

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fasenra 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg benralitsumabia\* 1 ml:ssa liuosta.

\*Benralitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. (injektioneste)

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, joka saattaa sisältää läpikuultavia, valkoisia tai luonnonvalkoisia hiukkasia.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fasenra on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun suuriannoksen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen  $\beta$ -agonistin yhdistelmällä ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Fasenra-valmisteen saa määrätä vain vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Benralitsumabin suositeltu annos on 30 mg injektiona ihon alle niin, että 3 ensimmäistä annosta annetaan 4 viikon välein ja sen jälkeen annosväli on 8 viikkoa. Jos injektio jää antamatta suunniteltuna päivänä, annostelua on jatkettava mahdollisimman pian lääkärin määräämällä annostusohjelmalla, kaksinkertaista annosta ei saa antaa.

Fasenra on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Päätös hoidon jatkamisesta on tehtävä vähintään kerran vuodessa. Päätöksen on perustuttava taudin vaikeusasteeseen, siihen, miten hyvin pahenemisvaiheet pysyvät hallinnassa, ja veren eosinofiilipitoisuuksiin.

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Fasenra-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 5–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla 5–11-vuotiaista lapsista. 12–18-vuotiaista lapsista saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Terveydenhuollon ammattilainen antaa Fasenra-valmisteen injektiona ihon alle.

Se annetaan injektiona olkavarteen, reiteen tai vatsaan. Injektiota ei saa antaa aristaville, punoittaville tai kovettuneille ihoalueille eikä alueille, joilla on mustelmia (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Fasenra-valmistetta ei pidä käyttää astman akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon.

Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos astma ei ole hallinnassa tai pahenee hoidon aloittamisen jälkeen.

Fasenra-hoidon aloittamisen jälkeen kortikosteroidien käytön äkillinen lopettaminen ei ole suositeltavaa. Jos kortikosteroidiannosten pienentäminen katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, se on tehtävä asteittain ja lääkärin valvonnassa.

### Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita (kuten nokkosihottumaa, nokkosjäkälää ja ihottumaa) on ilmennyt Fasenra-valmisteen antamisen jälkeen. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä tuntien kuluessa antamisesta, mutta joissakin tapauksissa ne ilmaantuvat viiveellä (vuorokausien kuluessa).

Yliherkkyysreaktion ilmaantuessa Fasenra-hoito on keskeytettävä.

### Loisinfektio (matoinfektio)

Eosinofiilit saattavat osallistua immuunivasteen kehittymiseen joillekin matoinfektioille. Potilaat, joilla oli todettu matoinfektio, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Ei tiedetä, vaikuttaako Fasenra potilaan vasteeseen matoinfektioita vastaan.

Potilaan matoinfektio on hoidettava ennen Fasenra-hoidon aloittamista. Jos potilas saa infektion Fasenra-hoidon aikana eikä matolääkkeillä saada hoitovastetta, Fasenra-hoito tulisi keskeyttää, kunnes infektio on hävinnyt.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Benralitsumabin ei odoteta vaikuttavan muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymit, effluksipumput ja proteiineja sitovat mekanismit eivät vaikuta benralitsumabin puhdistumaan. IL5R $\alpha$ :n ilmentymisestä hepatosyyteissä ei ole näyttöä. Eosinofiilien häviäminen ei saa aikaan proinflammatoristen sytokiinien pitkäaikaisia systeemisiä muutoksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) benralitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Benralitsumabin kaltaiset monoklonaaliset vasta-aineet siirtyvät raskauden edetessä istukan läpi lineaarisesti, joten sikiön mahdollinen altistuminen on todennäköisesti suurempi toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Fasenra-valmisteen käyttöä on syytä välttää raskauden aikana. Sen antamista raskaana oleville naisille voidaan harkita vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö benralitsumabi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon tai koe-eläinten maitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko Fasenra-hoito, ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Ihmisten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole. Eläinkokeissa ei ole todettu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Fasenra-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (8 %) ja nielutulehdus (3 %).

##### Haittavaikutustaulukko

Yhteensä 2 514 potilasta, joista 1 663 potilaalla oli vaikea eosinofiilinen astma, joka ei ollut hoitotasapainossa, sai benralitsumabia 48–56 viikkoa kestäneiden kliinisten tutkimusten aikana.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\,000$ ,  $< 1 / 1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

## Taulukko 1. Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nielutulehdus*	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet**	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Pistoskohdan reaktio	Yleinen

\* Nielutulehdus määriteltiin seuraavilla suositelluilla termeillä: ”Nielutulehdus”, ”Bakteeriperäinen nielutulehdus”, ”Virusperäinen nielutulehdus” ja ”Streptokokin aiheuttama nielutulehdus”.

\*\* Yliherkkyysoireet määriteltiin seuraavilla suositelluilla termeillä: ”Nokkosihottuma”, ”Nokkosjäkäle” ja ”Ihottuma”. Esimerkkejä näihin liittyvistä ilmoitetuista oireista ja tietoja reaktion ilmaantumiseen kuluneesta ajasta on kohdassa 4.4.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Pistoskohdan reaktiot*

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa pistoskohdan reaktioita (kuten kipua, punoitusta, kutinaa tai näppylöitä) ilmeni 2,2 %:lla suositelluilla annoksilla benralitsumabia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.1). Nuorilla potilailla havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samanlaisia kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa eosinofiliaa astmaa sairastaville potilaille annettiin enintään 200 mg:n annoksia injektiona ihon alle. Näissä tutkimuksissa ei todettu näyttöä annosriippuvaisesta toksisuudesta.

Benralitsumabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX10

## Vaikutusmekanismi

Benralitsumabi on eosinofiilien vastainen, humanisoitu, afukosyloitu, monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa). Se sitoutuu ihmisen interleukiini 5 -reseptorin (IL5R $\alpha$ ) alfa-alayksikköön suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä. IL-5-reseptori ilmenee erityisesti eosinofiilien ja basofiilien pinnalla. Koska benralitsumabin Fc-osassa ei ole fukoosia, benralitsumabilla on suuri affiniteetti immuunijärjestelmän efektorisolujen, kuten luonnollisten tappajasolujen, Fc $\gamma$ RIII-reseptoreja kohtaan. Tämä johtaa eosinofiilien ja basofiilien apoptoosiin, koska vasta-aineesta riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC) tehostuu, mikä vähentää eosinofiilistä tulehdusta.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Vaikutus veren eosinofiileihin*

Benralitsumabihoito aiheuttaa veren eosinofiilien lähes täydellisen häviämisen 24 tunnin kuluessa ensimmäisen lääkeannoksen antamisesta. Tämä vaikutus säilyy koko hoitajakson ajan. Eosinofiilien häviämiseen verestä liittyy seerumin eosinofiilien jyväsproteiinien (eosinofiiliperäisen neurotoksiinin ja eosinofiilisen kationisen proteiinin) väheneminen sekä veren basofiilien väheneminen.

### *Vaikutus hengitysteiden limakalvojen eosinofiileihin*

Benralitsumabin vaikutusta hengitysteiden limakalvojen eosinofiileihin arvioitiin astmapotilailla, joiden yskösnäytteessä todettiin suurentuneita eosinofiilipitoisuuksia (vähintään 2,5 %). Tässä 12 viikon mittaisessa vaiheen 1 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat saivat joko 100 tai 200 mg benralitsumabia ihon alle. Tässä tutkimuksessa hengitysteiden limakalvojen eosinofiilien vähenemän mediaani lähtötilanteeseen nähden oli 96 % benralitsumabiryhmässä ja 47 % lumelääkeryhmässä (p = 0,039).

## Kliininen teho

Fasenra-valmisteen tehoa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa 28–56 viikon mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa 12–75-vuotiailla potilailla.

Näissä tutkimuksissa Fasenra-valmistetta annettiin 30 mg:n annoksella niin, että 3 ensimmäistä annosta annettiin 4 viikon välein ja sen jälkeen annosväli oli 4 tai 8 viikkoa. Tutkimuksissa valmistetta annettiin taustahoidon lisälääkkeenä ja verrattiin lumelääkkeeseen.

Pahenemisvaiheita arvioineisiin kahteen tutkimukseen SIROCCO (tutkimus 1) ja CALIMA (tutkimus 2) osallistui yhteensä 2 510 potilasta, joilla oli vaikea astma, joka ei ollut hoitotasapainossa. Potilaista 64 % oli naisia. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 49 vuotta. Potilailla oli ollut viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana vähintään kaksi (keskimäärin kolme) astman pahenemisvaihetta, joiden hoitoon oli tarvittu suun kautta otettavaa tai systeemistä kortikosteroidia, ja seulonnassa todetun ACQ6-pistemäärän edellytettiin olevan vähintään 1,5 ja keuhkojen toiminnan edellytettiin olleen lähtötilanteessa heikentynyt (ennen bronkodilataattorin antamista mitattu keskimääräinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti [FEV<sub>1</sub>] 57,5 % viitearvosta) siitä huolimatta, että potilaat saivat suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa (ICS) (tutkimuksessa 1) tai keskisuurilla tai suurilla annoksilla inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa (tutkimus 2) ja pitkävaikutteista  $\beta$ -agonistihoitoa (LABA). Ainakin yhtä lisälääkettä annettiin 51 %:lle tutkimuksen 1 potilaista ja 41 %:lle tutkimuksen 2 potilaista.

Suun kautta annettavan kortikosteroidin käytön vähentämistä arvioineeseen ZONDA-tutkimukseen (tutkimus 3) osallistui yhteensä 220 astmapotilasta (61 % naisia, keskimääräinen ikä 51 vuotta), jotka saivat tavanomaisena hoitona annetun suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen  $\beta$ -agonistin (LABA) lisäksi astman hoitotasapainon ylläpitämiseen päivittäin suun kautta kortikosteroidia (OCS) (8–40 mg vuorokaudessa, mediaani 10 mg) sekä 53 %:ssa tapauksista ainakin yhtä lisälääkettä. Tutkimuksessa oli 8 viikon mittainen aloitusjakso, jonka aikana suun kautta annettavan kortikosteroidin määrä titrattiin pienimpään tehokkaaseen annokseen, jolla astman

hoitotasapaino säilyi. Potilaiden veren eosinofiilipitoisuudet olivat vähintään 150 solua/ $\mu$ l ja heillä oli ollut vähintään yksi pahenemisvaihe viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana.

Vaikka tutkimuksissa 1, 2 ja 3 käytettiin kahta eri annostusohjelmaa, Fasentra-valmisteen kolme ensimmäistä annosta on suositeltavaa antaa 4 viikon välein ja sen jälkeen suositeltu annosväli on 8 viikkoa (ks. kohta 4.2), koska tiheämmästä annostelusta ei ole havaittu olevan lisähyötyä. Jäljempänä esitetty yhteenveto tuloksista koskee suositeltua annostusohjelmaa käyttäen saatuja tuloksia.

#### Pahenemisvaiheita koskevat tutkimukset

Ensisijainen pääteemuuttuja oli kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli  $\geq 300$  solua/ $\mu$ l ja jotka käyttivät suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja pitkävaikutteista  $\beta$ -agonistia. Kliinisesti merkittäväksi astman pahenemisvaiheeksi määriteltiin vaikeutunut astma, joka edellytti vähintään 3 vuorokauden mittaista hoitoa suun kautta otettavilla tai systeemillä kortikosteroideilla ja/tai käyntiä päivystyspoliklinikalla, jolloin tarvittiin suun kautta otettavaa tai systeemistä kortikosteroidia ja/tai sairaalahoitoa. Potilailla, jotka saivat kortikosteroideja suun kautta ylläpitohoitona, kliinisesti merkittäväksi astman pahenemisvaiheeksi määriteltiin suun kautta otettavan tai systeemisen kortikosteroidin vakaan annoksen tilapäinen suurentaminen vähintään 3 vuorokauden ajaksi tai kerta-annos pistoksena annettavaa, kortikosteroidia sisältävää depotvalmistetta.

Molemmista tutkimuksissa Fasentra-valmistetta saaneiden potilaiden vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä väheni merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus oli  $\geq 300$  solua/ $\mu$ l. Lisäksi FEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta nähtiin hyötyä jo viikosta 4 alkaen, ja tämä vaikutus säilyi koko hoidon ajan hoidon lopettamiseen asti (**Taulukko 2**).

Pahenemisvaiheiden määrän havaittiin vähentyneen lähtötilanteen eosinofiilipitoisuudesta riippumatta, mutta lähtötilanteen suurempien eosinofiilipitoisuuksien todettiin mahdollisesti ennustavan parempaa hoitovastetta erityisesti FEV<sub>1</sub>:n suhteen.

**Taulukko 2. Tutkimuksissa 1 ja 2 hoidon jälkeen todetut, vuosittaista pahenemisvaiheiden määrää ja keuhkojen toimintaa koskevat tulokset eosinofiilipitoisuuksien mukaan**

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Fasentra	Lumelääke	Fasentra	Lumelääke
<b>Veren eosinofiilipitoisuus <math>\geq 300</math> solua/<math>\mu</math>l<sup>a</sup></b>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
<b>Kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet</b>				
Esiintymistiheys	0,74	1,52	0,73	1,01
Ero	-0,78		-0,29	
Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,49 (0,37, 0,64)		0,72 (0,54, 0,95)	
p-arvo	< 0,001		0,019	
<b>FEV<sub>1</sub> (l) ennen bronkodilataattoria</b>				
Keskiarvo lähtötilanteessa	1,660	1,654	1,758	1,815
Parannus lähtötilanteeseen nähden	0,398	0,239	0,330	0,215
Ero (95 %:n luottamusväli)	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
p-arvo	0,001		0,010	
<b>Veren eosinofiilipitoisuus &lt; 300 solua/<math>\mu</math>l<sup>b</sup></b>	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
<b>Kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet</b>				
Esiintymistiheys	1,11	1,34	0,83	1,38
Ero	-0,23		-0,55	

Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
<b>FEV<sub>1</sub> (l) ennen bronkodilataattoria</b>				
Keskimääräinen muutos	0,248	0,145	0,140	0,156
Ero (95 %:n luottamusväli)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	

a. Hoitoaiepopulaatio (potilaat, jotka saivat suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja joiden veren eosinofiilipitoisuus oli  $\geq 300$  solua/ $\mu$ l).

b. Ei ollut suunniteltu havaitsemaan eroja hoidon vaikutuksessa potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus oli  $< 300$  solua/ $\mu$ l).

Tutkimusten 1 ja 2 yhdistettyjen tulosten mukaan pahenemisvaiheet vähenivät lukumääräisesti enemmän ja FEV<sub>1</sub>-arvot paranivat enemmän potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuudet olivat lähtötilanteessa suuremmat.

Tutkimuksessa 1 sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä edellyttäneiden pahenemisvaiheiden esiintymistiheys oli Fasentra-valmistetta saaneilla potilailla 0,09 ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0,25 (esiintymistiheyksien suhde 0,37, 95 %:n luottamusväli 0,20, 0,67;  $p = < 0,001$ ) ja tutkimuksessa 2 Fasentra-valmistetta saaneilla potilailla 0,12 ja lumelääkettä saaneilla 0,10 (esiintymistiheyksien suhde 1,23, 95 %:n luottamusväli 0,64, 2,35;  $p = 0,538$ ). Tutkimuksen 2 lumehoitohaarassa oli liian vähän tapahtumia, jotta olisi voitu tehdä johtopäätöksiä sairaalahoitoa tai päivystyskäyntejä edellyttäneistä pahenemisvaiheista.

Sekä tutkimuksessa 1 että tutkimuksessa 2 Fasentra-valmistetta saaneiden potilaiden astmaoireet (astmaan liittyvä kokonaispistemäärä, Total Asthma Score) vähenivät tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Samanlaista paranemista Fasentra-valmisteen eduksi havaittiin ACQ6- (Asthma Control Questionnaire6) ja AQLQ(S)+12-mittareilla (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older) arvioituna (**Taulukko 3**).

**Taulukko 3. Hoitojen väliset erot arvioituna astmaoireita kuvaavien kokonaispistemäärien keskimääräisellä muutoksella lähtötilanteesta, ACQ6- ja AQLQ(s)+12-pistemäärät hoidon päättyessä – potilaat, jotka saivat suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja joiden veren eosinofiilipitoisuus oli  $\geq 300$  solua/ $\mu$ l**

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Fasentra (n <sup>a</sup> = 267)	Lumelääke (n <sup>a</sup> = 267)	Fasentra (n <sup>a</sup> = 239)	Lumelääke (n <sup>a</sup> = 248)
<b>Astmaoireita kuvaava kokonaispistemäärä<sup>b</sup></b>				
Keskiarvo lähtötilanteessa	2,68	2,74	2,76	2,71
Parannus lähtötilanteeseen nähden	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Ero (95 %:n luottamusväli)	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
p-arvo	0,012		0,019	
<b>ACQ-6</b>				
Keskiarvo lähtötilanteessa	2,81	2,90	2,80	2,75
Parannus lähtötilanteeseen nähden	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Ero (95 %:n luottamusväli)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	
<b>AQLQ(S)+12</b>				
Keskiarvo lähtötilanteessa	3,93	3,87	3,87	3,93



	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Parannus lähtötilanteeseen nähden	1,56	1,26	1,56	1,31
Ero (95 %:n luottamusväli)	0,30 (0,10, 0,50)		0,24 (0,04, 0,45)	

- a. Potilaiden määrä (n) vaihtelee hieman, mikä johtuu niiden potilaiden määristä, joista oli saatavilla kuhunkin muuttajaan liittyvää tietoa. Esitetyt tulokset perustuvat kustakin muuttajasta saatavilla olevaan viimeisimpään tietoon.
- b. Astman oireita kuvaava asteikko: kokonaispistemäärä nolasta (vähiten) kuuteen (eniten); päivä- ja yöaikaan ilmenevien astmaoireiden pistemäärät nolasta (vähiten) kolmeen (eniten). Yksittäiset päivä- ja yöaikaan mitatut pistemäärät olivat samanlaiset.

Alaryhmäanalyysit aiemmin ilmenneiden pahenemisvaiheiden mukaan

Tutkimusten 1 ja 2 alaryhmäanalyysissä todettiin, että ennen tutkimukseen osallistumista ilmenneiden pahenemisvaiheiden suurempi määrä oli paremman hoitovasteen mahdollinen ennustetekijä. Kun tätä tulosta tarkastellaan itsenäisesti tai yhdistettynä veren eosinofiilipitoisuuteen lähtötilanteessa, näiden tekijöiden avulla saatetaan tunnistaa potilaat, jotka voivat saada paremman vasteen benralitsumabihoitoon (**Taulukko 4**).

**Taulukko 4. Pahenemisvaiheiden esiintymistiheys ja keuhkojen toiminta (FEV<sub>1</sub>) hoidon päättyessä tutkimusta edeltäneen vuoden pahenemisvaiheiden määrän mukaan – potilaat, jotka saivat suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja joiden veren eosinofiilipitoisuus oli  $\geq 300$  solua/ $\mu$ l**

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Fasenra (N = 267)	Lumelääke (N = 267)	Fasenra (N = 239)	Lumelääke (N = 248)
<b>Lähtötilanteessa 2 pahenemisvaihetta</b>				
n	164	149	144	151
Pahenemisvaiheiden esiintymistiheys	0,57	1,04	0,63	0,62
Ero	-0,47		0,01	
Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,55 (0,37, 0,80)		1,01 (0,70, 1,46)	
Ennen bronkodilataattorin antoa mitattujen FEV <sub>1</sub> -arvojen keskimääräinen muutos	0,343	0,230	0,266	0,236
Ero (95 %:n luottamusväli)	0,113 (-0,002, 0,228)		0,029 (-0,079, 0,137)	
<b>Lähtötilanteessa vähintään 3 pahenemisvaihetta</b>				
n	103	118	95	97
Pahenemisvaiheiden esiintymistiheys	0,95	2,23	0,82	1,65
Ero	-1,28		-0,84	
Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Ennen bronkodilataattorin antoa mitattujen FEV <sub>1</sub> -arvojen keskimääräinen muutos	0,486	0,251	0,440	0,174
Ero (95 %:n luottamusväli)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

Suun kautta otettavan kortikosteroidin annoksen pienentämistä arvioinut tutkimus

Tutkimuksessa 3 arvioitiin Fasenra-valmisteen vaikutusta suun kautta otettujen kortikosteroidien käytön vähentämiseen ylläpito-hoidossa. Ensisijainen päätemuuttuja oli suun kautta otetun kortikosteroidin lopullisen annoksen prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikoilla 24–28 siten, että astman hoitotasapaino säilyy. Tutkimuksen 3 tuloksista on esitetty yhteenveto **taulukossa 5**.

**Taulukko 5. Fasenra-valmisteen vaikutus suun kautta otettavan kortikosteroidiannoksen pienentämiseen, tutkimus 3**

	Fasenra (N = 73)	Lumelääke (N = 75)
<b>Wilcoxonin järjestyslukutesti (primaarianalyysin menetelmä)</b>		
Päivittäin suun kautta otettavan kortikosteroidiannoksen pienenemisen mediaani, %, lähtötilanteeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Wilcoxonin järjestyslukutesti, p-arvo	< 0,001	
<b>Suhteellisten vastamittojen malli (herkkyysanalyysi)</b>		
Suun kautta otettavan kortikosteroidin käytön prosentuaalinen väheneminen viikolla 28 lähtötilanteeseen verrattuna		
≥ 90 %:n väheneminen	27 (37 %)	9 (12 %)
≥ 75 %:n väheneminen	37 (51 %)	15 (20 %)
≥ 50 %:n väheneminen	48 (66 %)	28 (37 %)
> 0 %:n väheneminen	58 (79 %)	40 (53 %)
Ei muutosta tai suun kautta otettavan kortikosteroidin käyttö ei vähentynyt	15 (21 %)	35 (47 %)
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	4,12 (2,22, 7,63)	
Päivittäisen suun kautta otettavan kortikosteroidiannoksen pienentäminen 0 mg:aan vuorokaudessa*	22 (52 %)	8 (19 %)
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	4,19 (1,58, 11,12)	
Päivittäisen suun kautta otettavan kortikosteroidiannoksen pienentäminen ≤ 5 mg:aan vuorokaudessa	43 (59 %)	25 (33 %)
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	2,74 (1,41, 5,31)	
Pahenemisvaiheiden esiintymistiheys	0,54	1,83
Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,30 (0,17, 0,53)	
Sairalahoittoa tai päivystyskäyntiä edellyttäneiden pahenemisvaiheiden esiintymistiheys	0,02	0,32
Esiintymistiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,07 (0,01, 0,63)	

\* Vain potilailla, joiden lähtötilanteen optimaalinen suun kautta otettava kortikosteroidiannos oli enintään 12,5 mg, saatiin suun kautta otettavan kortikosteroidin annosta pienentää 100 % tutkimuksen aikana.

Tutkimuksessa 3 arvioitiin myös keuhkojen toimintaa, astmaoireita kuvaavaa pistemäärää ja ACQ6- ja AQLQ(S)+12-pisteitä. Tulokset olivat samanlaisia kuin tutkimuksissa 1 ja 2.

## Immunogeenisuus

Kaiken kaikkiaan hoidon tuottama lääkevasta-ainevaste kehittyi 48–56 viikon hoitajakson aikana pahenemisvaiheita koskevissa tutkimuksissa 107 potilaalle 809 potilaasta (13 %), jotka saivat Fasentra-valmistetta suositelluilla annoksilla. Suurin osa vasta-aineista oli neutraloivia ja pysyviä.

Benralitsumabin vasta-aineisiin liittyi benralitsumabin lisääntynyt puhdistuma ja veren eosinofiilipitoisuuksien suureneminen potilailla, joilla oli suuret lääkevasta-ainetitterit verrattuna vasta-ainenegatiivisiin potilaisiin. Harvoissa tapauksissa veren eosinofiilipitoisuudet palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle. Tällä hetkellä saatavilla olevien seurantatietojen perusteella ei ole havaittu näyttöä lääkevasta-aineiden yhteydestä tehoon tai turvallisuuteen.

## Pediatriset potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksiin osallistui 108 iältään 12–17-vuotiasta, astmaa sairastavaa nuorta (tutkimus 1: n = 53, tutkimus 2: n = 55). Näistä potilaista 46 sai lumelääkettä ja 40 Fasentra-valmistetta 3 ensimmäistä annosta 4 viikon välein ja sen jälkeen 8 viikon välein ja 22 potilasta sai Fasentra-valmistetta 4 viikon välein. Näissä nuorilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa astman pahenemisvaiheiden esiintymistiheys oli suositelluilla annoksilla Fasentra-valmistetta saaneilla 0,70 (n = 40, 95 %:n luottamusväli 0,42, 1,18) ja lumelääkettä saaneilla 0,41 (n = 46, 95 %:n luottamusväli 0,23, 0,73) [esiintymistiheyksien suhde 1,70, 95 %:n luottamusväli 0,78, 3,69]. Valmisteen tehosta pediatristen potilaiden astman hoidossa ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Fasentra-valmisteen käytöstä alle viisivuotiaiden pediatristen potilaiden astman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Fasentra-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän astman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Astmapotilaille annetun benralitsumabin farmakokinetiikka oli annoksesta riippuvaista ihon alle annetuilla 2–200 mg:n annoksilla.

### Imeytyminen

Ihon alle antamisen jälkeen imeytymisen puoliintumisaika oli astmapotilailla 3,5 vuorokautta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu absoluuttinen hyötyosuus oli noin 59 %, eikä suhteellisessa hyötyosuudessa todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun benralitsumabi-injektio annettiin vatsaan, reiteen tai olkavarteen.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella benralitsumabin sentraalinen jakautumistilavuus on 3,1 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 2,5 l henkilöllä, joka painaa 70 kg.

### Biotransformaatio

Benralitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, jota hajottavat proteolyytiset entsyymit. Näitä entsyymejä on laajalti elimistössä, ei pelkästään maksakudoksessa.

### Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä benralitsumabin farmakokinetiikka oli lineaarista eikä kohdereseptorivälitteisestä puhdistumareitistä havaittu näyttöä. Benralitsumabin arvioitu systeeminen

puhdistuma oli 0,29 l/vrk. Ihon alle annetun benralitsumabin eliminaation puoliintumisaika oli noin 15,5 vuorokautta.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat) potilaat*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ole vaikutusta benralitsumabin puhdistumaan. Yli 75-vuotiaista ei kuitenkaan ole saatavilla tietoja.

#### *Pediatriset potilaat*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella benralitsumabin farmakokinetiikka 12–17-vuotiailla nuorilla vastasi farmakokinetiikkaa aikuisilla. Benralitsumabia ei ole tutkittu lapsilla (5–11-vuotiailla) (ks. kohta 4.2).

#### *Sukupuoli, rotu*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei sukupuolella tai rodulla ole merkittävää vaikutusta benralitsumabin puhdistumaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta benralitsumabiin ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella benralitsumabin puhdistuma tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot olivat 30–80 ml/min, oli verrannollinen puhdistumaan potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tutkittavista, joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot ovat alle 30 ml/min, on saatavilla vain vähän tietoa. Benralitsumabi ei kuitenkaan poistu munuaisten kautta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta benralitsumabiin ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät ensisijaisesti poistu maksan kautta, joten maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan benralitsumabin puhdistumaan. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella maksan toimintaa kuvaavien biomerkkiaineiden (ASAT, ALAT ja bilirubiini) pitoisuuksilla lähtötilanteessa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta benralitsumabin puhdistumaan.

#### *Lääkkeiden yhteisvaikutukset*

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Benralitsumabin ei odoteta vaikuttavan muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tavallisesti samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla (montelukastilla, parasetamolilla, protonipumpun estäjillä, makrolideilla ja teofylliinillä/aminofylliinillä) ei ollut vaikutusta benralitsumabin puhdistumaan astmapotilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koska benralitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, sillä ei ole tehty geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia.

#### Toksikologia ja farmakologia koe-eläimillä

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten, apinoilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Cynomolgus-apinoille laskimoon tai ihon alle antamiseen liittyi eosinofiilipitoisuuksien pienenemistä äärisverenkierrossa ja luuytimessä, toksikologisia löydöksiä ei ollut.

#### Raskaus

Tiineillä Cynomolgus-apinoilla tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu benralitsumabiin liittyviä emoihin tai alkioihin/sikiöihin kohdistuvia tai postnataalisia vaikutuksia.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeita ei ole tehty. Benralitsumabin käytön yhteydessä ei havaittu lisääntymistä koskevien parametrien huononemista uros- tai naaraspuolisilla Cynomolgus-apinoilla. Hedelmällisyyteen liittyvien korvikeparametrien (kuten elinten massan ja lisääntymiselinten kudosten histopatologian) tarkastelussa benralitsumabia saaneilla eläimillä ei havaittu viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä. Eosinofiilien vähenemistä havaittiin kuitenkin apinoiden poikasilla, joiden emot olivat saaneet benralitsumabia tiineyden aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Histidiini  
Histidiinihydrokloridimonohydraatti  
Trehaloosidihydraatti  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Ei saa jäätyä. Älä ravista.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Yksi ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä, tyypin I lasista valmistetussa ruiskussa, jossa on 29 gaugen n. 12 mm:n pituinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa on viistetty kärki, kova neulansuojus ja fluorotec-päällystetty männän pysäytin passiivisessa turvalaitteessa.

Pakkaus sisältää yhden kerta-antoon tarkoitetun esitäytetyn ruiskun.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Fasenra-injektioneste, liuos toimitetaan steriilissä kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, joka on tarkoitettu henkilökohtaiseen käyttöön. Älä ravista. Älä käytä, jos valmiste on jäänyt.

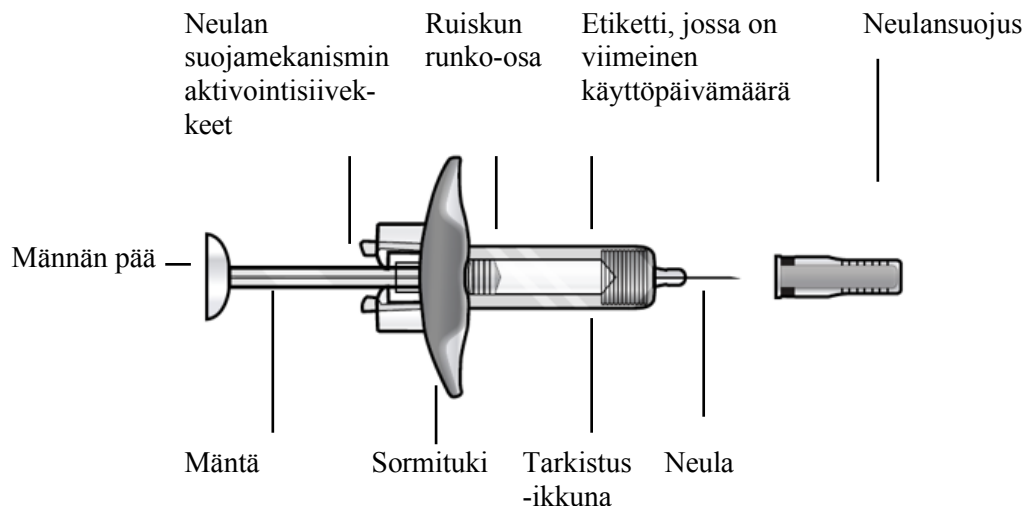
## Pistoksen antaminen

Ennen injektion antamista lämmitä Fasenra antamalla pakkauksen olla huoneenlämmössä. Tämä kestää yleensä 30 minuuttia. Anna injektio 24 tunnin kuluessa tai laita ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

### Käyttöohje esitäytetylle ruiskulle, jossa on neulan suojamekanismi

**Kuvassa 1** esitetään injektion antamisen eri vaiheisiin liittyvät esitäytetyn ruiskun osat.

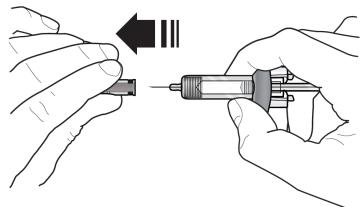
**Kuva 1**



**Älä koske neulan suojamekanismin aktivointisiivekkeisiin**, ettei neulan suojamekanismi aktivoitu ennenaikaisesti.

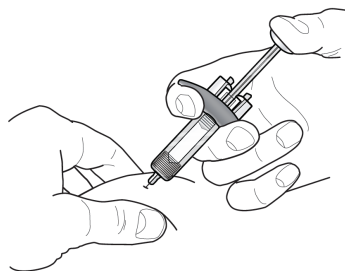
1 **Pidä kiinni ruiskun runko-osasta**, älä männästä, irrottaessasi esitäytetyn ruiskun alustasta. Tarkista ruiskuun merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä. Tarkista ennen injektion antoa, näkykö Fasenra-valmisteesta hiukkasia tai värimuutoksia. Fasenra on kirkasta tai opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleankeltaista, ja se saattaa sisältää läpikuultavia, valkoisia tai luonnonvalkoisia hiukkasia. Älä käytä Fasenra-valmistetta, jos neste on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää suuria hiukkasia tai vierasaineita. Ruiskussa saattaa olla pieni ilmakupla. Tämä on normaalia. **Älä** poista ilmakuplaa ennen injektion antamista.

2

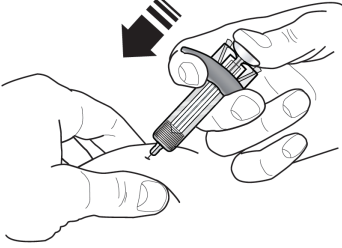
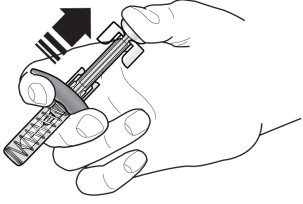


Älä poista neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään. Pidä ruiskua kiinni runko-osasta ja poista neulansuojus suoraan vetämällä. Älä pidä kiinni männästä tai männän päästä poistaessasi neulansuojusta, ettei mäntä liiku. Jos esitäytetty ruisku on vahingoittunut tai kontaminoitunut (esimerkiksi pudotettu niin, ettei neulansuojus ole paikoillaan), hävitä se ja käytä uutta esitäytettyä ruiskua.

3



Purista ihoa varovasti ja pistä neula suositeltuun pistoskohtaan (olkavarteen, reiteen tai vatsaan).

<p>4</p> 	<p>Injisoi koko liuos painamalla mäntä pohjaan asti, niin että männän pää on <b>kokonaan</b> neulan suojamekanismin aktivointisiivекkeiden välissä. <b>Tämä on tarpeen neulan suojamekanismin aktivoimiseksi.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Kun olet antanut injektion, pidä edelleen mäntä pohjaan painettuna ja vedä neula pois ihosta. Vapauta mäntä, jolloin neulan suojamekanismi laukeaa ja peittää neulan. <b>Älä laita neulansuojusta takaisin esitäytettyyn ruiskuun.</b></p>
<p>6 Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.</p>	

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB  
SE151 85 Södertälje  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1252/001

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 8.1.2018

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland  
21703  
Yhdysvallat

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool, L24 9JW  
Iso-Britannia

MedImmune Pharma B.V., Nijmegen  
Lagelandseweg 78  
Nijmegen, 6545CG  
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fasenra 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
benralizumab.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg benralizumabia 1 ml:ssa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
1 esitäytetty ruisku

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.  
Älä ravista.  
Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa valolta suojassa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1252/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ESITÄYTETTY RUISKU LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fasenra 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
benralizumab.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**5. MUUTA**

Ihon alle.  
Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Älä ravista.  
Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa valolta suojassa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Fasenra 30 mg  
injektio  
benralizumab.  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 ml

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Fasenra 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku benralitsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Fasenra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fasenra-valmistetta
3. Miten Fasenra-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fasenra-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Fasenra on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Fasenra on

Fasenra on lääke, jonka vaikuttava aine on benralitsumabi. Benralitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine eli eräänlainen proteiini, joka tunnistaa elimistössä tietyn kohdeaineen ja kiinnittyy siihen. Benralitsumabin kohde on proteiini, joka on nimeltään interleukiini 5 -reseptori ja jota esiintyy erityisesti tietyn tyypissä valkosoluissa, eosinofiileissä.

##### Mihin Fasenra-valmistetta käytetään

Fasenra-valmistetta käytetään **vaikean eosinofiilisen astman** hoitoon aikuisille. Eosinofiilinen astma on astmatyyppi, jossa potilaalla on liikaa eosinofiilejä veressä tai keuhkoissa.

Fasenra-valmistetta käytetään yhdessä muiden astman hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa (suuret kortikosteroidi-inhalaattorien annokset ja muut astmalääkkeet), kun pelkästään näillä muilla lääkkeillä ei saada pidettyä sairautta hyvässä hoitotasapainossa.

##### Miten Fasenra vaikuttaa

Eosinofiilit ovat valkosoluja, jotka ovat osallisina astmaan liittyvän tulehduksen kehittymisessä. Fasenra kiinnittyy eosinofiileihin ja auttaa vähentämään niiden määrää.

##### Mitkä ovat Fasenra-valmisteen käytöstä saatavat hyödyt?

Fasenra saattaa vähentää astmakohtausten määrää, helpottaa hengittämistä ja vähentää astmaoireita. Jos otat suun kautta otettavia kortikosteroideja, Fasenra-valmisteen käytön ansiosta saatat pystyä myös pienentämään päivittäistä suun kautta otettavien kortikosteroidien annosta, joka tarvitaan, jotta astma pysyy hoitotasapainossa, tai lopettamaan niiden käytön.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fasentra-valmistetta

### Älä käytä Fasentra-valmistetta:

- jos olet **allerginen** benralitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). **Tarkista lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Fasentra-valmistetta:

- jos sinulla on **loisinfektio** tai asut alueella tai aiot matkustaa alueelle, jolla loisinfektiot ovat yleisiä. Tämä lääke saattaa heikentää vastustuskykyäsi tietyille loisinfektioille.
- jos olet **aiemmin** saanut **allergisen reaktion pistoksesta tai jostakin lääkkeestä** (katso allergisen reaktion oireet kohdasta 4).

Keskustele myös lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa, kun sinulle annetaan Fasentra-valmistetta:

- jos **astmasi ei ole hoitotasapainossa tai pahenee** tämän lääkkeen käytön aikana
- jos sinulla ilmenee **allergisen reaktion** oireita (katso kohta 4). Tätä lääkettä saaneilla potilailla on ilmennyt allergisia reaktioita.

### Muut astmalääkkeet

**Älä lopeta äkillisesti** astmaa ehkäisevän lääkityksen käyttöä Fasentra-valmisteen käytön aloittamisen jälkeen.

Lääkäri saattaa kokeilla joidenkin näiden lääkkeiden, erityisesti kortikosteroidien, annoksen pienentämistä, jos sinulla havaittu hoitovaste sen sallii. Annosta pienennetään vähitellen lääkärin valvonnassa.

### Muut lääkevalmisteet ja Fasentra

**Kerro lääkärille**, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, ennen kuin käytät Fasentra-valmistetta.

### Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen turvallisuudesta ja hyödyistä alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Fasentra-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri toisin määrää. Ei tiedetä, voiko Fasentra vaikuttaa haitallisesti syntymättömään lapseesi.

Ei tiedetä, erittyvätkö Fasentra-valmisteen aineosat rintamaitoon. **Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa.**

### Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Fasentra vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## 3. Miten Fasentra-valmistetta käytetään

Fasentra-valmisteen antaa lääkäri, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen pistoksena ihon alle (ihonalaisesti).

**Suosittelun annos** on 30 mg:n pistos. Kolme ensimmäistä pistosta annetaan 4 viikon välein.

Tämän jälkeen saat 30 mg:n pistoksen 8 viikon välein.

## **Jos Fasenra-annos jää antamatta**

**Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai sairaalaan mahdollisimman pian** uuden vastaanottoajan sopimiseksi.

## **Fasenra-hoidon lopettaminen**

Älä lopeta Fasenra-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Fasenra-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa pahentaa astmaoireita ja astma-kohtaukset saattavat alkaa uudelleen.

**Ota yhteyttä lääkäriin**, jos astmaoireesi pahenevat Fasenra-pistoshoiton aikana.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Allergiset reaktiot**

Jotkut voivat saada allergisia reaktioita. Nämä reaktiot ovat yleisiä (niitä voi ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä**) ja voivat ilmaantua tuntien tai päivien kuluttua pistoksen saamisesta.

Oireita ovat yleensä:

- nokkosihottuma
- ihottuma.

Jos epäilet, että sinulla on allerginen reaktio, **hakeudu välittömästi hoitoon**.

### **Muut haittavaikutukset:**

**Yleiset** (saattavat ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä**):

- päänsärky
- nielutulehdus (kurkkukipu)
- kuume (voimakas lämmönnousu)
- pistoskohdan reaktio (kuten kipu, punoitus, kutina, turvotus lähellä kohtaa, johon pistos annettiin).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Fasenra-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Hävitä valmiste, jos se on otettu jääkaapista yli 24 tuntia aiemmin.

Älä ravista. Ei saa jäätyä.

Fasenra on tarkoitettu vain kerta-antoon. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Fasenra sisältää

Vaikuttava aine on benralitsumabi. Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1 ml liuosta, joka sisältää 30 mg benralitsumabia.

Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Fasenra on liuos kirkkaassa lasiruiskussa. Sen väri saattaa vaihdella värittömästä keltaiseen. Se saattaa sisältää hiukkasia.

Fasenra on saatavilla pakkauksessa, jossa on 1 esitäytetty ruisku.

### Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB  
SE151 85  
Södertälje  
Ruotsi

### Valmistaja

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool, L24 9JW  
Iso-Britannia

MedImmune Pharma B.V., Nijmegen  
Lagelandseweg 78  
Nijmegen, 6545CG  
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**  
AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**  
AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**  
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**  
AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**  
AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**  
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**  
AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**  
AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**  
AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**  
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**  
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**  
AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**  
AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**  
AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->  
**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

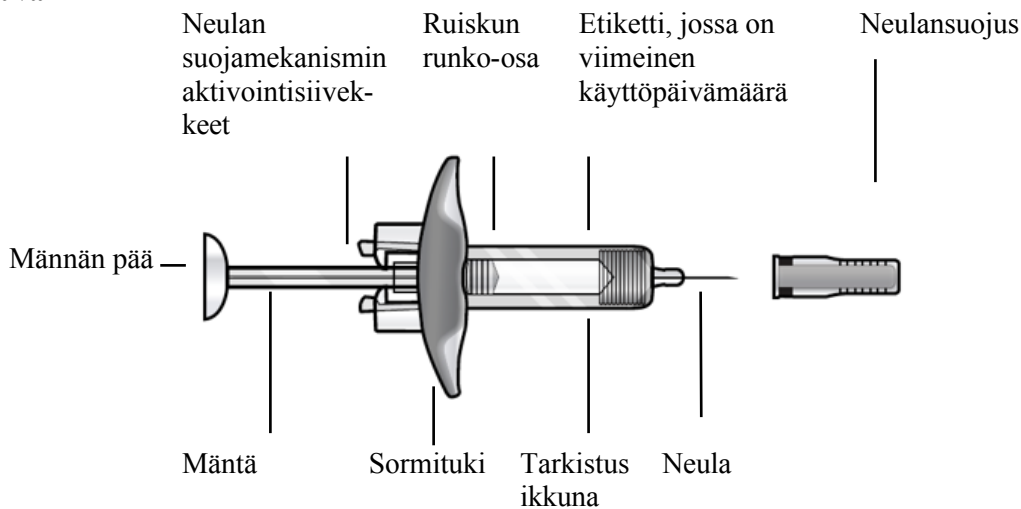
### Pistoksen antaminen

Ennen injektion antamista lämmitä Fasenra antamalla pakkauksen olla huoneenlämmössä. Tämä kestää yleensä 30 minuuttia. Anna injektio 24 tunnin kuluessa tai hävitä terävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa.

### Käyttöohje esitetyille ruiskulle, jossa on neulan suojamekanismi

**Kuvassa 1** esitetään injektion antamisen eri vaiheisiin liittyvät esitetyt ruiskun osat.

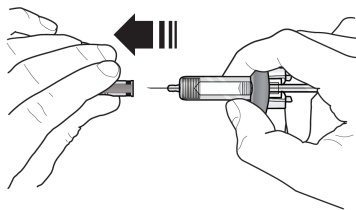
#### **Kuva 1**



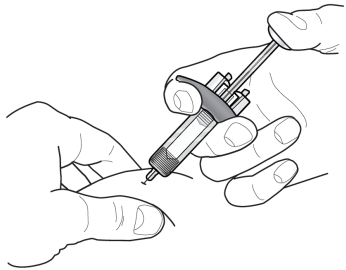
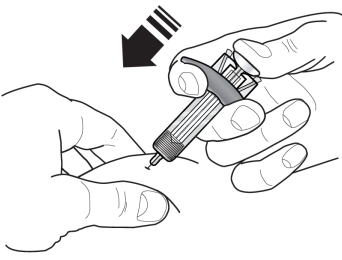
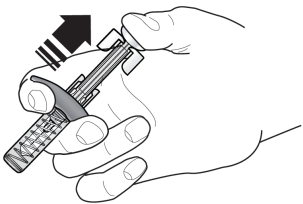
**Älä koske neulan suojamekanismin aktivointisiivekkeisiin, ettei neulan suojamekanismi aktivoitu ennen aikaisesti.**

**1 Pidä kiinni ruiskun runko-osasta, älä männästä, irrottaessasi esitetyt ruiskun alustasta.** Tarkista ruiskuun merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä. Tarkista ennen injektion antoa, näkykö Fasenra-valmisteesta hiukkasia tai värimuutoksia. Fasenra on kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleankeltaista, ja se saattaa sisältää läpikuultavia, valkoisia tai luonnonvalkoisia hiukkasia. Älä käytä Fasenra-valmistetta, jos neste on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää suuria hiukkasia tai vierasaineita. Ruiskussa saattaa olla pieni ilmakupla. Tämä on normaalia. **Älä** poista ilmakuplaa ennen injektion antamista.

**2**



Älä poista neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään. Pidä ruiskua kiinni runko-osasta ja poista neulansuojus suoraan vetämällä. Älä pidä kiinni männästä tai männän päästä poistaessasi neulansuojusta, ettei mäntä liiku. Jos esitetyt ruisku on vahingoittunut tai kontaminoitunut (esimerkiksi pudotettu niin, ettei neulansuojus ole paikoillaan), hävitä se ja käytä uutta esitettyä ruiskua.

<p>3</p> 	<p>Purista ihoa varovasti ja pistä neula suositeltuun pistoskohtaan (olkavarteen, reiteen tai vatsaan).</p>
<p>4</p> 	<p>Injisoi koko liuos painamalla mäntä pohjaan asti, niin että männän pää on <b>kokonaan</b> neulan suojamekanismin aktivointisiivikkeiden <b>välissä</b>. <b>Tämä on tarpeen neulan suojamekanismin aktivoimiseksi.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Kun olet antanut injektion, pidä edelleen mäntä pohjaan painettuna ja vedä neula pois ihosta. Vapauta mäntä, jolloin neulan suojamekanismi laukeaa ja peittää neulan. <b>Älä laita neulansuojusta takaisin esitäytettyyn ruiskuun.</b></p>
<p>6 Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.</p>	