KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FASENRA® 30 mg/ mL SC kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her kullanıma hazır enjeksiyon kalemi mL'de 30 mg benralizumab içerir.

Benralizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamsterı overi) hücrelerinde üretilen bir insan immünoglobulin monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).
Berrak ila opak arası, renksiz ila hafif sarı renkli, beyaz ila beyazımsı gözle görülebilir partiküller içerebilen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astım

FASENRA®, yüksek doz inhale kortikosteroidleri ve ek olarak bir veya daha fazla kontrol ajanı kullanan (örneğin uzun etkili β-agonistler vb.), önceki yıl içerisinde en az iki alevlenme öyküsü olan (en az 3 gün sistemik kortikosteroid tedavisi gereken) ve kandaki eozinofil sayımı ≥300 hücre/mikrolitre olan şiddetli eozinofilik astımı olan yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesan hastalarda ek idame tedavisi olarak endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA)

FASENRA, relaps ve remisyonlarla giden veya refrakter eozinofilik granülomatozis polianjitisi bulunan yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

FASENRA® tedavisi benralizumabın endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1).

Anafilaksi öyküsü olmayan hastalara veya bakıcıları, eğer doktorları bunun uygun olduğuna karar verirse, subkütan enjeksiyon tekniği konusunda uygun eğitim aldıktan ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları hakkında bilgilendirildikten sonra (bkz. Bölüm 4.4),

gerekli tıbbi takip ile FASENRA®'yı uygulayabilir. Kendi kendine uygulama sadece halihazırda FASENRA® tedavisi tecrübesi olan hastalarda düşünülmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FASENRA® uzun süreli tedaviye yöneliktir. Tedaviye devam etme kararı hastalık şiddetine, hastalık kontrol düzeyine ve kan eozinofil sayımlarına dayalı olarak en az yılda bir kez değerlendirilmelidir.

Astım

Önerilen FASENRA® dozu, ilk 3 doz için 4 haftada bir ve ondan sonra 8 haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla 30 mg'dır.

EGPA
Önerilen benralizumab dozu 4 haftada bir subkütan enjeksiyon yolu ile 30 mg'dır.

Atlanan doz
Planlanmış tarihte bir enjeksiyon kaçırılırsa, doz uygulaması belirtilmiş rejimde mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır; çift doz uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:
FASENRA®, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Uyluk ya da karına enjekte edilmelidir. Enjeksiyonu bir sağlık uzmanı veya bakıcı uyguluyorsa, üst kol da kullanılabilir. Derinin hassas, morarmış, eritemli ya da sertleşmiş alanlarına enjekte edilmemelidir.

Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (FASENRA® Kalem) uygulama konusunda kapsamlı talimatlar, "Kullanım Talimatları" başlığı altında verilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
FASENRA®'nın, 6 ila 11 yaş arası astımlı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir
Halihazırda 6 ila 11 yaş arası çocuklarla ilgili sınırlı veriler ve 12-17 yaş arası ergenlerle ilgili veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de verilmektedir

FASENRA®'nın 6 yaşından küçük astımı bulunan çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

FASENRA®'nın güvenlilik ve etkililiği 18 yaşından küçük, EGPA bulunan çocuklarda belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

FASENRA®, benralizumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım atakları

FASENRA® akut astım semptomları veya alevlenmelerinin tedavisi için kullanılmamalıdır. FASENRA akut bronkospazm veya status astmatikus tedavisi için kullanılmamalıdır.

Hastalara, tedaviye başlandıktan sonra astımları kontrol altına alınmaz ya da kötüleşirse tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Kortikosteroidler

FASENRA® tedavisinin başlatılmasından sonra kortikosteroidlerin hızlı bir şekilde bırakılması önerilmemektedir. Uygun olduğu durumlarda kortikosteroid dozlarındaki azaltma aşamalı olmalı ve bir hekimin gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Benralizumab uygulamasının ardından anaflaktik reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını (örn. ürtiker, papüler ürtiker, döküntü) içeren akut sistemik reaksiyonlar ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar uygulamadan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkabilir, ancak bazı durumlarda başlaması daha uzun sürebilir (örn. günler).

Benralizumab ile ilişkili olmayan bir anaflaksi öyküsü, FASENRA® uygulamasının ardından anaflaksi için bir risk faktörü olabilir (bkz. Bölüm 4.3). Klinik uygulamaya paralel olarak, hastalar FASENRA® uygulamasından sonra uygun bir süre takip edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu olması durumunda FASENRA® kalıcı olarak bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Parazitik (Helmint) enfeksiyonu

Eozinofiller, bazı helmint enfeksiyonlarına verilen immünolojik yanıtta görev alabilir. Helmint enfeksiyonları olduğu bilinen hastalar klinik çalışmalardan çıkarılmışlardır. Benralizumabın bir hastanın helmint enfeksiyonlarına vereceği yanıtı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Daha önceden var olan helmint enfeksiyonları bulunan hastalar, benralizumab tedavisine başlamadan önce tedavi edilmelidir. Hastalar, benralizumab tedavisi alırken enfekte hale gelirse ve anti-helmint tedavisine yanıt vermezse, enfeksiyon geçene kadar benralizumab tedavisi bırakılmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.Yaşları 12 ve 21 arasında olan ciddi astımlı 103

hastada yapılan bir randomize, çift-kör paralel- grup çalışmasında, mevsimsel influenza virüsü aşılaması ile uyarılan humoral antikor yanıtı, benralizumab tedavisinden etkileniyor gibi görünmemektedir. Benralizumabın, eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerinde bir etki yapması beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Benralizumabın klirensinde sitokrom P450 enzimleri, eflüks pompaları ve protein bağlama mekanizmaları rol almamaktadır. Hepatositler üzerinde IL-5Rα ekspresyonuna dair kanıt bulunmamaktadır. Eozinofil deplesyonu, proenflamatuar sitokinlerin kronik sistemik değişimlerine neden olmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Yukarıda referans verilen influenza aşılama çalışması dışında, herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
FASENRA®'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için doğum kontrol yöntemi kullanımı önerilmektedir.

Gebelik dönemi
FASENRA® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelisim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Benralizumab gibi monoklonal antikorlar, gebelik ilerledikçe plasentadan doğrusal bir şekilde geçmektedir dolayısıyla fetüse maruziyet gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde büyük olasılıkla daha yüksek olacaktır.

Tedbir olarak, gebelik sırasında FASENRA® kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir. Gebe kadınlara uygulama yalnızca, anne için beklenen faydanın fetüsün maruz kalacağı olası risklerden daha yüksek olması durumunda düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi
Benralizumabın veya metabolitlerinin insan veya hayvan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte benralizumab, bir humanize monoklonal antikordur (IgG1/κ-sınıfı) ve insan sütünde küçük miktarlarda immünoglobülin G (IgG) bulunur. Eğer benralizumab insan sütüne geçerse, bebekte benralizumabın gastrointestinal sistemdeki lokal maruziyetinin ve potansiyel sınırlı sistemik maruziyetin etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

Çocuk açısından emzirmenin faydası ve kadın açısından tedavinin faydası göz önüne alınarak emzirmeyi bırakma ya da FASENRA® kullanmayı bırakma/kullanmaktan kaçınma kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlarda fertilite verisi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında benralizumab tedavisinin fertilite üzerinde advers etkileri gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
FASENRA®'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamakta ya da etkisi ihmal edilebilecek kadar azdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Astım ve EGPA'da benralizumabın güvenlilik profili benzerdir.

Astım tedavisi sırasında en yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%8) ve farenjittir (%3).

EGPA'da en sık bildirilen advers reaksiyon baş ağrısıdır (%17). Benralizumab ile değişen şiddetlerde anaflaktik reaksiyon vakaları bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti
Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar benralizumab ile yürütülen astım ve EGPA klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası verilerde bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablo haline getirilmiş listesi

MedDRA Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Farenjit[a]	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları[b] Anaflaktik reaksiyon	Yaygın Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı[c]	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi Uygulama yeri reaksiyonu[d]	Yaygın

a Farenjit, aşağıdaki gruplanmış tercih edilen terimlerle tanımlanmıştır: 'Farenjit', 'Bakteriyel farenjit', 'Viral farenjit', 'Streptokok farenjiti'.
b Aşırı duyarlılık reaksiyonları aşağıdaki gruplanmış tercih edilen terimlerle tanımlanmıştır: 'Ürtiker', 'Papular ürtiker' ve 'Deri döküntüsü'. Bildirilen ilgili klinik tabloların örnekleri ve başlangıca kadar geçen süre ile ilgili bir açıklama için bkz. Bölüm 4.4.
c EGPA çalışmasında çok sık
d Bkz. "Seçilen advers reaksiyonun açıklaması"

Seçilmiş advers reaksiyon ile ilgili açıklama

Enjeksiyon yeri reaksiyonları
Plasebo kontrollü çalışmalarda enjeksiyon yeri reaksiyonlarının oranı (örn., ağrı, eritem, prurit,

papül), plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda %1,9'ken önerilen benralizumab dozu ile tedavi edilmiş hastalarda %2,2 olmuştur. Olaylar doğası gereği geçiciydi.

Uzun dönem güvenlilik
Çalışma 1, 2 ve 3'deki astımlı hastaların yer aldığı 56 haftalık bir uzatma çalışmasında (Çalışma 4), 842 hasta önerilen dozda FASENRA® ile tedavi edilmiş ve çalışmada kalmışlardır. Genel güvenlilik profili yukarıda tanımlanan astım çalışmalarına benzer olmuştur. Ek olarak, önceki çalışmalardan astımlı hastalarda yürütülen açık etiketli bir güvenlilik uzatma çalışmasında (Çalışma 5), 226 hasta 43 aya kadar önerilen dozda FASENRA® ile tedavi edildi. Önceki çalışmalardaki tedavi süresiyle birleştirildiğinde bu, medyan 3,4 yıllık takibe karşılık gelir (8,5 ay – 5,3 yıl aralığı). Bu takip dönemindeki güvenlilik profili, FASENRA®'nın bilinen güvenlilik profili ile tutarlıydı.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik hastalarla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). 12 ila 17 yaşları arasında astımı olan 108 adölesan, faz 3 denemelerine kaydedilmiştir (Çalışma 1: n=53, Çalışma 2: n=55). Bunlardan 46'sı plasebo aldı, 40'ı 4 haftada bir 3 doz, ardından 8 haftada bir benralizumab aldı ve 22'si 4 haftada bir benralizumab aldı. Çalışma 1 ve 2'deki 12 ila 17 yaşları arasındaki ergen hastalar (n=86), Çalışma 4'teki benralizumab tedavisine 108 haftaya kadar devam etti. Ergen popülasyonda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, yetişkinlerde gözlenenlere benzerdir.

Kontrolsüz şiddetli astımı olan sınırlı sayıda pediyatrik hastada (n=28) 48 haftalık açık etiketli, kontrolsüz farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmada, 6 ila 11 yaş arası hastalar için güvenlilik profili yetişkin ve ergen popülasyonuna benzerdi (bkz. bölüm 4.2)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
200 mg'a kadar olan dozlar, dozla ilişkili toksisite kanıtı olmaksızın eozinofilik astımı olan hastalara klinik çalışmalarda subkütan yoldan uygulanmıştır.

Benralizumab ile doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Eğer doz aşımı meydana gelirse, hasta gerektiği gibi uygun izlemle birlikte destekleyici şekilde tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer sistemik ilaçlar
ATC kodu: R03DX10

Etki mekanizması:
Benralizumab, bir anti-eozinofil, hümanize afukozile monoklonal antikordur (IgG1, kappa). İnsan interlökin-5 reseptörünün (IL-5Rα) alfa alt birimine spesifik olarak bağlanır. IL-5

reseptörü, özellikle eozinofillerin ve bazofillerin yüzeyinde spesifik olarak eksprese edilir. Benralizumabın Fc bölgesinde fukozun olmaması, doğal öldürücü (NK) hücreler gibi bağışıklık efektör hücreleri üzerindeki FcγRIII reseptörlerine yüksek afinite göstermesi ile sonuçlanır. Bu da, eozinofilik inflamasyonu azaltan, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ABHS) yoluyla eozinofil ve bazofillerin apoptozuna yol açar.

Enflamasyon astım patogenezinin önemli bir bileşenidir. Çok sayıda hücre tipi (örn. mast hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler) ve aracılar (örn. histamin, eikosanoidler, lökotrienler, sitokinler) enflamasyona katılırlar. Benralizumab, IL-5Rα zincirine bağlanarak, eozinofilleri ABHS (antikor bağımlı hücresel sitotoksisite) aracılığıyla azaltır; bununla birlikte, benralizumabın astımdaki etki mekanizması tam olarak ortaya konmamıştır.

Farmakodinamik etkiler:
Kan eozinofilleri üzerindeki etkisi
Astımlı hastalarda benralizumab ile tedavi, ilk dozu takiben 24 saat içinde meydana gelen ve tedavi periyodu sürdürülen hemen hemen tam bir kan eozinofili deplesyonu ile sonuçlanır. Kan eozinofillerinin deplesyonu; serum eozinofil granül proteinleri, eozinofil kökenli nörotoksin (EKN) ve eozinofil katyonik proteinde (EKP) ve kandaki bazofil düzeylerinde bir azalma ile birlikte görülür.

EGPA hastalarında kan eozinofil deplesyonu astım çalışmalarında gözlenen etki ile uyumludur. Kan eozinofil deplesyonu takip edilen ilk zaman noktası olan tedavinin 1.haftasında görülmüş ve 52-haftalık tedavi periyodu boyunca devam etmişti.

Solunum yolu mukozasında eozinofiller üzerindeki etkisi
Benralizumabın, yüksek balgam eozinofil sayımları olan (en az %2,5) astımlı hastaların solunum yolu mukozasındaki eozinofiller üzerindeki etkisi, 100 ya da 200 mg benralizumabın subkütan olarak uygulandığı 12 haftalık, faz 1, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada solunum yolu mukozası eozinofillerinde başlangıca göre medyan azalma plasebo grubundaki %47'lik düşüşe kıyasla benralizumab ile tedavi edilmiş grupta %96 olmuştur (p=0,039).

Klinik etkililik:

Astım
Benralizumab'ın etkililiği, 12 ila 75 yaşları arasındaki hastalarda 28 ila 56 hafta süreyle gerçekleştirilen 3 randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalarda FASENRA®, arka plan tedaviye ek olarak ilk 3 doz için 4 haftada bir kere ve daha sonra 4 ya da 8 haftada bir kere 30 mg dozda uygulanmış ve plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

İki alevlenme çalışması olan SIROCCO (Çalışma 1) ve CALIMA'ya (Çalışma 2) %64'ü kadın ve yaş ortalaması 49 olan ağır kontrol altına alınamayan astımlı toplam 2510 hasta kaydedilmiştir. Hastaların son 12 ayda oral veya sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren 2 ya da daha fazla astım alevlenmesi öyküsü vardır (ortalama 3), hastaların taramada Astım Kontrol Anketi-6 (ACQ-6) skoru 1,5 ya da daha yüksektir ve yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) (Çalışma 1) ile ya da orta veya yüksek doz İKS (Çalışma 2) ve uzun etkili bir β-agoniste rağmen (LABA) başlangıçta akciğer fonksiyonu düşüktür (ortalama öngörülen 1 saniye içinde pre-bronkodilatör zorlu ekspiratuar hacim [FEV_1] %57,5) ve bu hastalara sırasıyla %51 ve

%41'ine en az bir ilave kontrol ilacı uygulanmıştır.

Oral kortikosteroid (OKS) azaltma çalışması ZONDA (Çalışma 3) için toplam 220 astım hastası (%61 kadın; ortalama yaş 51) kaydedilmiştir; bu hastalar normal yüksek doz İKS ve LABA kullanımına ek olarak günlük OKS (gün başına 8 ila 40 mg; medyan 10 mg) ile tedavi edilmişlerdir ve vakaların %53'ünde astım kontrolünün sürdürülmesi için en az bir ilave kontrol ilacı gerekli olmuştur. Çalışma, astım kontrolü kaybedilmeden OKS'nin minimum etkili doza titre edildiği 8 haftalık bir alıştırma dönemini içermiştir. Hastaların kan eozinofil sayımları ≥150 hücre/mikrolitre'dir ve son 12 ayda en az bir alevlenme öyküsü vardır.

Çalışma 1, 2 ve 3'te 2 doz rejimi incelenirken, daha sık doz uygulaması ile ilave fayda gözlenmemiş olduğundan, önerilen doz uygulaması rejimi, ilk 3 doz için 4 haftada bir ve daha sonra 8 haftada bir benralizumabtır (bkz. Bölüm 4.2). Aşağıda özetlenen bulgular önerilen doz rejimi için elde edilmiştir.

Alevlenme çalışmaları
Birincil sonlanım noktası, yüksek doz İKS ve LABA alan, başlangıç kan eozinofil sayımları ≥300 hücre/mikrolitre olan hastalarda klinik açıdan anlamlı astım alevlenmelerinin yıllık oranıdır.

Klinik açıdan anlamlı astım alevlenmesi, en az 3 gün boyunca oral/sistemik oral kortikosteroid kullanımı gerektiren astım kötüleşmesi ve/veya oral/sistemik kortikosteroid gerektiren acil servis viziti ve/veya hastaneye yatış olarak tanımlanmıştır. İdame OKS'ler alan hastalar için bu, en az 3 gün boyunca stabil oral/sistemik kortikosteroidlerde geçici bir artış ya da tek bir depo-enjektabl kortikosteroid dozu olarak tanımlanmıştır.

Her iki çalışmada, kan eozinofilleri ≥300 hücre/mikrolitre olan benralizumab alan hastalar, plasebo hastaları karşılaştırıldığında yıllık alevlenme oranlarında anlamlı azalmalar yaşamıştır. Buna ek olarak, çalışma sonuna kadar korunan ortalama FEV_1'de başlangıca göre değişim 4. hafta gibi kısa bir sürede yarar göstermiştir (Tablo 2).
Başlangıç eozinofil sayımından bağımsız olarak alevlenme oranlarında azalmalar gözlenmiştir; diğer yandan, başlangıç eozinofil sayımlarının yükselmesi, özellikle FEV1 için tedavi yanıtındaki iyileşme açısından potansiyel bir öngörücü olarak belirlenmiştir.

Tablo 2: Eozinofil sayımlarına göre Çalışma 1 ve 2 tedavisinin sonunda yıllık alevlenme oranı ve akciğer fonksiyonu bulguları

	Çalışma 1		**Çalışma 2**	
	Benralizumab	**Plasebo**	**Benralizumab**	**Plasebo**
Kan eozinofil sayımı ≥300 hücre/mikrolitre[a]	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Klinik olarak anlamlı alevlenmeler				
Sıklık	0,74	1,52	0,73	1,01
Farklılık	-0,78		-0.29	
Sıklık oranı (%95 GA)	0,49 (0,37, 0,64)		0,72 (0,54, 0,95)	
p-değeri	<0,001		0,019	
Pre-bronkodilatör FEV_1 (L)				
Ortalama başlangıç	1,660	1,654	1,758	1,815
Başlangıca göre iyileşme	0,398	0,239	0,330	0,215
Farklılık (%95 GA)	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
p-değeri	0,001		0,010	

Kan eozinofil sayımı <300 hücre/mikrolitre[b]	n=131	n=140	n=125	n=122
Klinik olarak anlamlı alevlenmeler				
Sıklık	1,11	1,34	0,83	1,38
Farklılık	-0,23		-0,55	
Sıklık oranı (%95 GA)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,869)	
Pre-bronkodilatör FEV_1 (L)				
Ortalama değişim	0,248	0,145	0,140	0,156
Farklılık (%95 GA)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	

[a] Tedavi amaçlı popülasyon (yüksek doz İKS ve kan eozinofilleri ≥300 hücre/mikrolitre)
[b] Kan eozinofilleri <300 hücre/mikrolitre olan hastalarda bir tedavi farklılığını tespit edecek güce sahip değildir.

Birlikte değerlendirildiğinde Çalışma 1 ve 2'de, başlangıç kan eozinofillerindeki artışla paralel olarak sayısal olarak daha yüksek bir alevlenme sıklığı azalması ve FEV1'de daha fazla iyileşmeler gözlenmiştir.

Çalışma 1 için plasebo ile karşılaştırıldığında benralizumab alan hastalarda hastaneye yatış ve/veya acil servis vizitleri gerektiren alevlenme oranı 0,25'e karşı 0,09 (sıklık oranı 0,37, %95 GA: 0,20, 0,67, p= <0,001) ve Çalışma 2 için 0, 10'a karşı 0,12'dir (sıklık oranı 1,23, %95 GA: 0,64, 2,35, p= 0,538). Çalışma 2'de plasebo tedavi kolunda hastaneye yatış ya da acil servise başvuruyu gerektiren alevlenmeler için sonuca varılmasına izin verecek kadar olay meydana gelmemiştir.

Hem Çalışma 1 hem de Çalışma 2'de benralizumab alan hastalar, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında astım semptomlarında (Toplam Astım Skoru) istatistiksel olarak anlamlı azalmalar yaşamışlardır. ACQ-6 ve 12 Yaş ve Üzeri Standardize Astım Yaşam Kalitesi Anketi (AQLQ(S)+12) için benralizumab lehine benzer iyileşmeler gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Tedavi sonunda toplam astım semptom skorunda, ACQ-6'da ve AQLQ(s)+12'de başlangıca göre ortalama değişimdeki tedavi farklılığı – Yüksek doz İKS alan ve kan eozinofil değerleri ≥300 hücre/mikrolitre olan hastalar

	Çalışma 1		**Çalışma 2**	
	Benralizumab (n^a=267)	**Plasebo** (n^a=267)	**Benralizumab** (n^a=239)	**Plasebo** (n^a=248)
Toplam astım semptom skoru[b]				
Ortalama başlangıç	2,68	2,74	2,76	2,71
Başlangıca göre iyileşme	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Farklılık (%95 GA)	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
p-değeri	0,012		0,019	
ACQ-6				
Ortalama başlangıç	2,81	2,90	2,80	2,75
Başlangıca göre iyileşme	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19

Farklılık (%95 GA)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Ortalama başlangıç	3,93	3,87	3,87	3,93
Başlangıca göre iyileşme	1,56	1,26	1,56	1,31
Farklılık (%95 GA)	0,30 (0,10, 0,50)		0,24 (0,04, 0,45)	

[a] Hastaların sayısı (n), her bir değişken için verilerin mevcut olduğu hastaların sayısına dayalı olarak hafif değişkenlik göstermektedir. Gösterilen bulgular, her bir değişken için mevcut en son veriyi temel almaktadır.
[b] Astım semptom ölçeği: toplam skor 0 (en düşük) ila 6 (en yüksek) arasındadır; gündüz ve gece astım semptom skorları 0 (en düşük) ila 6 (en yüksek) arasındadır. Bireysel gündüz ve gece skorları benzerdir.

Daha önceki alevlenme öyküsüne göre alt grup analizleri

Çalışma 1 ve 2'de yapılan alt grup analizleri, daha iyi tedavi yanıtının potansiyel bir öngörüsü olarak, daha önce daha yüksek alevlenme öyküsü olan hastaları belirlemiştir. Tek başına ya da başlangıç kan eozinofil sayımları ile kombinasyon halinde düşünüldüğünde, bu faktörler benralizumab tedavisinde daha yüksek yanıta ulaşabilecek hastaların belirlenmesini sağlayabilir (Tablo 4).

Tablo 4: Bir önceki yıldaki alevlenmelerin sayısına göre tedavi sonunda alevlenme oranı ve pulmoner fonksiyon (FEV_1) - Yüksek doz İKS alan ve kan eozinofil değerleri ≥300 hücre/mikrolitre olan hastalar

	Çalışma 1		**Çalışma 2**	
	Benralizumab (n=267)	**Plasebo** (n=267)	**Benralizumab** (n=239)	**Plasebo** (n=248)
Başlangıçta 2 alevlenme				
n	164	149	144	151
Alevlenme sıklığı	0,57	1,04	0,63	0,62
Farklılık	-0,47		0,01	
Sıklık oranı (%95 GA)	0,55 (0,37, 0,80)		1,01 (0,70, 1,46)	
Pre-bronkodilatör FEV_1 ortalama değişim	0,343	0,230	0,266	0,236
Farklılık (%95 GA)	0,113 (-0,002, 0,228)		0,029 (-0,079, 0,137)	
Başlangıçta 3 ya da daha fazla alevlenme				
n	103	118	95	97
Alevlenme sıklığı	0,95	2,23	0,82	1,65
Farklılık	-1,28		-0,84	
Sıklık oranı (%95 GA)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	
Pre-bronkodilatör FEV_1 ortalama değişim	0,486	0,251	0,440	0,174
Farklılık (%95 GA)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

Oral kortikosteroid doz azaltma çalışmaları

Plasebo kontrollü bir çalışma olan ZONDA (Çalışma 3) ve tek kollu, açık etiketli bir çalışma olan PONENTE (Çalışma 6), benralizumabın idame OKS kullanımını azaltma üzerindeki etkisini değerlendirdi.

Çalışma 3'te, birincil sonlanım noktası, astım kontrolü sürdürülürken 24. ila 28. haftalar arasında nihai OKS dozunda başlangıca göre yüzde azalmadır. Tablo 5'te Çalışma 3 için çalışma bulguları özetlenmektedir.

Tablo 5: Benralizumab'ın OKS dozunun azaltılması üzerindeki etkisi, Çalışma 3

	Benralizumab (N=73)	**Plasebo (N=75)**
Wilcoxon sıra toplam testi (birincil analiz yöntemi)		
Başlangıca göre günlük OKS dozunda ortalama % azalma (%95 GA)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Wilcoxon sıra toplam testi p-değeri	<0,001	
Oransal olasılıklar modeli (duyarlılık analizi)		
28. Haftada başlangıca göre OKS'de yüzde azalma		
≥%90 azalma	27 (%37)	9 (%12)
≥%75 azalma	37 (%51)	15 (%20)
≥%50 azalma	48 (%66)	28 (%37)
>%0 azalma	58 (%79)	40 (%53)
OKS'de değişim ya da azalma olmaması	15 (%21)	35 (%47)
Olasılıklar oranı (%95 GA)	4,12 (2,22, 7,63)	
Günlük OKS dozunda 0 mg/gün'e azalma*	22 (%52)	8 (%19)
Olasılıklar oranı (%95 GA)	4,19 (1,58, 11,12)	
Günlük OKS dozunda ≤5 mg/gün'e azalma	43 (%59)	25 (%33)
Olasılıklar oranı (%95 GA)	2,74 (1,41, 5,31)	
Alevlenme sıklığı	0.54	1.83
Sıklık oranı (%95 GA)	0,30 (0,17, 0,53)	
Hastaneye yatış / acil servis viziti gerektiren alevlenme sıklığı	0,02	0,32
Sıklık oranı (%95 GA)	0,07 (0,01, 0,63)	

* Yalnızca 12.5 mg ya da daha düşük bir optimize başlangıç OKS dozu olan hastalar, çalışma sırasında OKS dozunda %100'lük bir azalmaya ulaşmaya uygundur.

Akciğer fonksiyonu, astım semptom skoru, ACQ-6 ve AQLQ(S)+12 de Çalışma 3'te değerlendirilmiş ve Çalışma 1 ve 2'dekine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışma 6, oral kortikosteroide bağımlı ağır astımı olan (kan eozinofil sayısı girişte ≥150 hücre/mikrolitreveya çalışma giriş sayısı <150 hücre/mikrolitreise son 12 ayda ≥300 hücre/mikrolitre) olan 598 yetişkin hastayı kaydetmiştir. Primer sonlanım noktaları, astım kontrolünü sürdürürken OKS'yi ortadan kaldıran hastaların oranı ve astım kontrolünü sürdürürken ve adrenal fonksiyonu dikkate alarak 5 mg'a eşit veya daha düşük bir nihai OKS dozuna ulaşan hastaların oranıydı. İdame OKS'yi ortadan kaldıran hastaların oranı %62,9'du. 5 mg'a eşit veya daha düşük bir OKS dozuna ulaşan hastaların oranı (astım kontrolünü sürdürürken ve adrenal fonksiyonla sınırlı değildir) %81,9'du. OKS azalması üzerindeki etkiler, çalışmaya girişte (kan eozinofilleri <150 hücre/mikrolitreolan hastalar dahil) kan eozinofil sayısından bağımsız olarak benzerdi ve 24 ila 32 haftalık ek bir süre boyunca devam etti. Çalışma 6'daki yıllık alevlenme oranı, önceki çalışmalarda bildirilenle karşılaştırılabilirdi.

Uzun dönem uzatma çalışması

Benralizumabın uzun dönem etkililik ve güvenliliği 56-haftalık bir faz 3 uzatma çalışması olan BORA'da (çalışma 4) değerlendirilmiştir. Çalışma, 2037 erişkin ve 86 adolesan hasta (12 yaş ve üzeri) olmak üzere Çalışma 1, 2 ve 3'den 2123 hastayı kaydetmiştir. Çalışma 4, benralizumabın yıllık alevlenme oranı, akciğer fonksiyonu, ACQ-6, AQLQ(S)+12 üzerindeki uzun dönem etkilerini ve önceki çalışmalarda incelenen 2 doz rejimindeki OKS azalmasının devamlılığını değerlendirmiştir.
Önerilen doz rejiminde, daha önceki plasebo-kontrollü Çalışma 1 ve 2'de gözlemlenen yıllık alevlenme oranı azalması (başlangıçta kan eozinofili sayısı ≥300 hücre/mikrolitreolan ve yüksek dozda İKS alan hastalarda) tedavinin ikinci yılında da devam etmiştir (Tablo 6). Uzatma çalışması Çalışma 4'de, daha önceki Çalışma 1 ve 2'de benralizumab almış olan hastaların %73'ünde alevlenme olmamıştır.

Tablo 6. Uzatılmış bir tedavi tedavi periyodunda alevlenmeler[a]

	Plasebo[b] (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Çalışma 1 & 2	Çalışma 1 & 2	Çalışma 4	Çalışma 1, 2 & 4[c]
Oran	1,23	0,65	0,48	0,56

a. Daha önceki Çalışma 1 ve 2'den başlangıçta kan eozinofili sayısı ≥300 hücre/mikrolitreolan ve yüksek dozda İKS alan hastalardan Çalışma 4'e giren hastalar.

b. Çalışma 1 ve 2'deki plasebo hastaları önceki çalışmanın sonuna kadar dahil olmuşlardır (Çalışma 1'de 48. hafta, Çalışma 2'de 56. hafta).

c. Toplam tedavi süresi: 104 – 112 hafta

Çalışma 4 boyunca, akciğer fonksiyonu, ACQ-6 ve AQLQ(S)+12 açılarından benzer idame etkisi gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Akciğer fonksiyonu, ACQ-6 ve AQLQ(S)+12 açılarından başlangıca göre değişim

	Çalışma 1 & 2 Başlangıç[b]	Çalışma 1 & 2 EOT[c]	Çalışma 4 EOT[d]
Bronkodilatör-öncesi FEV1 (L)			
n	318	305	290
Ortalama başlangıç (SS)	1,741 (0,621)	--	--
Başlangıca göre değişim (SS) e	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
N	318	315	296
Ortalama başlangıç (SS)	2.74 (0.90)	--	--
Başlangıca göre değişim (SS) [e]	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1.,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Ortalama başlangıç (SS)	3,90 (0,99)	--	--
Başlangıca göre değişim (SS) [e]	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= zaman noktasında verileri bulunan hasta sayısı. SS = standart sapma

a. Başlangıç kan eozinofil sayısı ≥300 hücre/mikrolitreolan ve yüksek doz İKS alanlar: Benralizumab önerilen doz rejiminde uygulanmıştır.

b. Çalışma 1 ve 2 başlangıç birleşik analizi erişkinler ve adolesanları içermektedir.

c. Çalışma 1 (48. hafta) ve Çalışma 2'de (56. hafta) bileşik Tedavi Sonu (EOT) analizi.

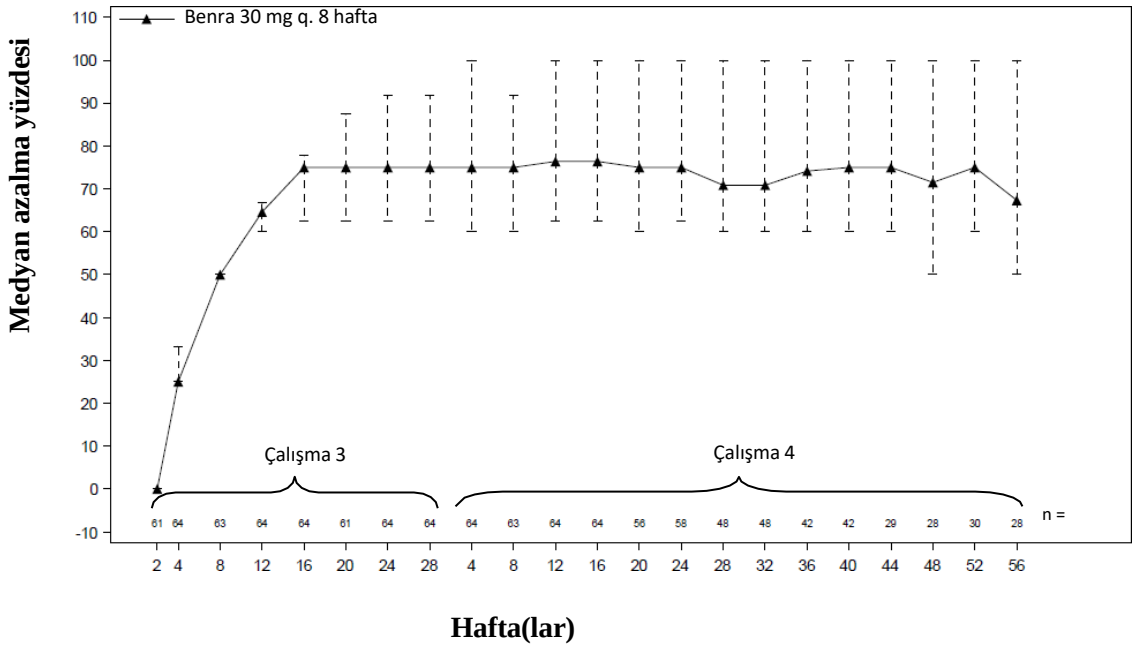
d. Çalışma 4 için EOT 48. hafta olmuştur (erişkin ve adolesan verileri için son zaman noktası).

e. Çalışma 1 ve 2'de başlangıç benralizumab tedavisi öncesidir.

Çalışma 4'teki etkililik aynı zamanda başlangıçtaki kan eozinofil sayımı <300 hücre/mikrolitreolan hastalarda da değerlendirildi ve Çalışma 1 ve 2 ile tutarlıydı.

Çalışma 3'den gelen hastalarda günlük İKS dozundaki azalmanın uzatma çalışmasında da devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. Zaman içinde günlük OKS'de medyan azalma yüzdesi (Çalışma 3 ve 4)[a]



a. Çalışma 4'de benralizumab tedavisine devam eden önceki Çalışma 3 hastaları. 56 haftalık uzatma periyodunu tamamlamadan, Çalışma 4'de en az 8 hafta sonra hastaların ikinci bir uzatma çalışmasına girmelerine izin verilmiştir.

Çalışma 5'te, ikinci bir uzun süreli güvenlilik uzatma çalışmasında (bkz. bölüm 4.8), onaylanmış doz rejimini alan hastalarda yıllık alevlenme oranı (0,47), önceki Deneme 1, 2 (0,65) ve 4'te bildirilenle karşılaştırılabilir (0,48).

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA)

Benralizumabın etkililiği EGPA bulunan 18 yaş ve üzeri hastalarda 52-haftalık randomize, çift-kör, aktif-kontrollü klinik eşdeğerlilik çalışmasında araştırılmıştır. Toplam 140 hasta 4 haftada bir subkütan yol ile uygulanan 30 mg benralizumab veya 300 mg mepolizumab almak üzere randomize edilmiştir. Dahil edilen hastalarda relapslı veya refrakter hastalık öyküsü vardı ve hastalar sabit immünosupresan (siklofosfamid hariç) tedavi olsun veya olmasın OKS tedavisi (OKS; ≥ 7,5 mg ile ≤ 50 mg/gün prednizolon/prednizon) ile stabildi. Başlangıçta günlük medyan OKS dozu 10 mg idi ve hastaların %36'sı immünosupresif tedavi alıyordu. OKS dozu araştırmacının kararına göre kademli olarak azaltılmıştı.

Remisyon
Birincil sonlanım noktası 36.haftada ve 48.haftada Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) = 0 + prednizolon/prednizon dozu≤4 mg/gün olarak tanımlanan remisyondaki hastaların oranı idi. Tablo 8'de gösterildiği üzere benralizumab birincil sonlanım noktasında mepolizumab ile eşdeğerdi. Remisyon süresi ve remisyon bileşenleri için sonuçlar da Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. EGPA'da remisyon ve remisyon bileşenleri

	Remisyon (OKS ≤ 4 mg/gün + BVAS=0)		**OKS ≤ 4 mg/gün**		**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**
Hem 36.haftada hem de 48.haftada remisyonda olan hastalar						
Hastalar, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Remisyon oranı farkları (%)[c] (%95 GA) (p-değeri)	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]	
52 haftada toplam süre, n (%)						
0 hafta[d]	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
>0 ila <12 hafta	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 ila <24 hafta	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 ila <36 hafta	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 hafta	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=analize dahil edilen hasta sayısı.
[a]. Benralizumab (Benra) 4 haftada bir 30 mg.
[b]. Mepolizumab (Mepo) 4 haftada bir 300 mg

[c]. Model ile düzeltilen yüzdeler.
[d]. Üstünlük testi için kullanılır.
[e]. Önceden belirlenmiş bir çoklu test prosedüründe resmi olarak test edilmemiştir.
[f]. Hiçbir noktada remisyona ulaşmamıştır.

Tedavinin ilk 24 haftası içerisinde remisyona ulaşan ve 52.haftada remisyonda kalan hastaların oranı benralizumab için %42 ve mepolizumab için %37 (yanıtlı hasta oranındaki fark: %5,54; %95 GA: -9,30 ila 20,37, nominal p değeri 0,46) idi.

BVAS=0 + prednizolon/prednizon ≤ 7,5 mg/günden oluşan alternatif remisyon tanımı kullanıldığında bu sonlanım noktaları için gruplar arasında tutarlı etkililik gözlenmişti.

Önceden tanımlanmış demografik ve başlangıç özellikleri ile belirlenen alt gruplarda hastalar birincil remisyon sonlanım noktasına ulaşmıştı.

Relaps
İlk relapsa (vaskülit, astım veya sinonazal) kadar geçen süre için tehlike oranı 0,98 (%95 GA: 0,53, 1,82, nominal p değeri 0,95) idi. Benralizumab almakta olan hastaların %30'unda ve mepolizumab almakta olan hastaların %30'unda relaps gözlenmişti. Yıllık relaps oranı benralizumab alan hastalar için 0,50 ve mepolizumab alan hastalar için 0,49 idi (oran: 1,03, %95 GA: 0,56, 1,90, nominal p değeri 0,93). Relaps tipleri benralizumab veya mepolizumab alan hastalar için benzerdi.

Oral kortikosteroidler
Tablo 9 48.hafta ile 52.hafta arasında ortalama günlük OKS dozunu gösterir. Benralizumab alan hastaların %41'inde ve mepolizumab alan hastaların %26'sında OKS dozunda %100 azalma gözlenmişti (fark: %15,69; %95 GA: 0,67, 30,71, nominal p değeri 0,04).

Tablo 9. EGPA'da 48.hafta ile 52.hafta arasında ortalama günlük oral kortikosteroid dozu

	Hasta sayısı (%)	
	Benralizumab[a] (N=70)	**Mepolizumab[b] (N=70)**
0 mg	29 (41)	19 (27)
>0 ila ≤4,0 mg	19 (27)	30 (43)
>4.0 ila ≤7,5 mg	15 (21)	13 (19)
>7,5 mg	7 (10)	8 (11)

N=analize dahil edilen hasta sayısı.
[a]. Benralizumab (Benra) 4 haftada bir 30 mg .
[b]. Mepolizumab (Mepo) 4 haftada bir 300 mg

Astım Kontrol Anketi-6 (ACQ-6)
Başlangıca göre ortalama ACQ-6 değişimi benralizumab için -0,57 ve mepolizumab için -0, 61 (fark 0,05, %95 GA: -0,18, 0,27, nominal p değeri 0,67) idi.

<u>İmmünojenisite</u>
Faz 3, plasebo kontrollü alevlenme çalışmalarının 48 ila 56 haftalık tedavi dönemi boyunca önerilen doz rejiminde benralizumab ile tedavi edilmiş toplam 809 astımlı hastanın 107'sinde (%13) tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikor yanıtı (ADA) gelişmiştir. Antikorların büyük kısmı nötralizan ve persistandır. Anti-benralizumab antikorları, antikor negatif hastalarla karşılaştırıldığında yüksek anti-ilaç antikor titrelerine sahip hastalarda artmış benralizumab

klerensi ve artmış kan eozinofil düzeyleri ile ilişkilidir; nadir durumlarda kan eozinofil düzeyleri tedavi öncesi düzeylere geri dönmüştür. Güncel hasta takibine dayalı olarak, etkililik ya da güvenlilikle ADA arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt gözlenmemiştir.

Faz III plasebo-kontrollü çalışmalardan gelen bu astım hastalarında ikinci bir tedavi yılının ardından ilave olarak 510'undan 18'inde (%4) yeni gelişen tedaviyle ortaya çıkan antikorlar bulunmuştur. Toplamda, daha önceki çalışmalarda ADA pozitif olan hastalarda, ikinci tedavi yılında titreler stabil kalmış ya da azalmıştır. ADA ile etkililik ve güvenlilik arasında bir ilişki kanıtı gözlenmemiştir.

Faz III aktif-kontrollü 52 haftalık periyot sırasında EGPA bulunan hastalardan benralizumab ile tedavi edilen 67 hastanın 6'sında (%9), tedavi ile ortaya çıkan ADA yanıtı gelişmiştir. ADA pozitif hastaların birinde nötralizan antikor aktivitesi saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Astım
Faz 3 çalışmalara kaydedilmiş astımlı 12-17 yaş arası 108 ergen bulunmaktadır (Çalışma 1: n = 53; Çalışma 2: n = 55). Bunların içinde 46 tanesi plasebo ve 40 tanesi benralizumab almıştır (3 doz için 4 haftada bir ve bunu takiben 8 haftada bir); 22 tanesi ise 4 haftada bir benralizumab almıştır. Bu çalışmalarda önerilen doz uygulaması rejiminde benralizumab ile tedavi edilmiş ergen hastalarda astım alevlenme oranı 0,70 (n=40; %95 GA: 0,42, 1,18); plasebo için 0,41 (n=46, %95 GA: 0,23, 0,73 [oran oranı 1,70, %95 GA: 0,78, 3,69])'dir.

Çalışma 1 ve 2'den 12 ila 17 yaşındaki adolesan hastalar (n=86) Çalışma 4'de 108 haftaya kadar FASENRA® ile tedaviye devam etmiştir. Etkililik ve güvenlilik önceki çalışmalarla uyumlu olmuştur.

Kontrolsüz şiddetli astımı olan 6 ila 11 yaşındaki sınırlı sayıda hastada (n=28) 48 haftalık açık etiketli, kontrolsüz farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmada, kan eozinofil deplesyonunun boyutu yetişkinler ve ergenlerle benzerdi.

Pediyatrik popülasyonda astım etkililiği ile ilgili bir sonuç çıkarılamamaktadır.(bkz. bölüm 4.2)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Benralizumabın aşağıdaki farmakokinetik özellikleri astım çalışmalarındaki popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanır.

Astımlı hastalarda benralizumabın farmakokinetiği, 2 ila 200 mg'lık bir doz aralığında subkütan uygulamanın ardından dozla orantılı olmuştur.

Emilim:
Astımlı hastalara subkütan uygulamayı takiben emilim yarı ömrü 3.5 gündür. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, tahmini mutlak biyoyararlanım yaklaşık %59'dur ve abdomene, uyluğa ya da üst kola uygulamada bağıl biyoyararlanım açısından klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Dağılım:
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, benralizumabın merkezi ve periferik

dağılım hacmi, 70 kg'lık bir kişi için sırasıyla 3.1 L ve 2.5 L'dir.

Biyotransformasyon:
Benralizumab, vücuda yaygın şekilde dağılmış ve karaciğer dokusu ile sınırlı olmayan proteolitik enzimlerle parçalanan bir hümanize IgG1 monoklonal antikordur.

Eliminasyon:
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak benralizumab doğrusal farmakokinetik sergilemektedir ve hedef reseptör aracılı klerens yolağı kanıtı bulunmamaktadır. Benralizumab için tahmini sistemik klerens (KL) 0.29 L/gün'dür. EGPA'lı hastalarda modelin tahmin ettiği sistemik klerens 0,22 L/gün olarak bulundu. Subkütan uygulamayı takiben eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15,5 gündür.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Benralizumabın farmakokinetiği, 2 ila 200 mg doz aralığında subkütan uygulamayı takiben astımı olan hastalarda dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar (≥65 yaş):
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, yaşın benralizumab klerensini etkilemediği belirlenmiştir. Bununla birlikte, 75 yaş üzerindeki hastalar için veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Popülasyon farmakokinetiği analizine ve klinik çalışma verilerine dayalı olarak 6 ila 17 yaşları arasındaki astımlı çocuklar ve ergenlerde benralizumabın farmakokinetiği, mümkün olan durumlarda vücut ağırlığı dikkate alındıktan sonra, yetişkinlerde elde edilenler ile tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet, ırk:
Popülasyon farmakokinetiği analizi, cinsiyet ve ırkın benralizumab klerensi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliğinin benralizumab üzerindeki etkisinin araştırılması için herhangi bir formel klinik çalışma yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, benralizumab klerensi, kreatinin klerensi değerleri 30 ila 80 mL/dak arasında olan kişilerde ve normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde benzerdir. Kreatinin klerensi değerleri 30 mL/dak'nın altında olan kişilerde mevcut veriler sınırlıdır, bununla birlikte benralizumabın klerensi böbrekler aracılığıyla gerçekleşmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin benralizumab üzerindeki etkisinin araştırılması için herhangi bir formel klinik çalışma yürütülmemiştir. IgG monoklonal antikorların klerensi öncelikli olarak karaciğer aracılığı ile değildir; bu nedenle karaciğer fonksiyonundaki değişimin benralizumab klerensini etkilemesi beklenmez. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, başlangıç karaciğer fonksiyonu biyobelirteçlerinin (ALT, AST ve bilirubin) benralizumab klerensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki yapmadığı belirlenmiştir.

Etkileşimler:
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, yaygın olarak uygulanan eşzamanlı tıbbi ürünlerin (montelukast, parasetamol, proton pompası inhibitörleri, makrolidler ve teofilin/aminofilin) astımlı hastalarda benralizumab klerensi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Benralizumab bir monoklonal antikor olduğundan, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi
Klinik dışı veriler, maymunlarda yapılan konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi veya tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel tehlikelere işaret etmemiştir. Sinomolgus maymunlarına intravenöz ve subkütan uygulama, toksikoloji bulguları olmaksızın periferik kanda ve kemik iliğinde eozinofil sayımlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Gebelik
Gebe sinomolgus maymunları üzerinde gerçekleştirilen bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, benralizumab ile bağlantılı maternal, embriyo-fetal ya da postnatal etkiler gözlenmemiştir.

Fertilite
Özel hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. Erkek ve dişi sinomolgus maymunlarının üreme parametrelerinde benralizumab ile ilişkili azalma gözlenmemiştir. Benralizumab ile tedavi edilmiş hayvanlarda *surrogate* fertilite parametreleri (organ ağırlıkları ve üreme dokularının histopatolojisi) ile ilgili bir inceleme fertilite azalmasına işaret etmemiştir. Bununla birlikte, gebeyken doz uygulanan maymunların yavrularında eozinofillerde bir azalma olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
α,α-Trehaloz dihidrat
Polisorbat 20 (bitksel kaynaklı)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
2ºC - 8ºC arasında buzdolabında saklayınız. FASENRA®, 25ºC'nin altında oda sıcaklığında en fazla 14 gün boyunca saklanabilir. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, FASENRA® 14 gün içerisinde kullanılmalı veya atılmalıdır.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

Çalkalamayınız. Sıcağa maruz bırakmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Pasif bir güvenlik cihazı içinde, bir 29-gauge ½-inç paslanmaz çelik iğne ucu, sert iğne muhafazası ve Fluorotec-kaplı piston tıpası ile birlikte Tip I camdan yapılmış tek kullanımlık kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içindeki bir mL çözelti.
1 kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (FASENRA® Kalem) içeren ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulamadan önce, kartonu yaklaşık 30 dakika buzdolabının dışında bırakarak kullanıma hazır kalemin 20°C ila 25°C oda sıcaklığına ulaşmasını sağlayın.

Uygulamadan önce FASENRA®'yı partiküllü madde ve renk değişimi açısından kontrol ediniz. FASENRA® berrak ila opalesan, renksiz ila sarı renktedir ve yarı şeffaf ya da beyaz ila beyazımsı partiküller içerebilir. Sıvı bulanık ya da rengi değişmişse ya da büyük partiküller veya yabancı partiküller madde içeriyorsa FASENRA®'yı kullanmayınız.
FASENRA® Kullanıma Hazır Enjeksiyon Kalemin hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin ek bilgi ve talimatlar "Kullanma Talimatı"nda Uygulama talimatlarında verilmektedir.

Kullanılmayan herhangi bir tıbbi ürün veya atık malzeme, yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/284

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.08.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ