Doporučená dávka benralizumabu je 30 mg jako subkutánní injekce jednou za 4 týdny pro první 3 dávky a dále každá další dávka jednou za 8 týdnů.

EGPA
Doporučená dávka benralizumabu je 30 mg subkutánní injekcí každé 4 týdny.

U pacientů, u kterých se rozvinou život ohrožující projevy onemocnění EGPA, má být zhodnocena potřeba pokračování v léčbě, protože přípravek Fasenra nebyl u této populace studován.

Vynechaná dávka
Jestliže dojde k vynechání injekce v plánovaném termínu, má být podána co nejdříve v předepsaném režimu; dvojnásobná dávka nesmí být podána.

Starší pacienti
U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Fasenra u dětí a dospívajících s astmatem ve věku od 6 do 17 let nebyla dosud stanovena.

Omezené údaje u dětí ve věku od 6 do 11 let a u dospívajících ve věku od 12 do 17 let jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku Fasenra u dětí mladších 6 let s astmatem nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Fasenra u dětí a dospívajících mladších 18 let s onemocněním EGPA nebyla stanovena.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je podáván jako subkutánní injekce.

Přípravek má být podáván jako injekce do stehna nebo do břicha. Jestliže podává injekci lékař nebo ošetřovatel, může být injekce podána do horní části paže.
Injekce se nesmí podávat do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, erytematózní nebo ztvrdlá.

Detailní návod k podávání přípravku předplněnou injekční stříkačkou/předplněným perem je uveden v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Exacerbace astmatu

Přípravek Fasenra se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud jejich astma není pod kontrolou nebo se po zahájení léčby zhorší.

Kortikosteroidy

Náhlé přerušení léčby kortikosteroidy po zahájení léčby přípravkem Fasenra se nedoporučuje. Je-li vhodné snížení dávky kortikosteroidů, má být postupné a prováděné pod dohledem lékaře.

Hypersenzitivní reakce

Po podání benralizumabu se vyskytly akutní systémové reakce včetně anafylaktické reakce a hypersenzitivní reakce (např. kopřivka, papulózní kopřivka, vyrážka viz bod 4.8). Tyto reakce se mohou vyskytnout během několika hodin po podání přípravku, ale v některých případech mají pozdní nástup (tj. ve dnech).

Anafylaktická reakce v anamnéze, která nesouvisela s podáním benralizumabu, může být při podání přípravku Fasenra rizikovým faktorem pro rozvoj anafylaktické reakce (viz bod 4.3). V souladu s klinickou praxí mají být pacienti po podání přípravku Fasenra odpovídající dobu sledováni.

V případě hypersenzitivní reakce je třeba trvale přerušit léčbu přípravkem Fasenra a zahájit vhodnou léčbu.

Parazitické (helmintové) infekce

Eozinofily se mohou podílet na imunologické odpovědi na některé helmintové infekce. Pacienti se známou helmintovou infekcí byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Není známo, zda benralizumab může ovlivnit reakci pacienta na helmintovu infekci.

Pacienti s již probíhající helmintovou infekcí mají být léčeni před zahájením léčby benralizumabem. Pokud jsou pacienti infikováni během léčby a nereagují na léčbu proti helmintovým infekcím, léčba benralizumabem má být přerušena, dokud se infekce nevyléčí.

Onemocnění EGPA ohrožující orgány nebo život

Přípravek Fasenra nebyl studován u pacientů s projevy onemocnění EGPA, kterým onemocnění aktivně ohrožuje orgány nebo život (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné interakční studie. V randomizované dvojitě zaslepené studii s paralelními skupinami u 103 pacientů ve věku 12 až 21 let s těžkým astmatem se zdá, že léčba benralizumabem neovlivňuje humorální protilátkovou odpověď indukovanou podáním vakcíny proti sezónnímu viru chřipky. Vliv benralizumabu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků se neočekává (viz bod 5.2).

Enzymy cytochromu P450, efluxní pumpy a mechanismy vazby na bílkoviny se neúčastní clearance benralizumabu. Nejsou k dispozici žádné důkazy o expresi IL-5Rα na hepatocytech. Deplece eozinofilů nevede k chronické systémové alteraci prozánětlivých cytokinů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje omezené množství údajů (méně než 300 případů těhotenství) při používání benralizumabu u těhotných žen.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Existuje lineární vztah mezi úrovní transportu monoklonálních protilátek, jako je benralizumab, přes placentu a pokročilostí těhotenství, a proto je pravděpodobné, že potenciální expozice plodu je vyšší ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Jako preventivní opatření, je vhodné se vyvarovat používání přípravku Fasenra v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Fasenra těhotným ženám je třeba zvážit pouze tehdy, pokud je očekávaný přínos pro matku větší než jakékoli riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se benralizumab nebo jeho metabolity vylučují do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit.

Vždy je nutné rozhodnout, zda je třeba přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Fasenra s přihlédnutím k prospěchu pro kojené dítě a s přihlédnutím k prospěchu léčby pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí vlivy léčby benralizumabem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fasenra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil benralizumabu u astmatu a onemocnění EGPA jsou podobné.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby astmatu jsou bolest hlavy (8 %) a faryngitida (3 %). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u EGPA je bolest hlavy (17 %). U benralizumabu byly hlášeny případy anafylaktické reakce různé závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií u onemocnění astmatu a EGPA a po uvedení přípravku na trh byly s benralizumabem hlášeny následující nežádoucí účinky.
Frekvence nežádoucích účinků je definována podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 10 000 až < 1/1000) a velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů dle klasifikace MedDRA	**Nežádoucí účinek**	**Frekvence**
Infekce a infestace	Faryngitida*[a]	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce**[b] Anafylaktická reakce	Časté Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy[c]	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie Reakce v místě vpichu***[d]	Časté

[a] *Faryngitida byla definována následujícími souhrnnými preferovanými termíny: „faryngitida“, „bakteriální faryngitida“, „virová faryngitida“, „streptokoková faryngitida“.
[b] **Hypersenzitivní reakce jsou definovány následujícími souhrnnými preferovanými termíny: „kopřivka“, „papulózní kopřivka“ a „vyrážka“. Příklady souvisejících hlášených projevů a popis doby do nástupu reakce viz bod 4.4.
[c] Velmi časté ve studii s onemocněním EGPA.
[d] *** Viz. „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě vpichu
V placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s atmatem se reakce v místě vpichu (např. bolest, erytém, pruritus, papula) vyskytovaly u pacientů léčených doporučenou dávkou benralizumabu s frekvencí 2,2 % ve srovnání s 1,9 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Případy byly přechodného charakteru.

Dlouhodobá bezpečnost

V 56týdenní extenzi klinické studie (Studie 4) u pacientů s astmatem z klinických studií 1, 2 a 3 bylo 842 pacientů léčeno přípravkem Fasenra v doporučené dávce a pacienti setrvali ve studii. Celkový profil nežádoucích účinků byl podobný profilu ve výše uvedených studiích na léčbu astmatu.
Dodatečně bylo v otevřené extenzi studie bezpečnosti (Studie 5) u pacientů s astmatem z předchozích studií 226 pacientů léčeno přípravkem Fasenra v doporučené dávce po dobu až 43 měsíců.
V kombinaci s léčebným obdobím v předchozích studiích to odpovídá mediánu sledování 3,4 roku

(rozmezí 8,5 měsíce - 5,3 roku). Bezpečnostní profil během tohoto sledovacího období odpovídal známému bezpečnostnímu profilu přípravku Fasenra.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Do studií fáze 3 bylo zařazeno 108 dospívajících pacientů s astmatem ve věku 12 až 17 let (studie 1: n=53, studie 2: n=55). Z nichž 46 dostávalo placebo, 40 dostávalo benralizumab jednou za 4 týdny první 3 dávky, následně každých 8 týdnů a 22 pacientů dostávalo benralizumab každé 4 týdny. Dospívající pacienti ve věku 12 až 17 let (n=86) ze studií 1 a 2 pokračovali v léčbě benralizumabem ve studii 4 po dobu až 108 týdnů.
U adolescentů byly pozorovány podobné frekvence výskytu, druh a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých.

V otevřené, nekontrolované farmakokinetické a farmakodynamické studii trvající 48 týdnů u omezeného počtu pediatrických pacientů (n=28) s těžkým nekontrolovaným astmatem byl bezpečnostní profil u pacientů ve věku 6 až 11 let podobný jako u dospělé a dospívající populace (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly pacientům s eozinofilním astmatem podávány subkutánně dávky až do 200 mg bez prokázané toxicity související s dávkou.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování benralizumabem. Pokud dojde k předávkování, má být pacient dle potřeby léčen a monitorován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX10

Mechanismus účinku
Benralizumab je anti-eozinofilní, humanizovaná, afukosylovaná, monoklonální protilátka (IgG1, kapa). Specificky se váže na alfa podjednotku receptoru pro lidský interleukin-5 (IL-5Rα). Receptor IL-5 je specificky exprimován na povrchu eozinofilů a bazofilů. Absence fukózy na Fc fragmentu benralizumabu vede k vysoké afinitě k receptorům FcγRIII na imunitních efektorových buňkách, jako jsou přirozené zabijácké buňky (NK). To vede k apoptóze eozinofilů a bazofilů přes zvýšenou protilátkově závislou buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu (ADCC), která snižuje eozinofilní zánět.

Farmakodynamické účinky

Účinek na eozinofily v krvi
U pacientů s astmatem vede léčba benralizumabem k téměř úplné depleci eozinofilů v krvi během 24 hodin po první dávce a je udržována po celou dobu léčby. Deplece eozinofilů v krvi je doprovázena

snížením sérových eosinofilních granulárních proteinů neurotoxinu odvozeného od eozinofilů (EDN), eozinofilního kationického proteinu (ECP) a snížení bazofilů v krvi.

U pacientů s onemocněním EGPA byla deplece krevních eozinofilů v souladu s účinkem pozorovaným ve studiích s astmatem. Deplece krevních eozinofilů byla pozorována v prvním sledovaném časovém bodu 1. týden léčby a přetrvávala po dobu 52 týdnů léčby.

Účinek na eozinofily ve sliznici dýchacích cest
Účinky benralizumabu na eozinofily ve sliznici dýchacích cest u pacientů s astmatem se zvýšeným počtem eozinofilů ve sputu (nejméně 2,5 %) byly hodnoceny ve 12týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii fáze 1 s benralizumabem 100 nebo 200 mg podávaném subkutánně. V této studii došlo ke střednímu poklesu eozinofilů ve sliznici dýchacích cest o 96 % ve srovnání s výchozí hodnotou ve skupině léčené benralizumabem, resp. 47% poklesu ve skupině, které bylo podáváno placebo (p = 0,039).

Klinická účinnost

Astma
Účinnost benralizumabu byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích v paralelních skupinách v trvání 28 až 56 týdnů u pacientů ve věku 12 až 75 let.

V těchto studiích byl podáván benralizumab v dávce 30 mg jednou za 4 týdny pro první 3 dávky a dále jednou za 4 nebo 8 týdnů jako přídavná léčba k základní léčbě a byl hodnocen ve srovnání s placebem.

Do dvou klinických studií exacerbace SIROCCO (Studie 1) a CALIMA (Studie 2) bylo zařazeno celkem 2510 pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, 64 % žen, průměrný věk 49 let. Pacienti měli v anamnéze 2 nebo více exacerbací astmatu vyžadujících perorální nebo systémovou léčbu kortikosteroidy (průměrně 3 exacerbace) v posledních 12 měsících, dotazník Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) skóre při screeningu 1,5 nebo vyšší a sníženou výchozí hodnotu plicních funkcí (průměrný predikovaný usilovný výdechový objem za 1 sekundu [FEV_1] 57,5 %) před bronchodilatací i přes pravidelnou léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (ICS) (Studie 1) nebo středními nebo vysokými dávkami ICS (Studie 2) a dlouhodobě působícími β-agonisty (LABA); alespoň jeden kontrolující léčivý přípravek byl přidán u 51 %, resp. 41 % těchto pacientů.

V rámci studie ZONDA (studie 3) s perorálními kortikosteroidy (OCS) bylo zařazeno celkem 220 pacientů s astmatem (61 % žen, průměrný věk 51 let), kteří byli léčeni denně OCS (8 až 40 mg denně; medián 10 mg) kromě pravidelného používání vysokých dávek ICS a LABA s nejméně jedním kontrolujícím léčivým přípravkem k udržení kontroly astmatu v 53 % případů. Studie zahrnovala období 8 týdnů, během nichž byl OCS titrován na minimální účinnou dávku, aniž došlo ke ztrátě kontroly astmatu. Pacienti měli v posledních 12 měsících počet eozinofilů v krvi ≥ 150 buněk/µl a v anamnéze alespoň jednu exacerbaci.

Zatímco ve studiích 1, 2 a 3 byly studovány 2 dávkové režimy, je doporučený režim podávání benralizumabu jednou za 4 týdny pro první 3 dávky a dále jednou za 8 týdnů (viz bod 4.2), protože nebyl pozorován žádný další přínos při častějším podávání přípravku. Níže uvedené výsledky jsou pro doporučený dávkový režim.

Studie exacerbací
Primárním cílovým ukazatelem byla roční míra klinicky významných exacerbací astmatu u pacientů s počátečním počtem eozinofilů v krvi ≥300 buněk/µl, kteří užívali vysokou dávku ICS a LABA. Klinicky významná exacerbace astmatu byla definována jako zhoršení astmatu vyžadující užití perorálních/systémových kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů a/nebo návštěvu pohotovosti a nutnost užití perorálních/systémových kortikosteroidů a/nebo hospitalizaci. U pacientů užívajících OCS je nutno provést dočasné zvýšení stabilních perorálních/systémových kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů nebo jednorázové injekční podání depotní dávky kortikosteroidů.

V obou studiích zaznamenali pacienti používající benralizumab významné snížení roční míry exacerbací ve srovnání s placebem u pacientů s hladinou eozinofilů v krvi ≥ 300 buněk/µl. Navíc změna FEV_1 ve srovnání s výchozí hodnotou vykazovala přínos již ve 4. týdnu a byla udržována až do konce léčby (**tabulka 2**).

Snížení četnosti exacerbací bylo pozorováno bez ohledu na počáteční počet eozinofilů; avšak vyšší počáteční počet eozinofilů byl identifikován jako potenciální prediktor lepší odpovědi na léčbu, zejména pro hodnotu FEV_1.

Tabulka 2. Výsledky roční míry exacerbací a plicních funkcí na konci léčby ve studii 1 a 2 podle počtu eosinofilů.

	Studie 1		**Studie 2**	
	Benralizumab	**Placebo**	**Benralizumab**	**Placebo**
Počet eozinofilů v krvi ≥ 300 buňky/µl[a]	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Klinicky významné exacerbace				
Výskyt	0,74	1,52	0,73	1,01
Rozdíl	-0,78		-0,29	
Poměr výskytu (95% CI)	0,49 (0,7; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
Hodnota p	< 0,001		0,019	
FEV_1 před bronchodilatací (l)				
Průměrná výchozí hodnota	1,660	1,654	1,758	1,815
Zlepšení od výchozí hodnoty	0,398	0,239	0,330	0,215
Rozdíl (95% CI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
Hodnota p	0,001		0,010	
Počet eozinofilů v krvi < 300 buněk/µl[b]	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Klinicky významné exacerbace				
Výskyt	1,11	1,34	0,83	1,38
Rozdíl	-0,23		-0,55	
Poměr výskytu (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV_1 před bronchodilatací (l)				
Průměrná změna	0,248	0,145	0,140	0,156
Rozdíl (95% CI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

a. Intent to treat populace (pacienti na vysoké dávce ICS a eozinofily v krvi ≥ 300 buněk/µl).
b. Nepoužitelné k detekci léčebných rozdílů u pacientů s eozinofily v krvi < 300 buněk/µl.

V kombinaci studií 1 a 2 bylo numericky vyšší snížení výskytu exacerbací a větší zlepšení FEV_1 se zvyšující se výchozí hodnotou eozinofilů v krvi.

Výskyt exacerbací vyžadujících hospitalizaci a/nebo návštěvu pohotovosti byl ve studii 1 u pacientů používajících benralizumab, resp. placebo, 0,09, resp. 0,25 (poměr výskytu 0,37; 95% CI: 0,20; 0,67; p = <0,001) a ve studii 2 byl výskyt exacerbací 0,12, resp. 0,10 (poměr výskytu 1,23; 95% CI: 0,64;

2,35; p = 0,538). Ve studii 2 bylo v léčebném rameni s placebem příliš málo příhod, aby bylo možno učinit závěry o exacerbacích vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti.

V obou studiích 1 a 2 zaznamenali pacienti používající benralizumab statisticky významné snížení astmatických symptomů (celkové skóre astmatu) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Podobné zlepšení ve prospěch benralizumab bylo zjištěno v dotazníku ACQ 6 a dotazníku „Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older“ (AQLQ (S) +12) (**Tabulka 3**).

Tabulka 3 Rozdíl mezi léčbami v průměrné změně od výchozí hodnoty v celkovém skóre astmatických symptomů, ACQ 6 a AQLQ(s)+12 na konci léčby - pacienti na vysoké dávce ICS a eozinofily v krvi ≥ 300 buněk/µl

	Studie 1		**Studie 2**	
	Benralizumab (n^a = 267)	**Placebo** (n^a = 267)	**Benralizumab** (n^a = 239)	**Placebo** (n^a = 248)
Celkové skóre astmatických symptomů[b]				
Průměrná výchozí hodnota	2,68	2,74	2,76	2,71
Zlepšení ve srovnání s výchozí hodnotou	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Rozdíl (95% CI)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
Hodnota p	0,012		0,019	
ACQ-6				
Průměrná výchozí hodnota	2,81	2,90	2,80	2,75
Zlepšení ve srovnání s výchozí hodnotou	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Rozdíl (95% CI)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Průměrná výchozí hodnota	3,93	3,87	3,87	3,93
Zlepšení ve srovnání s výchozí hodnotou	1,56	1,26	1,56	1,31
Rozdíl (95% CI)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

[a] Počet pacientů (n) se mírně liší vzhledem k počtu pacientů, pro které byly k dispozici údaje pro všechny proměnné. Výsledky jsou uvedeny pro naposledy dostupné údaje pro každou proměnnou.

[b] Škála astmatických symptomů: celkové skóre od 0 (nejméně) do 6 (nejvíce); denní a noční skóre astmatických symptomů od 0 (nejméně) do 3 (nejvíce). Jednotlivá denní, resp. noční skóre byla podobná.

Analýzy v podskupinách podle anamnézy předchozích exacerbací

Analýzy v podskupinách studií 1 a 2 identifikovaly pacienty s anamnézou vyššího počtu exacerbací jako potenciálního predikčního faktoru pro lepší odpověď na léčbu. Pokud je tento faktor uvažován samostatně nebo v kombinaci s výchozí hodnotou počtu eozinofilů v krvi, mohou tyto faktory identifikovat pacienty, kteří mohou dosáhnout lepší odpovědi na léčbu benralizumabem (**tabulka 4**).

Tabulka 4. Výskyt exacerbací a plicní funkce (FEV_1) na konci léčby podle počtu exacerbací v předchozím roce - pacienti na vysoké dávce ICS a s počtem eozinofilů v krvi ≥ 300 buněk/µl

	Studie 1		**Studie 2**	
	Benralizumab (N = 267)	Placebo (N = 267)	Benralizumab (N = 239)	Placebo (N = 248)
Výchozí hodnota 2 exacerbace				
n	164	149	144	151
Výskyt exacerbací	0,57	1,04	0,63	0,62
Rozdíl	-0,47		0,01	
Poměr výskytu (95% CI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Průměrná změna FEV_1 před bronchodilatací	0,343	0,230	0,266	0,236
Rozdíl (95% CI)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
Výchozí hodnota 3 nebo více exacerbací				
n	103	118	95	97
Výskyt exacerbace	0,95	2,23	0,82	1,65
Rozdíl	-1,28		-0,84	
Poměr výskytu (95% CI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Průměrná změna FEV_1 před bronchodilatací	0,486	0,251	0,440	0,174
Rozdíl (95% CI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Studie na snížení dávky perorálních kortikosteroidů

ZONDA (Studie 3), placebem kontrolovaná studie a PONENTE (Studie 6), jednoramenná otevřená studie, hodnotily účinek přípravku benralizumab na snížení používání udržovací dávky OCS.

Ve Studii 3 bylo primárním cílovým parametrem procentuální snížení konečné dávky OCS ve srovnání s výchozí hodnotou v týdnech 24 až 28 při zachování kontroly astmatu. **Tabulka 5** shrnuje výsledky studie 3.

Tabulka 5. Vliv benralizumabu na snížení dávky OCS, studie 3

	Benralizumab **(N = 73)**	**Placebo (N = 75)**
Wilcoxon rank sum test (primární metoda analýzy)		
Medián % snížení denní dávky OCS ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Hodnota p pro Wilcoxon rank sum test	< 0,001	
Proportional odds model (analýza citlivosti)		
Procentuální snížení OCS ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu		
≥ 90% snížení	27 (37 %)	9 (12 %)
≥ 75% snížení	37 (51 %)	15 (20 %)
≥ 50% snížení	48 (66 %)	28 (37 %)
> 0 % snížení	58 (79 %)	40 (53 %)

	Benralizumab **(N = 73)**	**Placebo (N = 75)**
Beze změny nebo bez snížení OCS	15 (21 %)	35 (47 %)
Odds ratio (95% CI)	4,12 (2,22; 7,63)	
Snížení denní dávky OCS na 0 mg/den*	22 (52 %)	8 (19 %)
Odds ratio (95% CI)	4,19 (1,58; 11,12)	
Snížení denní dávky OCS na ≤ 5 mg/den	43 (59 %)	25 (33 %)
Odds ratio (95% CI)	2,74 (1,41; 5,31)	
Výskyt exacerbací	0,54	1,83
Poměr výskytu (95% CI)	0,30 (0,17, 0,53)	
Výskyt exacerbací vyžadujících hospitalizaci/návštěvu pohotovosti	0,02	0,32
Poměr výskytu (95% CI)	0,07 (0,01; 0,63)	

* Pouze pacienti s optimalizovanou výchozí dávkou OCS 12,5 mg nebo nižší byli schopni dosáhnout 100% snížení dávky OCS během studie.

Plicní funkce, skóre astmatických symptomů, ACQ 6 a AQLQ(S)+12 byly také hodnoceny ve studii 3 a vykazovaly podobné výsledky jako ve studiích 1 a 2.

Do Studie 6 bylo zařazeno 598 dospělých pacientů s těžkým astmatem (počet eozinofilů v krvi ≥ 150 buněk/µl na začátku studie nebo ≥ 300 buněk/µl za posledních 12 měsíců, pokud byl vstupní počet < 150 buněk/µl), kteří dlouhodobě užívali perorální kortikosteroidy. Primárními cílovými ukazateli byl podíl pacientů, kteří eliminovali užívání OCS při zachování kontroly astmatu a podíl pacientů, kteří dosáhli konečné dávky OCS nižší nebo rovné 5 mg při zachování kontroly astmatu a při zohlednění funkce nadledvin. Podíl pacientů, kteří eliminovali udržovací dávku OCS, byl 62,9 %. Podíl pacientů, kteří dosáhli dávky OCS nižší nebo rovné 5 mg (při zachování kontroly astmatu a bez omezení funkce nadledvin), byl 81,9 %. Na začátku studie byly účinky na snížení užívání OCS podobné bez ohledu na počet eozinofilů v krvi (včetně pacientů s počtem eozinofilů v krvi < 150 buněk/µl) a udržely se po dobu dalších 24 až 32 týdnů. Roční míra exacerbací ve Studii 6 byla srovnatelná s mírou zaznamenanou v předchozích studiích.

Dlouhodobá extenze studií

V 56týdenní extenzi studie BORA (Studie 4) fáze 3, byla hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost benralizumabu. Do studie bylo zařazeno 2123 pacientů, 2037 dospělých a 86 dospívajících pacientů (ve věku od 12 let) ze studií 1, 2 a 3. Studie 4 hodnotila dlouhodobý účinek benralizumabu na roční míru exacerbací, plicní funkce, ACQ-6, AQLQ(S)+12 a udržení redukce OCS ve 2 dávkových režimech studovaných v předcházejících studiích.

V placebem kontrolovaných předcházejících studiích 1 a 2 v doporučeném dávkovém režimu byla v průběhu druhého roku udržována snížená roční míra exacerbací (u pacientů s výchozím počtem eozinofilů v krvi > 300 buněk/µl, kteří užívali vysoké dávky ICS) (**tabulka 6**). U pacientů, kteří používali benralizumab v předcházejících studiích 1 a 2, bylo 73 % pacientů v extenzi studie 4 bez exacerbací.

Tabulka 6. Exacerbace během prodlouženého období léčby[a]

	Placebo[b] (N=338)	Benralizumab(N=318)		
	Studie 1 & 2	**Studie 1 & 2**	**Studie 4**	**Studie 1, 2 & 4[c]**

Míra výskytu	1,23	0,65	0,48	0,56

[a.] Pacienti, kteří vstoupili do studie 4 z předcházejících studií 1 a 2 s výchozí hodnotou eozinofilů v krvi ≥ 300 buněk/µl a kteří užívali vysoké dávky ICS.
[b.] Pacienti, kteří používali placebo ve studiích 1 a 2 jsou zahrnuti až do konce předcházející studie (týden 48 ve studii 1, týden 56 ve studii 2).
[c.] Celková délka léčby: 104 – 112 týdnů.

Během studie 4 bylo u plicních funkcí pozorováno podobné zachování účinnosti, ACQ-6 a AQLQ(S)+12 (tabulka 7).

Tabulka 7. Změna plicních funkcí od výchozí hodnoty, ACQ-6 a AQLQ (S)+12[a]

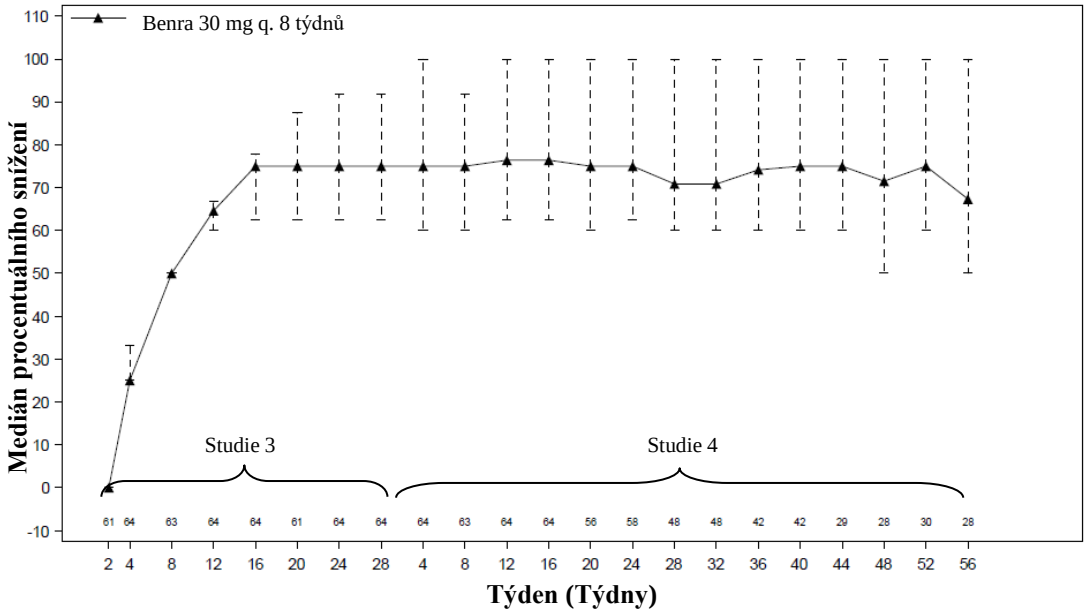
	Studie 1&2 Výchozí hodnota[b]	**Studie 1&2 EOT[c]**	**Studie 4 EOT[d]**
FEV_1 (l) před bronchodilatací			
n	318	305	290
Průměrná výchozí hodnota (SD)	1,741 (0,621)	--	--
Změna od výchozí hodnoty (SD) [e]	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Průměrná výchozí hodnota (SD)	2,74 (0,90)	--	--
Změna od výchozí hodnoty (SD) [e]	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Průměrná výchozí hodnota (SD)	3,90 (0,99)	--	--
Změna od výchozí hodnoty (SD) [e]	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n = počet pacientů s údaji dostupnými v čase. SD = standardní směrodatná odchylka
[a.] Výchozí hodnota počtu eozinofilů v krvi ≥ 300 buněk/µl a užívání vysokých dávek ICS: benralizumab podáván v doporučeném dávkovém režimu.
[b.] Integrovaná analýza výchozích hodnot studií 1 a 2 zahrnuje dospělé a dospívající pacienty.
[c.] Integrovaná analýza na konci studie (EOT) studie 1 (týden 48) a studie 2 (týden 56).
[d.] EOT pro studii 4 byl týden 48 (poslední časový bod pro údaje u dospělých a dospívajících pacientů).
[e.] Výchozí hodnota je údaj před léčbou benralizumabem ve studii 1 a 2.

Účinnost ve studii 4 byla hodnocena též u pacientů s výchozí hodnotou počtů eozinofilů v krvi < 300 buněk/µl a byla konzistentní s účinností ve studiích 1 a 2.

V extenzi studie bylo u pacientů zařazených ze studie 3 pozorováno udržení snížené denní dávky OCS (obrázek 1).

Obrázek 1. Medián procentuálního snížení denního příjmu OCS v čase (studie 3 a 4)[a]



[a.] Pacienti z předcházející studie 3, kteří pokračovali v léčbě benralizumabem ve studii 4. Pacientům bylo povoleno vstoupit do druhé extenze studie po minimálně 8 týdnech ve studii 4, aniž by ukončili 56 týdenní extenzi.

Ve studii 5, druhé dlouhodobě rozšířené studii bezpečnosti (viz bod 4.8), byla roční míra exacerbací (0,47) u pacientů užívajících schválený dávkový režim srovnatelná s mírou exacerbací hlášených v předchozích studiích 1, 2 (0,65) a 4 (0,48).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)
Účinnost benralizumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované klinické studii non-inferiority trvající 52 týdnů u pacientů s onemocněním EGPA ve věku 18 let a starších. Celkem 140 pacientů bylo randomizováno k podávání 30 mg benralizumabu nebo 300 mg mepolizumabu podávaných subkutánně každé 4 týdny. Zařazení pacienti měli v anamnéze relabující nebo refrakterní onemocnění a byli na stabilní léčbě OCS (OCS; ≥7,5 až ≤50 mg/den prednisolonu/prednisonu), se stabilní imunosupresivní léčbou nebo bez stabilní imunosupresivní léčby (kromě cyklofosfamidu). Medián výchozí hodnoty denní dávky OCS byl 10 mg a 36 % pacientů dostávalo imunosupresivní léčbu. Dávka OCS byla snižována podle uvážení zkoušejícího. Pacienti s onemocněním EGPA, kterým onemocnění aktivně ohrožuje orgány nebo život byli ze studie vyloučeni.

Remise
Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů v remisi, definovaný jako Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 (žádná aktivní vaskulitida) plus dávka prednisolonu/prednisonu ≤ 4 mg/den, jak v týdnu 36, tak v týdnu 48. Tabulka 8 uvádí, že benralizumab prokázal non-inferioritu ve srovnání s mepolizumabem pro primární cílový parametr. Výsledky pro časově rozlišené trvání remise a složky remise jsou také uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Remise a složky remise u EGPA

	Remise (OCS≤4 mg/den + BVAS=0)		**OCS≤4 mg/den**		**BVAS=0**	
	Benra[a] N=70	**Mepo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**
Pacienti v remisi ve 36. a 48. týdnu						
Pacienti, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)

Rozdíly v míře remise (%)[c] (95% CI) (hodnota p)	1,21 (-14,12; 16,53) (0,88)[d]		2,64 (-12,67; 17,95) (0,74)[d e]		-1,17 (-13,27; 10,94) (0,85)[d e]	
Nahromaděná délka remise za 52 týdnů, n (%)						
0 týdnů[f]	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
>0 to <12 týdnů	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 to <24 týdnů	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 to <36 týdnů	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 týdnů	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=počet pacientů v analýze.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg podávaný každé 4 týdny.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg podávaný každé 4 týdny.

c. Procenta upravená podle modelu.

d. Používá se pro testování superiority.

e. Není formálně testováno v předem specifikovaném testovacím postupu pro vícenásobnost.

f. V žádném bodě nedosáhl remise.

Podíl pacientů, kteří dosáhli remise během prvních 24 týdnů léčby a zůstali v remisi do 52. týdne, byl 42 % pro benralizumab a 37 % pro mepolizumab (rozdíl v míře respondérů byl 5,54 %, 95% CI: -9,30; 20,37, nominální hodnota p 0,46).

Při použití alternativní definice remise BVAS=0 plus prednisolon/prednison ≤7,5 mg/den byla pro tyto cílové parametry pozorována konzistentní účinnost mezi skupinami.

Pacienti dosáhli primárního cílového parametru remise napříč předem specifikovanými demografickými podskupinami a podskupinami podle výchozích hodnot.

Relaps

Poměr rizik pro čas do prvního relapsu (vaskulitida, astma nebo sino-nazální onemocnění) byl 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82, nominální hodnota p 0,95). Relaps byl pozorován u 30 % pacientů užívajících benralizumab a u 30 % pacientů užívajících mepolizumab. Anualizovaná míra relapsu byla 0,50 u pacientů užívajících benralizumab oproti 0,49 u pacientů užívajících mepolizumab (poměr četnosti 1,03; 95% CI: 0,56; 1,90; nominální hodnota p 0,93). Typy relapsů byly konzistentní u pacientů užívajících benralizumab nebo mepolizumab.

Perorální kortikosteroidy

Průměrná denní dávka OCS během 48. až 52. týdne je uvedena v tabulce 9. 100% snížení dávky OCS bylo pozorováno u 41 % pacientů užívajících benralizumab ve srovnání s 26 % pacientů užívajících mepolizumab (rozdíl 15,69 %, 95% CI: 0,67; 30,71, nominální hodnota p 0,04).

Tabulka 9. Průměrná denní dávka perorálních kortikosteroidů během 48. až 52. týdne u onemocnění EGPA

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

N=počet pacientů v analýze.

a. Benralizumab 30 mg podávaný každé 4 týdny.

b Mepolizumab 300 mg podávaný každé 4 týdny.

Dotazník kontroly astmatu-6 (ACQ-6)
Průměrná změna ACQ-6 od výchozí hodnoty byla -0,57 pro benralizumab oproti -0,61 pro mepolizumab (rozdíl 0,05; 95% CI: -0,18; 0,27, nominální hodnota p 0,67).

Imunogenicita

V placebem kontrolovaných studiích exacerbací fáze 3 se celkově protilátková odpověď na podání benralizumabu (ADA) vyvinula u 107 pacientů s astmatem z 809 (13 %) léčených v doporučeném dávkovém režimu po dobu 48 až 56 týdnů. Většina protilátek byla neutralizujících a přetrvávala. Protilátky proti benralizumabu měly spojitost se zvýšenou clearance benralizumabu a zvýšenými hladinami eozinofilů v krvi u pacientů s vysokými titry ADA ve srovnání s pacienty negativními na přítomnost protilátek; ve vzácných případech se hladiny eozinofilů v krvi vrátily k hodnotám před léčbou. Na základě následného sledování pacienta nebyla pozorována žádná spojitost mezi ADA a účinností nebo bezpečností.

Po druhém roce léčby těchto pacientů s astmatem z placebem kontrolovaných studiích fáze 3, dalších 18 pacientů z 510 (4 %) nově reagovalo emergentní tvorbou protilátek na léčbu. Všeobecně u pacientů, kteří reagovali pozitivně tvorbou ADA v předchozích studiích, zůstala hodnota titru protilátek stabilní nebo klesala ve druhém roce léčby. Nebyla pozorována spojitost mezi tvorbou ADA a účinností nebo bezpečností.

U pacientů s onemocněním EGPA se odpověď ADA související s léčbou vyvinula u 6 z 67 (9 %) pacientů léčených benralizumabem během fáze 3 aktivně kontrolovaného 52týdenního léčebného období. U jednoho pacienta z ADA pozitivních pacientů byla detekována aktivita neutralizačních protilátek.

Pediatrická populace

Astma

Celkem bylo ve studiích fáze 3 zahrnuto 108 adolescentů s astmatem ve věku 12 až 17 let (studie 1: n = 53, studie 2: n = 55). Z tohoto počtu bylo 46 pacientů léčených placebem, 40 pacientů užívalo benralizumab jednou za 4 týdny pro první 3 dávky a dále jednou za 8 týdnů a 22 pacientů užívalo benralizumab jednou za 4 týdny. V těchto studiích byla míra exacerbací astmatu u adolescentů léčených benralizumabem podávaném v doporučeném dávkovém režimu 0,70 (n = 40, 95% CI: 0,42; 1,18) ve srovnání s 0,41 pro placebo (n = 46, 95% CI: 0,23; 0,73) [poměr výskytu 1,70; 95% CI: 0,78; 3,69].

Dospívající pacienti ve věku 12 až 17 let (n = 86) ze studií 1 a 2 pokračovali v léčbě benralizumabem v rámci studie 4 po dobu až 108 týdnů. Účinnost a bezpečnost byly konzistentní s účinností a bezpečností z předcházejících studií.

V otevřené, nekontrolované farmakokinetické a farmakodynamické studii trvající 48 týdnů u omezeného počtu pacientů ve věku 6 až 11 let (n=28) s těžkým nekontrolovaným astmatem byl rozsah deplece eozinofilů v krvi podobný jako u dospělých a dospívajících pacientů.

Nelze vyvodit žádný závěr o účinnosti na astma u pediatrické populace (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s benralizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s astmatem (informace pro použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s benralizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s onemocněním EGPA (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti benralizumabu vycházejí z populačních farmakokinetických analýz ze studií astmatu. Farmakokinetika benralizumabu je po subkutánním podání pacientům s astmatem závislá na podané dávce v dávkovém rozmezí od 2 do 200 mg.

Absorpce

Po subkutánním podání pacientům s astmatem byl poločas absorpce 3,5 dne. Na základě populační farmakokinetické analýzy je odhadovaná absolutní biologická dostupnost přibližně 59 % a nebyl zjištěn klinicky významný rozdíl v relativní biologické dostupnosti po podání do oblasti břicha, stehna nebo horní části paže.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy je centrální, resp. periferní distribuční objem benralizumabu 3,1 l, resp. 2,5 l, vztaženo na 70 kg jedince.

Biotransformace

Benralizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která je odbourávána proteolytickými enzymy, které se nacházejí v celém těle a nejsou vázány pouze na jaterní tkáň.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy vykazuje benralizumab lineární farmakokinetiku a neexistují údaje o clearance zprostředkované cílovými receptory. Odhadovaná systémová clearance (Cl) benralizumabu je 0,29 l/den. U pacientů s EGPA byla modelem odhadnutá systémová clearance 0,22 l/d. Po subkutánním podání je eliminační poločas přibližně 15,5 dne.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)
Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk vliv na clearance benralizumabu. U pacientů starších než 75 let však nejsou k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace
Na základě populační farmakokinetické analýzy a údajů z klinických studií je farmakokinetika benralizumabu u dětí a adolescentů ve věku od 6 do 17 let s astmatem podobná jako u dospělých pacientů po zohlednění tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

Pohlaví, rasa
Na základě populační farmakokinetické analýzy se ukazuje, že pohlaví a rasa nemají významný vliv na clearance benralizumabu.

Porucha funkce ledvin
Formálně nebyly provedeny žádné klinické studie ke zjištění vlivu poruchy funkce ledvin na benralizumab. Na základě populační farmakokinetické analýzy je clearance benralizumabu srovnatelná u subjektů s clearance kreatininu v rozmezí od 30 do 80 ml/min a pacientů s normální funkcí ledvin. Existují pouze omezené údaje u subjektů s clearance kreatininu menší než 30 ml/min, avšak benralizumab se nevylučuje ledvinami.

Porucha funkce jater

Formálně nebyly provedeny žádné klinické studie ke zjištění vlivu poruchy funkce jater na benralizumab. Monoklonální protilátky typu IgG se primárně nevylučují jaterní cestou, a proto se neočekává, že porucha funkce jater má vliv na clearance benralizumabu. Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají základní biomarkery jaterní funkce (ALT, AST a bilirubin) klinicky relevantní vliv na clearance benralizumabu.

Interakce
Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají běžné souběžně podávané léčivé látky (montelukast, paracetamol, inhibitory protonové pumpy, makrolidy a theofylin/aminofylin) žádný vliv na clearance benralizumabu u pacientů s astmatem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že benralizumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo karcinogenity.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií bezpečnostní farmakologie nebo toxikologických studií po opakovaném podání u opic. Intravenózní a subkutánní podání opicím makaka bylo spojeno se snížením počtu eozinofilů v periferní krvi a kostní dřeni bez toxikologických nálezů.

Březost

V prenatální a postnatální vývojové studii u březích opic makaka nebyly pozorovány žádné mateřské, embryo-fetální nebo postnatální účinky související s benralizumabem.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech zaměřené na fertilitu. U samců a samic opic makaka nebyly pozorovány žádné poruchy reprodukčních funkcí související s benralizumabem. Hodnocení náhradních parametrů pro fertilitu (včetně hmotnosti orgánů a histopatologického vyšetření reprodukčních tkání) u zvířat, kterým byl podáván benralizumab, neodhalilo vliv na fertilitu. U mláďat opic, kterým byl podáván benralizumab v průběhu březosti, došlo k poklesu počtu eozinofilů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Přípravek Fasenra může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu maximálně 14 dnů. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Fasenra použit do 14 dnů nebo musí být zlikvidován. Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem. Netřepejte. Chraňte před teplem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka

Jeden ml roztoku v jednorázové předplněné injekční stříkačce vyrobené ze skla třídy I s upevněnou ½-palcovou injekční jehlou (12,7 mm) z nerezové oceli o velikosti 29G s pevným krytem jehly a zátkou pístu potaženou Fluorotec ve zdravotnickém prostředku s pasivní bezpečností.

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku.

Předplněné pero

Jeden ml roztoku ve sterilním jednorázovém předplněném peru vyrobeném ze skla třídy I s upevněnou ½-palcovou injekční jehlou (12,7 mm) z nerezové oceli o velikosti 29G, tuhým krytem jehly a zátkou pístu potaženou Fluorotec.

Balení obsahuje 1 předplněné pero.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním přípravku nechte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero dosáhnout pokojové teploty 20 °C až 25 °C tak, že krabičku ponecháte mimo chladničku po dobu přibližně 30 minut.

Před podáním vizuálně zkontrolujte přítomnost viditelných částic a změnu barvy. Přípravek Fasenra je čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat průsvitné nebo bílé až bělavé částice. Neužívejte přípravek Fasenra, pokud je kapalina kalná, má jinou barvu než bylo uvedeno výše nebo pokud obsahuje velké nebo cizorodé částice.

Další informace a pokyny pro přípravu a podání přípravku Fasenra s použitím předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera jsou uvedeny v příbalové informaci a v návodu k použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1252/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1252/002 1 předplněné pero

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018
Datum posledního prodloužení: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.10.2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu