

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Napunjena štrcaljka

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg benralizumaba* u 1 ml.

Napunjena brizgalica

Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 mg benralizumaba* u 1 ml.

*Benralizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki
Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (Fasenra Pen)

Bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina, koja može sadržavati prozirne ili bijele do bjelkaste čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

Lijek Fasenra je indiciran kao dodatna terapija održavanja kod odraslih bolesnika s teškom eozinofilnom astmom koja nije dovoljno dobro kontrolirana unatoč liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim β -agonistima (vidjeti dio 5.1).

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)

Lijek Fasenra je indiciran kao dodatna terapija kod odraslih bolesnika koji imaju relapsirajuću ili refraktornu eozinofilnu granulomatozu s poliangiitisom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Fasenra trebaju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je benralizumab indiciran (vidjeti dio 4.1).

Nakon odgovarajuće obuke o tehnici supkutanog injiciranja i edukacije o znakovima i simptomima reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4), bolesnici bez anafilaksije u povijesti bolesti ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati lijek Fasenra ako liječnik utvrdi da je to prikladno, uz medicinsko praćenje prema potrebi. Samostalnu primjenu treba razmotriti samo u bolesnika koji već imaju iskustva s liječenjem lijekom Fasenra.

Doziranje

Fasenra je namijenjena za dugoročno liječenje. Najmanje jednom godišnje potrebno je donijeti odluku o nastavku liječenja na temelju težine bolesti, razine kontrole bolesti i broja eozinofila u krvi.

Astma

Preporučena doza benralizumaba je 30 mg i primjenjuje se supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana.

EGPA

Preporučena doza benralizumaba je 30 mg i primjenjuje se supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna.

Kod bolesnika u kojih se razviju životno ugrožavajuće manifestacije EGPA-a treba ocijeniti potrebu za nastavkom liječenja jer se Fasenra nije ispitivala u toj populaciji.

Propuštena doza

Ako je na planirani datum propuštena injekcija benralizumaba, doziranje se treba nastaviti što je prije moguće prema indiciranom režimu doziranja. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fasenra kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s astmom nisu ustanovljene. Trenutno dostupni ograničeni podaci o primjeni kod djece u dobi od 6 do 11 godina i podaci o primjeni kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fasenra kod djece mlađe od 6 godina s astmom nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fasenra kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s EGPA-om nisu ustanovljene.

Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Lijek Fasenra treba injicirati u bedro ili abdomen. Ako injekciju daje zdravstveni radnik ili njegovatelj, lijek se može primijeniti i u nadlakticu. Ne smije se injicirati u područja gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, eritematozna ili tvrda.

Sveobuhvatne upute za primjenu lijeka uz pomoć napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice navedene su u „Uputama za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Egzacerbacije astme

Fasenra se ne smije koristiti za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku za savjet ako im je astma i dalje nekontrolirana ili ako se pogorša nakon početka liječenja.

Kortikosteroidi

Ne preporučuje se nagli prekid primjene kortikosteroida nakon uvođenja liječenja lijekom Fasenra. Ako je potrebno, doze kortikosteroida treba smanjivati postupno i pod nadzorom liječnika.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon primjene benralizumaba javile su se akutne sistemske reakcije uključujući anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, papulozna urtikarija, osip) (vidjeti dio 4.8). Te se reakcije mogu javiti unutar nekoliko sati nakon primjene, ali u nekim slučajevima nastupaju kasnije (tj. nakon nekoliko dana).

Anafilaksija u povijesti bolesti koja nije povezana sa benralizumabom može biti rizični faktor za pojavu anafilaksije nakon primjene lijeka Fasenra (vidjeti dio 4.3). U skladu s kliničkom praksom, bolesnike treba pratiti tijekom odgovarajućeg vremena nakon primjene lijeka Fasenra.

Ako nastupi reakcija preosjetljivosti, mora se trajno prekinuti liječenje lijekom Fasenra i uvesti odgovarajuća terapija.

Parazitska (helminska) infekcija

Eozinofili mogu sudjelovati u imunom odgovoru na neke infekcije helmintima. Bolesnici s poznatim infekcijama helmintima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Nije poznato može li benralizumab utjecati na bolesnikov odgovor protiv infekcija helmintima.

Bolesnike s postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije uvođenja benralizumaba. Ako se bolesnici zaraze dok primaju terapiju i ne odgovaraju na liječenje antihelminticima, liječenje benralizumabom treba prekinuti dok se infekcija ne povuče.

EGPA koji ugrožava organe ili život

Fasenra se nije ispitivala kod bolesnika s aktivnim manifestacijama EGPA-a koje ugrožavaju organe ili život (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je provedeno u 103 bolesnika u dobi od 12 do 21 godinu, s teškom astmom, čini se da benralizumab nije imao utjecaj na odgovore humoralnih protutijela koji su bili inducirani cijepljenjem sezonskim cjepivom protiv virusa gripe. Ne očekuje se da će benralizumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Enzimi citokroma P450, efluksne pumpe i mehanizmi vezivanja proteina ne sudjeluju u klirensu benralizumaba. Nema dokaza ekspresije IL-5R α na hepatocitima. Deplecija eozinofila ne dovodi do kroničnih sistemskih promjena proupalnih citokina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni benralizumaba kod trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Monoklonska protutijela poput benralizumaba linearno se prenose kroz posteljicu kako trudnoća odmiče; stoga će potencijalna izloženost ploda vjerojatno biti veća tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Fasentra tijekom trudnoće. Njegovu primjenu kod trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se benralizumab ili njegovi metaboliti u ljudsko ili životinjsko mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili trajno/privremeno obustaviti liječenje lijekom Fasentra, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala neželjene učinke benralizumaba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fasentra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil benralizumaba sličan je kod astme i EGPA-a.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja astme su glavobolja (8%) i faringitis (3%). Najčešća prijavljena nuspojava kod liječenja EGPA-a je glavobolja (17%). Kod liječenja benralizumabom prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije različite težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene benralizumaba tijekom kliničkih ispitivanja kod astme i EGPA-a i nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Tablični prikaz nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	faringitis ^a	često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti ^b anafilaktička reakcija	često nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^c	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija reakcija na mjestu injiciranja ^d	često

a. Pojam „faringitis“ obuhvaćao je sljedeće objedinjene preporučene pojmove: faringitis, bakterijski faringitis, virusni faringitis, streptokokni faringitis.

b. Pojam „reakcije preosjetljivosti“ obuhvaćao je sljedeće objedinjene preporučene pojmove: urtikarija, papulozna urtikarija i osip. Za primjere prijavljenih manifestacija povezanih s lijekom i opis vremena do nastupa vidjeti dio 4.4.

c. Vrlo često u ispitivanju kod EGPA-a.

d. Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injiciranja

U placebom kontroliranim ispitivanjima kod astme, reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, pruritus, papule) javile su se kod 2,2% bolesnika liječenih preporučenom dozom benralizumaba i 1,9% onih koji su primali placebo. Događaji su bili prolazne prirode.

Dugoročna sigurnost

U 56-tjednom produžetku ispitivanja (Ispitivanje 4) provedenom kod bolesnika s astmom iz Ispitivanja 1, 2 i 3, 842 ispitanika bila su liječena preporučenom dozom lijeka Fasentra i ostala su u ispitivanju. Sveukupan sigurnosni profil bio je sličan kao i u gore opisanim ispitivanjima kod astme. Dodatno, u otvorenom nastavku ispitivanja sigurnosti (Ispitivanje 5) kod bolesnika s astmom iz prethodnih ispitivanja, 226 bolesnika bilo je liječeno preporučenom dozom lijeka Fasentra do 43 mjeseca. U kombinaciji s razdobljem liječenja u prethodnim ispitivanjima, to odgovara medijanu praćenja od 3,4 godine (raspon 8,5 mjeseci – 5,3 godine). Sigurnosni profil tijekom ovog razdoblja praćenja bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka Fasentra.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni kod pedijatrijskih bolesnika ograničeni su. U ispitivanjima faze 3 sudjelovalo je 108 adolescenata s astmom u dobi od 12 do 17 godina (Ispitivanje 1: n = 53; Ispitivanje 2: n = 55). Među njima je njih 46 primalo placebo, 40 je primalo benralizumab svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana, dok su njih 22 primala benralizumab svaka 4 tjedna. Adolescentni bolesnici u dobi od 12 do 17 godina (n=86) iz Ispitivanja 1 i 2 nastavili su liječenje benralizumabom u Ispitivanju 4 tijekom do 108 tjedana. Primijećeno je da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescentnoj populaciji bile slične onima opaženima kod odraslih.

U otvorenom, nekontroliranom ispitivanju farmakokinetike i farmakodinamike u trajanju od 48 tjedana provedenom kod ograničenog broja pedijatrijskih bolesnika (n=28) s nekontroliranom teškom astmom, profil sigurnosti kod bolesnika u dobi od 6 do 11 godina bio je sličan onome u odrasloj i adolescentnoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su se ispitivanjima bolesnicima s eozinofilnom astmom davale supkutane doze do 200 mg bez znakova toksičnosti povezane s dozom.

Nema specifičnog liječenja za predoziranje benralizumabom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, ostali sistemski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, ATK oznaka: R03DX10

Mehanizam djelovanja

Benralizumab je humanizirano, afukozilirano monoklonsko protutijelo koje djeluje protiv eozinofila (IgG1, kapa). Veže se specifično za alfa podjedinicu humanog receptora interleukina-5 (IL-5R α). Receptor IL-5 specifično se eksprimira na površini eozinofila i bazofila. Odsutnost fukoze u Fc domeni benralizumaba dovodi do većeg afiniteta za Fc γ RIII receptore na imunosnim izvršnim stanicama, kao što su NK (engl. *natural killer*) stanice. To dovodi do apoptoze eozinofila i bazofila putem pojačane stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), koja smanjuje eozinofilnu upalu.

Farmakodinamički učinci

Učinak na eozinofile u krvi

Kod bolesnika s astmom liječenje benralizumabom dovodi do gotovo potpune deplecije eozinofila u krvi unutar 24 sata nakon prve doze, koja se zatim održava tijekom cijelog liječenja. Depleciju eozinofila u krvi prati smanjenje serumskih razina eozinofilnih granularnih proteina (eozinofilnog neurotoksina [engl. *eosinophil derived neurotoxin*, EDN] i eozinofilnog kationskog proteina [engl. *eosinophil cationic protein*, ECP]) te smanjenje broja bazofila u krvi.

Kod bolesnika s EGPA-om deplecija eozinofila u krvi bila je u skladu s učinkom opaženim u ispitivanjima kod astme. Deplecija eozinofila u krvi zabilježena je u prvoj promatranoj vremenskoj točki, nakon 1 tjedna liječenja, a održala se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja.

Učinak na eozinofile u sluznici dišnih putova

Učinak benralizumaba na eozinofile u sluznici dišnih putova bolesnika s astmom koji imaju povišen broj eozinofila u sputumu (najmanje 2,5%) ocjenjivao se u 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 1, u kojem se benralizumab primjenjivao u supkutanoj dozi od 100 mg ili 200 mg. U tom je ispitivanju medijan pada početnog broja eozinofila u sluznici dišnih putova iznosio 96% u skupini liječenoj benralizumabom te 47% u onoj koja je primala placebo (p=0,039).

Klinička djelotvornost

Astma

Djelotvornost benralizumaba ocjenjivala se u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja s paralelnim skupinama u trajanju od 28 do 56 tjedana, koja su provedena kod bolesnika u dobi od 12 do 75 godina.

U tim se ispitivanjima benralizumab primjenjivao kao dodatak osnovnoj terapiji u dozi od 30 mg jedanput svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana, a ocjenjivao se u odnosu na placebo.

Dva ispitivanja učinaka na egzacerbacije – SIROCCO (Ispitivanje 1) i CALIMA (Ispitivanje 2) uključila su ukupno 2510 bolesnika s teškom nekontroliranom astmom; 64% bolesnika bile su žene, a srednja vrijednost dobi iznosila je 49 godina. Bolesnici su imali 2 ili više egzacerbacija astme (srednja vrijednost je 3) koje su zahtijevale primjenu oralnih ili sistemskih kortikosteroida tijekom proteklih 12 mjeseci, 1,5 ili više bodova na Upitniku za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire-6*, ACQ-6) pri probiru te smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (srednja vrijednost procijenjenog forsiranog izdisajnog volumena u 1 sekundi [FEV₁] prije primjene bronhodilatatora bila je 57,5%) unatoč redovitom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (IKS) (Ispitivanje 1) odnosno umjerenim do visokim dozama IKS-a (Ispitivanje 2) te dugodjelujućim β -agonistom (engl. *long-acting β -agonist*, LABA); primijenjen je najmanje jedan dodatni lijek za terapiju održavanja u 51% bolesnika u Ispitivanju 1 i 41% u Ispitivanju 2.

U ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida (OKS) pod nazivom ZONDA (Ispitivanje 3) ukupno je bilo uključeno 220 bolesnika s astmom (61% žene, a srednja vrijednost dobi iznosila je 51 godinu); svakodnevno su primali OKS (u dozi od 8 - 40 mg na dan; medijan 10 mg) kao dodatak redovitoj terapiji visokim dozama IKS-a i LABA lijekom, u kombinaciji s najmanje jednim dodatnim lijekom za održavanje kontrole astme u 53% slučajeva. Ispitivanje je uključivalo 8-tjedno uvodno razdoblje, tijekom kojega se doza OKS-a titrirala do minimalne učinkovite doze kojom se ne gubi kontrola astme. Bolesnici su imali broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l te najmanje jednu egzacerbaciju u proteklih 12 mjeseci.

Iako su se u ispitivanjima 1, 2 i 3 ocjenjivala 2 režima doziranja, preporučeni režim doziranja je primjena benralizumaba svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.2), jer kod učestalije primjene nije primijećena dodatna korist. Sažeti rezultati u tekstu niže odnose se na preporučeni režim doziranja.

Ispitivanja egzacerbacije

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa klinički značajnih egzacerbacija astme kod bolesnika kojima je broj eozinofila u krvi na početku ispitivanja iznosio ≥ 300 stanica/ μ l i koji su uzimali visoke doze IKS-a te LABA lijek. Klinički značajna egzacerbacija astme definirana je kao pogoršanje astme koje je zahtijevalo primjenu oralnih/sistemskih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana i/ili posjet hitnoj službi koji je zahtijevao primjenu oralnih/sistemskih kortikosteroida i/ili hospitalizaciju. Kod bolesnika na terapiji održavanja OKS-om definirana je kao privremeno povećanje stabilne doze oralnih/sistemskih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana ili injekcija jedne doze depo kortikosteroida.

U oba ispitivanja, bolesnici koji su imali razinu eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l i koji su primali benralizumab doživjeli su značajna smanjenja godišnjih stopa egzacerbacija u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Nadalje, promjena srednje vrijednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrijednost pokazala je korisne učinke počevši već od 4. tjedna, što se održalo sve do kraja liječenja (Tablica 2).

Smanjenja stopa egzacerbacija primijećena su neovisno o početnom broju eozinofila; međutim, veći broj eozinofila na početku liječenja utvrđen je kao potencijalni pretkazatelj boljeg odgovora na liječenje, osobito za FEV₁.

Tablica 2. Rezultati za godišnju stopu egzacerbacija i plućnu funkciju na kraju liječenja u Ispitivanjima 1 i 2 prema broju eozinofila

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Benralizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μl^{a}	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Klinički značajne egzacerbacije				
Stopa	0,74	1,52	0,73	1,01
Razlika	-0,78		-0,29	
Omjer stopa (95% CI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
(p-vrijednost)	< 0,001		0,019	
FEV ₁ prije primjene bronhodilatatora (l)				
Srednja početna vrijednost	1,660	1,654	1,758	1,815
Poboljšanje od početne vrijednosti	0,398	0,239	0,330	0,215
Razlika (95% CI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
p-vrijednost	0,001		0,010	
Broj eozinofila u krvi < 300 stanica/ μl^{b}	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Klinički značajne egzacerbacije				
Stopa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razlika	-0,23		-0,55	
Omjer stopa (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV ₁ prije primjene bronhodilatatora (l)				
Srednja vrijednost promjene	0,248	0,145	0,140	0,156
Razlika (95% CI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

a. Populacija predviđena za liječenje (bolesnici liječeni visokim dozama IKS-a kojima je broj eozinofila u krvi iznosio ≥ 300 stanica/ μ l).

b. Nema statističku snagu za otkrivanje razlike između liječenja kod bolesnika kojima je broj eozinofila < 300 stanica/ μ l.

Objedinjeni podaci iz Ispitivanja 1 i 2 pokazali su brojčano veće smanjenje stope egzacerbacija i veća poboljšanja vrijednosti FEV₁ kod većih početnih vrijednosti eozinofila u krvi.

Stopa egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju i/ili posjet hitnoj službi među bolesnicima liječenima benralizumabom u odnosu na one koji su primali placebo u Ispitivanju 1 iznosila je 0,09 naspram 0,25 (omjer stopa: 0,37; 95% CI: 0,20; 0,67, $p \leq 0,001$), dok je u Ispitivanju 2 iznosila 0,12 naspram 0,10 (omjer stopa: 1,23; 95% CI: 0,64; 2,35, $p = 0,538$). U Ispitivanju 2 zabilježen je premalen broj događaja u skupini koja je primala placebo da bi se mogli donijeti zaključci o egzacerbacijama koje su zahtijevale hospitalizaciju ili posjet hitnoj službi.

I u Ispitivanju 1 i u Ispitivanju 2 su bolesnici koji su primali benralizumab doživjeli statistički značajna smanjenja simptoma astme (ukupan rezultat za astmu) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Slična poboljšanja u korist benralizumaba opažena su i za rezultat upitnika ACQ-6 te rezultat

Standardiziranog upitnika o kvaliteti života kod astme za osobe u dobi od 12 i više godina (engl. *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older*, AQLQ(S)+12) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika između liječenja s obzirom na srednju vrijednost promjene ukupnih rezultata za simptome astme (ACQ-6 i AQLQ(s)+12) od početka ispitivanja do kraja liječenja – Bolesnici liječeni visokim dozama IKS-a kojima je broj eozinofila u krvi iznosio ≥ 300 stanica/ μ l

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Benralizumab (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Benralizumab (n ^a = 239)	Placebo (n ^a = 248)
Ukupan rezultat za simptome astme ^b				
Srednja početna vrijednost	2,68	2,74	2,76	2,71
Poboljšanje od početne vrijednosti	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Razlika (95% CI)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
p-vrijednost	0,012		0,019	
ACQ-6				
Srednja početna vrijednost	2,81	2,90	2,80	2,75
Poboljšanje od početne vrijednosti	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Razlika (95% CI)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Srednja početna vrijednost	3,93	3,87	3,87	3,93
Poboljšanje od početne vrijednosti	1,56	1,26	1,56	1,31
Razlika (95% CI)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

^{a.} Broj bolesnika (n) neznatno se razlikuje zbog broja bolesnika za koje su bili dostupni podaci za svaku pojedinu varijablu. Navedeni podaci temelje se na posljednjim dostupnim podacima za svaku varijablu.

^{b.} Ljestvica za ocjenjivanje simptoma astme: ukupan rezultat kreće se od 0 (najmanje) do 6 (najviše), dok se rezultat za dnevne i noćne simptome astme kreće od 0 (najmanje) do 3 (najviše). Pojedinačni rezultati za dnevne i noćne simptome bili su slični.

Analize podskupina prema egzacerbacijama u anamnezi

Analize podskupina iz Ispitivanja 1 i 2 pokazale su da je veći broj egzacerbacija u anamnezi bolesnika potencijalni pretkazatelj boljeg odgovora na liječenje. Kada se razmatraju samostalno ili u kombinaciji s početnim brojem eozinofila u krvi, ti faktori mogu dodatno ukazati na bolesnike koji bi mogli ostvariti bolji odgovor na liječenje benralizumabom (Tablica 4).

Tablica 4. Stopa egzacerbacija i plućna funkcija (FEV₁) na kraju liječenja prema broju egzacerbacija u prethodnih godinu dana - Bolesnici liječeni visokim dozama IKS-a kojima je broj eozinofila u krvi iznosio ≥ 300 stanica/ μ l

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Benralizumab (N = 267)	Placebo (N = 267)	Benralizumab (N = 239)	Placebo (N = 248)
2 prethodne egzacerbacije na početku ispitivanja				
n	164	149	144	151
Stopa egzacerbacija	0,57	1,04	0,63	0,62
Razlika	-0,47		0,01	
Omjer stopa (95% CI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Srednja vrijednost promjene FEV ₁ prije primjene bronhodilatatora	0,343	0,230	0,266	0,236
Razlika (95% CI)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
3 ili više prethodnih egzacerbacija na početku ispitivanja				
n	103	118	95	97
Stopa egzacerbacija	0,95	2,23	0,82	1,65
Razlika	-1,28		-0,84	
Omjer stopa (95% CI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Srednja vrijednost promjene FEV ₁ prije primjene bronhodilatatora	0,486	0,251	0,440	0,174
Razlika (95% CI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Ispitivanja smanjenja doze oralnih kortikosteroida

Učinak benralizumaba na smanjenje primjene OKS-a u terapiji održavanja ocjenjivao se u placebom kontroliranom ispitivanju ZONDA (Ispitivanje 3) i otvorenom ispitivanju s jednom skupinom PONENTE (Ispitivanje 6).

Primarna mjera ishoda u Ispitivanju 3 bilo je postotno smanjenje od početne do završne doze OKS-a tijekom 24. - 28. tjedna, uz održanu kontrolu astme. Rezultati Ispitivanja 3 sažeto su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Učinak benralizumaba na smanjenje doze OKS-a, Ispitivanje 3

	Benralizumab (N=73)	Placebo (N=75)
Wilcoxonov test sume rangova (metoda za primarnu analizu)		
Medijan % smanjenja dnevne doze OKS-a od početne vrijednosti (95% CI)	75 (60; 88)	25 (0; 33)
p-vrijednost za Wilcoxonov test sume rangova	< 0,001	
Model proporcionalnih izgleda (analiza osjetljivosti)		
Postotno smanjenje doze OKS-a od početka ispitivanja do 28. tjedna		
Smanjenje za $\geq 90\%$	27 (37%)	9 (12%)
Smanjenje za $\geq 75\%$	37 (51%)	15 (20%)
Smanjenje za $\geq 50\%$	48 (66%)	28 (37%)
Smanjenje za $> 0\%$	58 (79%)	40 (53%)
Nema promjene ili nema smanjenja doze OKS-a	15 (21%)	35 (47%)
Omjer izgleda (95% CI)	4,12 (2,22; 7,63)	
Smanjenje dnevne doze OKS-a na 0 mg na dan*	22 (52%)	8 (19%)
Omjer izgleda (95% CI)	4,19 (1,58; 11,12)	
Smanjenje dnevne doze OKS-a na ≤ 5 mg na dan	43 (59%)	25 (33%)
Omjer izgleda (95% CI)	2,74 (1,41; 5,31)	
Stopa egzacerbacija	0,54	1,83
Omjer stopa (95% CI)	0,30 (0,17; 0,53)	
Stopa egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju/posjet hitnoj službi	0,02	0,32
Omjer stopa (95% CI)	0,07 (0,01; 0,63)	

*Samo bolesnici s optimiziranom početnom dozom OKS-a od 12,5 mg ili manje bili su kandidati za 100%-tno smanjenje doze OKS-a tijekom ispitivanja

U Ispitivanju 3 također su se ocjenjivali plućna funkcija, rezultat za simptome astme te rezultati upitnika ACQ-6 i AQLQ(S)+12, a nalazi su bili slični onima iz Ispitivanja 1 i 2.

U Ispitivanje 6 bilo je uključeno 598 odraslih bolesnika s teškom astmom (broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l pri uključivanju ili ≥ 300 stanica/ μ l tijekom prethodnih 12 mjeseci ako je broj pri uključivanju u ispitivanje iznosio < 150 stanica/ μ l) koji su bili ovisni o oralnim kortikosteroidima. Primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su prestali uzimati OKS uz održanu kontrolu astme te udio bolesnika koji su postigli završnu dozu OKS-a od ≤ 5 mg uz održanu kontrolu astme i uzimajući u obzir adrenalnu funkciju. Udio bolesnika koji su prestali uzimati OKS u terapiji održavanja iznosio je 62,9%. Udio bolesnika koji su postigli dozu OKS-a od ≤ 5 mg (uz održanu kontrolu astme i bez ograničenja zbog adrenalne funkcije) iznosio je 81,9%. Učinci na smanjenje doze OKS-a bili su slični neovisno o broju eozinofila u krvi pri uključivanju u ispitivanje (uključujući bolesnike s brojem eozinofila u krvi < 150 stanica/ μ l), a održali su se tijekom dodatnog razdoblja od 24 do 32 tjedna. Godišnja stopa egzacerbacija u Ispitivanju 6 bila je usporediva s onom prijavljenom u prethodnim ispitivanjima.

Dugoročni produžeci ispitivanja

Dugoročna djelotvornost i sigurnost benralizumaba lijeka Fasenra ocjenjivale su se u 56-tjednom produžetku ispitivanja faze 3 pod nazivom BORA (Ispitivanje 4). U ispitivanje su bila uključena 2123 bolesnika iz Ispitivanja 1, 2 i 3, od kojih su 2037 bolesnika bile odrasle osobe, a njih 86 adolescenti (u dobi od 12 ili više godina). U Ispitivanju 4 ocjenjivali su se dugoročni učinci benralizumaba na godišnju stopu egzacerbacija, plućnu funkciju, rezultate upitnika ACQ-6 i AQLA(S)+12 te održavanje smanjenja doze OKS-a uz 2 režima doziranja koja su se ispitivala u prethodnim ispitivanjima.

Uz preporučeni se režim doziranja smanjenje godišnje stope egzacerbacija opaženo u prethodnim placebom kontroliranim Ispitivanjima 1 i 2 (provedenima kod bolesnika s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l koji su uzimali visoke doze IKS-a) održalo i tijekom druge godine liječenja (Tablica 6). Među bolesnicima koji su primali benralizumab u prethodnim Ispitivanjima 1 i 2, njih 73% nije doživjelo egzacerbaciju u Ispitivanju 4.

Tablica 6. Egzacerbacije tijekom produljenog razdoblja liječenja^a

	Placebo^b (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Ispitivanja 1 i 2	Ispitivanja 1 i 2	Ispitivanje 4	Ispitivanja 1, 2 i 4^c
Stopa	1,23	0,65	0,48	0,56

^a. Bolesnici uključeni u Ispitivanje 4 iz prethodnih Ispitivanja 1 i 2 koji su imali početni broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l i uzimali visoke doze IKS-a.

^b. Bolesnici koji su primali placebo u Ispitivanjima 1 i 2 uključivali su se do kraja ovih prethodnih ispitivanja (48. tjedan u Ispitivanju 1, 56. tjedan u Ispitivanju 2).

^c. Ukupno trajanje liječenja: 104 – 112 tjedana.

Slično održanje učinka tijekom cijelog Ispitivanja 4 opaženo je i za plućnu funkciju te rezultate upitnika ACQ-6 i AQLQ(S)+12 (Tablica 7).

Tablica 7. Promjena plućne funkcije te rezultata upitnika ACQ-6 i AQLQ(S)+12 u odnosu na početne vrijednosti^a

	Početna vrijednost u Ispitivanjima 1 i 2 ^b	Vrijednost na kraju liječenja u Ispitivanjima 1 i 2 ^c	Vrijednost na kraju liječenja u Ispitivanju 4 ^d
FEV₁ prije primjene bronhodilatatora (l)			
n	318	305	290
Srednja početna vrijednost (SD)	1,741 (0,621)	--	--
Promjena od početne vrijednosti (SD) ^e	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Srednja početna vrijednost (SD)	2,74 (0,90)	--	--
Promjena od početne vrijednosti (SD) ^e	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Srednja početna vrijednost (SD)	3,90 (0,99)	--	--
Promjena od početne vrijednosti (SD) ^e	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

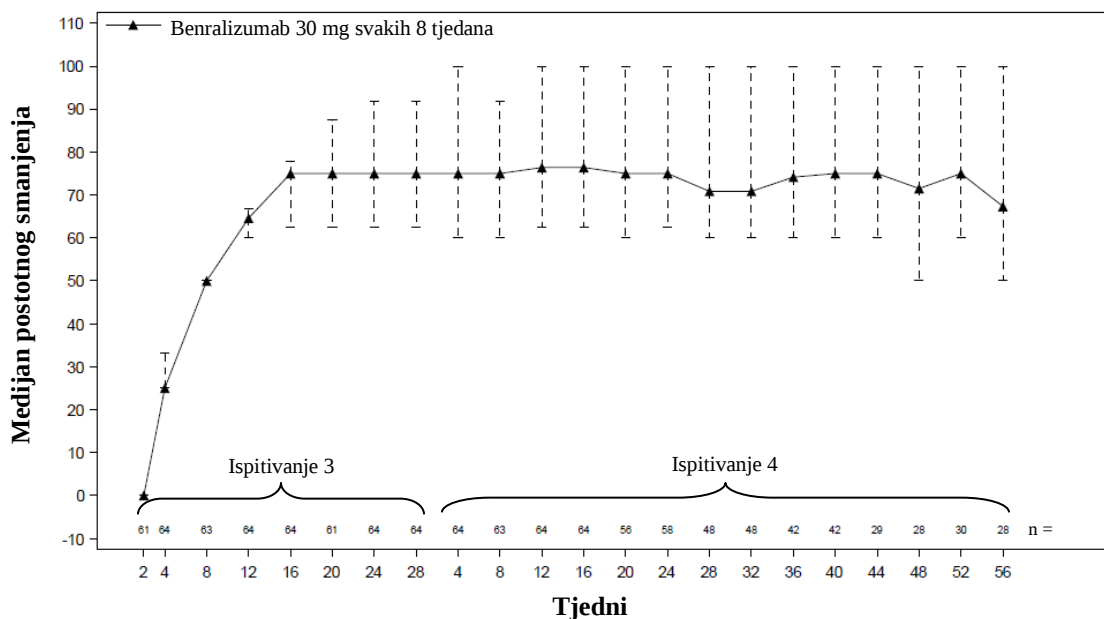
n = broj bolesnika za koje su bili dostupni podaci u navedenoj vremenskoj točki. SD (*standard deviation*) = standardno odstupanje

- a. Početni broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l i primjena visokih doza IKS-a: benralizumab primijenjen prema preporučenom režimu doziranja.
- b. Objedinjena analiza početnih podataka iz Ispitivanja 1 i 2 obuhvatila je odrasle i adolescente.
- c. Objedinjena analiza podataka na kraju liječenja u Ispitivanju 1 (48. tjedan) i Ispitivanju 2 (56. tjedan).
- d. Kraj liječenja u Ispitivanju 4 bio je 48. tjedan (zadnja vremenska točka u kojoj su se prikupljali podaci za odrasle i adolescente).
- e. Početna vrijednost odnosi se na vrijednost prije liječenja benralizumabom u Ispitivanjima 1 i 2.

Djelotvornost se u Ispitivanju 4 ocjenjivala i kod bolesnika s početnim brojem eozinofila u krvi < 300 stanica/ μ l i odgovarala je onoj opaženoj u Ispitivanjima 1 i 2.

Kod bolesnika uključenih iz Ispitivanja 3 je tijekom cijelog produžetka ispitivanja opaženo i održano smanjenje dnevne doze OKS-a (Slika 1).

Slika 1. Medijani postotnog smanjenja dnevne doze OKS-a tijekom vremena (Ispitivanja 3 i 4)^a



- a. Bolesnici iz prethodnog Ispitivanja 3 koji su nastavili liječenje benralizumabom i u Ispitivanju 4. Bolesnici su mogli ući u drugi produžetak ispitivanja nakon najmanje 8 tjedana sudjelovanja u Ispitivanju 4, a da nisu dovršili 56-tjedno razdoblje produžetka.

U Ispitivanju 5, drugom dugoročnom produžetku ispitivanja sigurnosti (vidjeti dio 4.8), analizirana stopa egzacerbacije (0,47) kod bolesnika koji su primali odobreni režim doziranja lijeka bila je usporediva s onima prijavljenim u prethodnim Ispitivanjima 1, 2 (0,65) i 4 (0,48).

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)

Djelotvornost benralizumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju neinferiornosti u trajanju od 52 tjedna liječenja kod bolesnika u dobi od 18 i više godina s EGPA-om. Ukupno je 140 bolesnika bilo randomizirano za primanje benralizumaba u dozi od 30 mg ili mepolizumaba u dozi od 300 mg primijenjenih supkutano svaka 4 tjedna. Uključeni bolesnici imali su relapsirajuću ili refraktornu bolest u anamnezi i primali su stabilnu terapiju oralnim kortikosteroidima (OKS; $\geq 7,5$ do ≤ 50 mg prednizolona/prednizona na dan), uz stabilnu terapiju imunosupresivima (izuzevši ciklofosfamid) ili bez njih. Medijan dnevne doze OKS-a na početku ispitivanja iznosio je 10 mg, a 36% ispitanika primalo je imunosupresivsku terapiju. Doza OKS-a postupno se smanjivala prema odluci ispitivača. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnim EGPA-om koji je ugrožavao organe ili život.

Remisija

Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika u remisiji, koja se definirala kao rezultat 0 na Birminghamskoj ljestvici za ocjenu aktivnosti vaskulitisa (engl. *Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) (nema aktivnog vaskulitisa) plus doza prednizolona/prednizona od ≤ 4 mg na dan i u 36. i u 48. tjednu. Kako je prikazano u Tablici 8, benralizumab se pokazao neinferiornim mepolizumabu s obzirom na primarnu mjeru ishoda. U Tablici 8 prikazani su i rezultati za kumulativno trajanje remisije i sastavnice remisije.

Tablica 8. Remisija i sastavnice remisije kod EGPA-a

	Remisija (OKS ≤ 4 mg na dan + BVAS=0)		OKS ≤ 4 mg na dan		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
Bolesnici u remisiji i u 36. i u 48. tjednu						
Bolesnici, n (%) ^c	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Razlike u stopi remisije (%) ^c (95% CI) (p-vrijednost)	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}	
Kumulativno trajanje remisije tijekom 52 tjedna, n (%)						
0 tjedana ^f	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
> 0 do < 12 tjedana	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 do < 24 tjedna	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 do < 36 tjedana	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥ 36 tjedana	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=broj bolesnika u analizi.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg primijenjen svaka 4 tjedna.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg primijenjen svaka 4 tjedna.

c. Postoci prilagođeni za model.

d. Korišteno za testiranje superiornosti.

e. Nije formalno testirano u unaprijed specificiranom postupku testiranja višestrukosti.

f. Nisu postigli remisiju ni u jednoj vremenskoj točki.

Udio bolesnika koji su postigli remisiju unutar prva 24 tjedna liječenja i održali remisiju do 52. tjedna iznosio je 42% uz benralizumab odnosno 37% uz mepolizumab (razlika u stopi ispitanika s odgovorom: 5,54%; 95% CI: -9,30; 20,37; nominalna p-vrijednost: 0,46).

Kad se koristila alternativna definicija remisije: BVAS=0 plus doza prednizolona/prednizona od $\leq$ 7,5 mg na dan, opažena je dosljedna djelotvornost u obje skupine za navedene mjere ishoda.

Bolesnici su postigli primarnu mjeru ishoda (remisiju) u svim unaprijed specificiranim skupinama prema demografskim i početnim značajkama.

Relaps

Omjer hazarda za vrijeme do prvog relapsa (vaskulitis, astma ili sinonazalni simptomi) iznosio je 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82; nominalna p-vrijednost: 0,95). Relaps je opažen u 30% bolesnika liječenih benralizumabom i 30% bolesnika liječenih mepolizumabom. Anualizirana stopa relapsa iznosila je 0,50 kod bolesnika koji su primali benralizumab u odnosu na 0,49 kod onih koji su primali mepolizumab (omjer stopa: 1,03; 95% CI: 0,56; 1,90; nominalna p-vrijednost: 0,93). Tipovi relapsa bili su dosljedni kod bolesnika koji su primali benralizumab i onih koji su primali mepolizumab.

Oralni kortikosteroidi

Prosječna dnevna doza OKS-a u razdoblju od 48. do 52. tjedna prikazana je u Tablici 9. Smanjenje doze OKS-a za 100% zabilježeno je kod 41% bolesnika liječenih benralizumabom u odnosu na 26% onih liječenih mepolizumabom (razlika: 15,69%; 95% CI: 0,67; 30,71; nominalna p-vrijednost: 0,04).

Tablica 9. Prosječna dnevna doza oralnih kortikosteroida u razdoblju od 48. do 52. tjedna kod EGPA-a

	Broj (%) bolesnika	
	Benralizumab ^a (N=70)	Mepolizumab ^b (N=70)
0 mg	29 (41)	19 (27)
> 0 do ≤ 4,0 mg	19 (27)	30 (43)
> 4,0 do ≤ 7,5 mg	15 (21)	13 (19)
> 7,5 mg	7 (10)	8 (11)

N=broj bolesnika uključenih u analizu.

a. Benralizumab 30 mg primijenjen svaka 4 tjedna.

b. Mepolizumab 300 mg primijenjen svaka 4 tjedna.

Upitnik za ocjenu kontrole astme (ACQ-6)

Srednja vrijednost promjene rezultata upitnika ACQ-6 od početne vrijednosti iznosila je -0,57 uz benralizumab odnosno -0,61 uz mepolizumab (razlika: 0,05; 95% CI: -0,18; 0,27; nominalna p-vrijednost: 0,67).

Imunogenost

Sveukupno su se protutijela na lijek koja se javljaju tijekom liječenja razvila kod 107 od 809 (13%) bolesnika s astmom liječenih preporučenim režimom primjene benralizumaba tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 48 do 56 tjedana u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u kojima se ispitivala egzacercija. Većina protutijela bila je neutralizirajuća i perzistentna. Kod bolesnika s visokim titrima protutijela na lijek, protutijela na benralizumab bila su povezana s povećanim klirensom benralizumaba i povišenim krvnim razinama eozinofila u odnosu na bolesnike negativne na protutijela; u rijetkim slučajevima krvne razine eozinofila vratile su se na one razine prije liječenja. Na temelju dosadašnjeg praćenja bolesnika, nisu pronađeni dokazi veze između protutijela na lijek i djelotvornosti ili sigurnosti.

Nakon druge godine liječenja tih bolesnika s astmom iz placebom kontroliranih ispitivanja faze 3, u dodatnih 18 od 510 (4%) bolesnika su se tijekom liječenja *de novo* razvila protutijela na lijek. Sveukupno su kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na lijek u prethodnim ispitivanjima titri ostali stabilni ili su se smanjili u drugoj godini liječenja. Nisu pronađeni dokazi povezanosti između protutijela na lijek i djelotvornosti ili sigurnosti.

Među bolesnicima s EGPA-om protutijela na lijek koja se javljaju tijekom liječenja razvila su se kod 6 od 67 (9%) bolesnika liječenih benralizumabom tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja u aktivnim lijekovima kontroliranom ispitivanju faze 3. Kod jednog bolesnika koji je bio pozitivan na protutijela na lijek zabilježena je neutralizirajuća aktivnost protutijela.

Pedijatrijska populacija

Astma

U ispitivanjima faze 3 sudjelovalo je 108 adolescenata s astmom u dobi od 12 do 17 godina (Ispitivanje 1: n = 53; Ispitivanje 2: n = 55). Među njima je njih 46 primalo placebo, 40 je primalo benralizumab svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana, dok su 22 bolesnika primala benralizumab svaka 4 tjedna. U tim je ispitivanjima stopa egzacercija astme kod adolescentnih bolesnika liječenih preporučenim režimom doziranja benralizumaba iznosila 0,70 (n = 40; 95% CI: 0,42; 1,18), dok je uz placebo iznosila 0,41 (n = 46; 95% CI: 0,23; 0,73) [omjer stopa: 1,70; 95% CI: 0,78; 3,69].

Adolescentni bolesnici u dobi od 12 do 17 godina (n=86) iz Ispitivanja 1 i 2 nastavili su liječenje benralizumabom u Ispitivanju 4 tijekom do 108 tjedana. Djelotvornost i sigurnost bile su u skladu s onima iz prethodnih ispitivanja.

U otvorenom, nekontroliranom ispitivanju farmakokinetike i farmakodinamike u trajanju od 48 tjedana provedenom kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 6 do 11 godina (n=28) s nekontroliranom teškom astmom, opseg deplecije eozinofila u krvi bio je sličan onomu kod odraslih osoba i adolescenata.

Nije moguće donijeti zaključke o djelotvornosti kod pedijatrijskih bolesnika s astmom (vidjeti dio 4.2).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja benralizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s astmom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja benralizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s EGPA-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva benralizumaba opisana u nastavku temelje se na populacijskim farmakokinetičkim analizama iz ispitivanja kod astme. Farmakokinetika benralizumaba kod bolesnika s astmom nakon supkutane primjene doza u rasponu od 2 do 200 mg bila je proporcionalna dozi.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene bolesnicima s astmom poluvrijeme apsorpcije iznosilo je 3,5 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosila je približno 59%, a nije bilo klinički važne razlike u relativnoj bioraspoloživosti kada se lijek primijenio u abdomen, bedro ili nadlakticu.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, središnji i periferni volumen distribucije benralizumaba kod osobe tjelesne težine 70 kg iznosio je 3,1 l odnosno 2,5 l.

Biotransformacija

Benralizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje razgrađuju proteolitički enzimi koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu i nisu ograničeni na jetreno tkivo.

Eliminacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, benralizumab je pokazivao linearnu farmakokinetiku, bez dokaza klirensa posredovanog ciljnim receptorom. Procijenjeni sistemski klirens benralizumaba iznosio je 0,29 l na dan. Kod bolesnika s EGPA-om, sistemski klirens procijenjen modelom iznosio je 0,22 l na dan. Poluvrijeme eliminacije nakon supkutane primjene iznosilo je približno 15,5 dana.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob ne utječe na klirens benralizumaba. Međutim, nema dostupnih podataka za bolesnike starije od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i podacima iz kliničkih ispitivanja, farmakokinetika benralizumaba kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s astmom bila je u skladu s onom opaženom kod odraslih kad se uzme u obzir tjelesna težina, ako je to primjenjivo (vidjeti dio 4.2).

Spol, rasa

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da spol i rasa ne utječu značajno na klirens benralizumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja koja bi ocijenila učinak oštećenja bubrežne funkcije na benralizumab. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, klirens benralizumaba bio je usporediv kod ispitanika kojima je klirens kreatinina iznosio 30 - 80 ml/min i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kod ispitanika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min; međutim, klirens benralizumaba ne odvija se putem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja koja bi ocijenila učinak oštećenja jetrene funkcije na benralizumab. Budući da se klirens IgG monoklonskih protutijela ne odvija primarno putem jetre, ne očekuje se da će promjena jetrene funkcije utjecati na klirens benralizumaba. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, početne vrijednosti bioloških biljega jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) nisu imale klinički značajnog učinka na klirens benralizumaba.

Interakcije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, lijekovi koji se često primjenjuju istodobno (montelukast, paracetamol, inhibitori protonske pumpe, makrolidi i teofilin/aminofilin) ne utječu na klirens benralizumaba kod bolesnika s astmom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da je benralizumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenosti.

Toksikologija i/ili farmakologija kod životinja

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza na majmunima. Intravenska i supkutana primjena kod makaki majmuna bila je povezana s padom broja eozinofila u perifernoj krvi i koštanoj srži, ali nisu pronađeni znakovi toksičnosti.

Skotnost

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na skotnim ženkama makaki majmuna nisu opaženi štetni učinci benralizumaba na majku, zametak i plod ni postnatalni razvoj.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama. Nisu opaženi štetni učinci benralizumaba na parametre reprodukcije kod mužjaka i ženki makaki majmuna. Ispitivanje parametara surogatske plodnosti (uključujući težinu organa i histopatologiju reproduktivnih tkiva) u životinja tretiranih benralizumabom ne ukazuje na smanjenje plodnosti. Međutim, u mladunaca ženki majmuna kojima je davan lijek za vrijeme trudnoće, primijećeno je smanjenje eozinofila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E 432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Fasentra se može čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka Fasentra se mora primijeniti unutar 14 dana ili baciti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati. Ne tresti. Ne izlagati toplini.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika veličine 29G i 12,7 mm, čvrstim štitnikom igle i čepom klipa obloženim FluoroTec filmom u pasivnoj sigurnosnoj napravi.

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Napunjena brizgalica

Jedan ml otopine u sterilnoj napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika veličine 29G i 12,7 mm, čvrstim štitnikom igle i čepom klipa obloženim FluoroTec filmom u napunjenoj brizgalici.

Pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi oblici pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, ostavite kutiju izvan hladnjaka približno 30 minuta kako bi se napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica ugrijala na sobnu temperaturu od 20°C do 25°C.

Prije primjene vizualno pregledajte lijek Fasentra kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Fasentra je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina koja može sadržavati prozirne ili bijele do bjelkaste čestice. Nemojte primijeniti lijek Fasentra ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike ili strane čestice.

Dodatne informacije i upute za pripremu i primjenu lijeka Fasenra uz pomoć napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice nalaze se u uputi o lijeku i „Uputama za uporabu“.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1252/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1252/002 1 napunjena brizgalica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Ujedinjeno Kraljevstvo

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE ŠTRCALJKE****1. NAZIV LIJEKA**

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
benralizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg benralizumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano
Prije uporabe pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti nakon datuma:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati, tresti niti izlagati toplini.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1252/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

fasenra 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
benralizumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutano
Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati, tresti niti izlagati toplini.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fasenra 30 mg
injekcija
benralizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
benralizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 mg benralizumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

Jedno pakiranje sadrži 1 brizgalicu Fasenra Pen

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.

Ovdje otvoriti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Baciti nakon datuma:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati, tresti niti izlagati toplini.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1252/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

fasenra 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fasenra 30 mg
injekcija
benralizumab
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki benralizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Fasenra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Fasenra
3. Kako primjenjivati lijek Fasenra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Fasenra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fasenra i za što se koristi

Što je Fasenra

Fasenra sadrži djelatnu tvar benralizumab, koja je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina koji prepoznaje i vezuje se za specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Ciljna tvar benralizumaba je protein koji se zove receptor interleukina 5, koji se posebice nalazi na vrsti bijelih krvnih stanica koje se zovu eozinofili.

Za što se Fasenra koristi

Astma

Fasenra se koristi za liječenje **teške eozinofilne astme** kod odraslih osoba. Eozinofilna astma je vrsta astme kod koje bolesnici imaju previše eozinofila u krvi ili plućima.

Fasenra se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje astme (visokim dozama „inhalacijskih kortikosteroida“ i drugim lijekovima za astmu) kada stanje nije dovoljno dobro kontrolirano tim drugim lijekovima.

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)

Fasenra se koristi za liječenje EGPA-a kod odraslih osoba. EGPA je stanje kod kojega osobe imaju previše eozinofila u krvi i tkivima, a uz to imaju i jedan oblik vaskulitisa. To znači da imaju upalu krvnih žila. Ovo stanje najčešće zahvaća pluća i sinuse, no često se javlja i u drugim organima, kao što su koža, srce i bubrezi.

Kako Fasenra djeluje

Eozinofili su bijele krvne stanice koje su uključene u upalne procese kod astme i EGPA-a. Vezivanjem za eozinofile Fasenra pomaže smanjiti njihov broj i upalu.

Koje su koristi liječenja lijekom Fasenra

Astma

Fasenra može smanjiti broj napadaja astme koji se pojavljuju, pomoći Vam da lakše dišete i smanjiti Vaše simptome astme. Ako uzimate lijekove koji se zovu „oralni kortikosteroidi“, korištenje lijeka

Fasenra također može pomoći smanjiti dnevnu dozu ili prekinuti uzimanje kortikosteroida koji su Vam potrebni da biste astmu držali pod kontrolom.

EGPA

Fasenra može ublažiti simptome i spriječiti razbuktavanja EGPA-a. Također Vam može omogućiti da smanjite dnevnu dozu oralnih kortikosteroida potrebnu za kontrolu simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Fasenra

Nemojte primiti lijek Fasenra:

- ako ste **alergični** na benralizumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
Provjerite sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako mislite da bi se to moglo odnositi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego primite lijek Fasenra:

- ako imate **parazitsku infekciju** ili ako živite u području gdje su parazitske infekcije česte ili putujete u takva područja. Ovaj lijek može oslabiti sposobnost tijela da se bori protiv određenih vrsta parazitskih infekcija.
- ako ste **u prošlosti možda imali alergijsku reakciju na neku injekciju ili lijek** (pogledajte dio 4 za simptome alergijske reakcije).

Također, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kada primate lijek Fasenra:

- ako Vam je **astma i dalje nekontrolirana ili ako se pogorša** tijekom liječenja ovim lijekom.
- ako imate bilo koji simptom **alergijske reakcije** (pogledajte dio 4). Kod bolesnika koji su primali ovaj lijek zabilježene su alergijske reakcije.

Fasenra **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma**. Nemojte ga koristiti za liječenje iznenadnih napadaja astme.

Pripazite na znakove ozbiljnih alergijskih reakcija

Fasenra bi mogla uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Morate pripaziti na znakove tih reakcija (kao što su koprivnjača, osip, dišne tegobe, nesvjestica, omaglica, ošamućenost i/ili oticanje lica, jezika ili usta) dok se liječite lijekom Fasenra.

Važno je da razgovarate sa svojim liječnikom o tome kako prepoznati rane simptome ozbiljnih alergijskih reakcija i kako zbrinuti te reakcije ako se pojave.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Fasenra zabilježite naziv i broj serije lijeka naveden na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke, a te informacije treba navesti prilikom prijave nuspojava.

Drugi lijekovi za astmu ili EGPA

Nemojte odjednom prestati uzimati druge lijekove za liječenje Vašeg stanja ili promijeniti njihovu dozu nakon što počnete primati lijek Fasenra.

Ako Vaš odgovor na liječenje dozvoljava, Vaš će liječnik pokušati smanjiti dozu nekih od tih lijekova, posebice onih koji se nazivaju „kortikosteroidi“. To je potrebno učiniti postupno i pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove prije nego što primite lijek Fasenra.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i koristi primjene ovog lijeka u toj populaciji nisu poznate.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego primite ovaj lijek.

Nemojte primati lijek Fasenra ako ste trudni, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Nije poznato može li Fasenra naškoditi nerođenom djetetu.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Fasenra izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite ili planirate dobiti, obratite se svome liječniku.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Fasenra utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Fasenra sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,06 mg polisorbata 20 (biljnog porijekla) u jednoj napunjenoj štrcaljki od 30 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

3. Kako primjenjivati lijek Fasenra

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Astma

Preporučena doza je injekcija od 30 mg. Prve 3 injekcije daju se svaka 4 tjedna. Nakon toga, injekcija od 30 mg daje se svakih 8 tjedana.

EGPA

Preporučena doza je injekcija od 30 mg svaka 4 tjedna.

Fasenra se daje injekcijom neposredno ispod kože („supkutanom injekcijom“). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra trebate odlučiti hoćete li sami injicirati lijek Fasenra. Ne smijete sami injicirati lijek Fasenra ukoliko niste ranije primali lijek Fasenra ili ako ste ranije doživjeli alergijsku reakciju nakon primjene lijeka Fasenra.

Vi ili Vaš njegovatelj trebate proći obuku o tome kako pravilno injicirati lijek Fasenra. Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu“ napunjene štrcaljke prije nego što primijenite lijek Fasenra.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Fasenra

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Fasenra, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće.

Prekid liječenja lijekom Fasenra

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Fasenra osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Fasenra može dovesti do povratka simptoma i napadaja astme.

Ako Vam se simptomi astme pogoršaju dok primате injekcije lijeka Fasenra, **javite se svom liječniku.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije

Odmah potražite liječničku pomoć ako mislite da biste mogli imati alergijsku reakciju. Takve reakcije mogu se javiti unutar nekoliko sati ili dana nakon injekcije.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- anafilaksija
simptomi obično uključuju:
 - oticanje Vašeg lica, jezika ili usta
 - probleme s disanjem
 - nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)

Česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**)

- reakcije preosjetljivosti (koprivnjača, osip)

Ostale nuspojave

Česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**)

- glavobolja
- faringitis (grlobolja)
- vrućica (visoka tjelesna temperatura)
- reakcija na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, svrbež, oticanje blizu mjesta primjene injekcije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Fasenra**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Fasenra je namijenjena isključivo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Štrcaljka se može čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka Fasenra se mora primijeniti unutar 14 dana ili baciti, a datum kada lijek treba baciti treba napisati na kutiju.

Ne tresti, zamrzavati niti izlagati toplini.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fasenra sadrži

Djelatna tvar je benralizumab. Jedna napunjena štrcaljka s 1 ml otopine sadrži 30 mg benralizumaba.

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E 432) i voda za injekcije.

Kako Fasenra izgleda i sadržaj pakiranja

Fasenra je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Njegova se boja može kretati u rasponu od bezbojne do žute. Može sadržavati čestice.

Fasenra dolazi u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Ujedinjeno Kraljevstvo

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 40 809034100

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Fasenra 30 mg

otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

benralizumab

Za supkutanu injekciju

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu

Prije nego što upotrijebite napunjenu štrcaljku s lijekom Fasenra, Vaš zdravstveni radnik mora Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako je pravilno koristiti.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što počnete koristiti napunjenu štrcaljku s lijekom Fasenra, ali i svaki put kad preuzmete novo pakiranje. Naime, te upute mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor sa zdravstvenim radnikom o Vašoj bolesti ili njezinu liječenju.

Ako Vi ili Vaš njegovatelj imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Važne informacije

Lijek Fasenra čuvajte u njegovoj kutiji u hladnjaku, na temperaturi između 2°C i 8°C, dok ga ne budete spremni primijeniti. Fasenra se može čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka Fasenra se mora primijeniti unutar 14 dana ili baciti.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku s lijekom Fasenra:

- ako je bila zamrznuta
- ako je pala ili se oštetila
- ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana
- ako je istekao rok valjanosti (EXP)

Nemojte:

- tresti napunjenu štrcaljku
- dijeliti svoju napunjenu štrcaljku s drugim osobama niti je ponovno upotrijebiti

Ako se dogodi bilo što od navedenoga, bacite štrcaljku u neprobojan spremnik za oštre predmete i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.

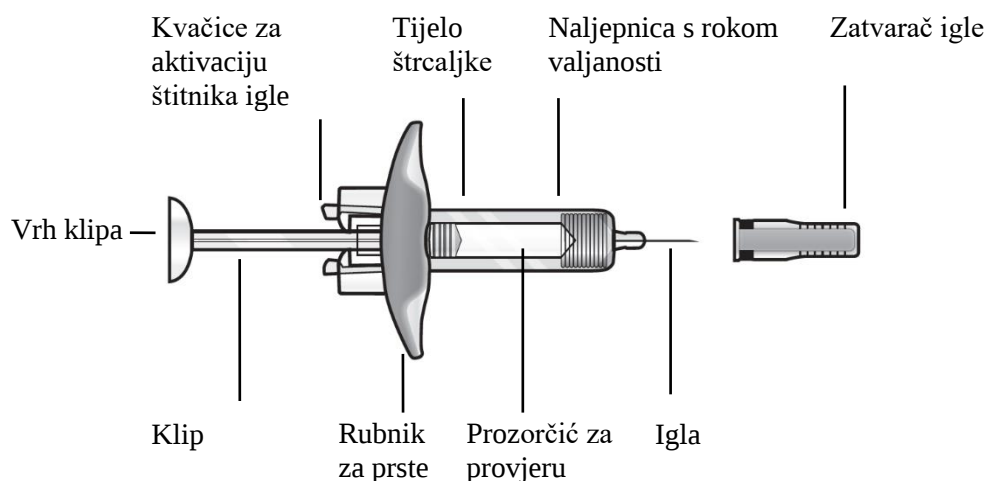
Jedna napunjena štrcaljka s lijekom Fasenra sadrži 1 dozu lijeka Fasenra namijenjenu samo za jednokratnu primjenu.

Čuvajte lijek Fasenra i sve druge lijekove izvan pogleda i dohvata djece.

Vaša napunjena štrcaljka s lijekom Fasenra

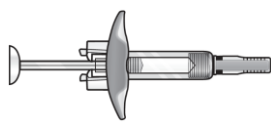
Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne dođete do 6. koraka ovih uputa i dok ne budete spremni injicirati lijek Fasenra.

Nemojte dodirivati kvačice za aktivaciju štitnika igle kako ne bi došlo do prijevremene aktivacije sigurnosnog uređaja (štitnika igle).



1. korak – Prikupite pribor

- 1 napunjena štrcaljka s lijekom Fasenra iz hladnjaka
- 1 tupfer natopljen alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaza
- 1 neprobojan spremnik za oštre predmete (pogledajte 9. korak – Bacite upotrijebljenu štrcaljku)



Napunjena štrcaljka



Tupfer natopljen alkoholom



Pamučna vata ili gaza



Spremnik za oštre predmete

2. korak – Pripremite se za uporabu napunjene štrcaljke

Provjerite rok valjanosti (EXP). Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je rok valjanosti istekao.

Prije primjene ostavite kutiju izvan hladnjaka približno 30 minuta kako bi se napunjena štrcaljka ugrijala na sobnu temperaturu od 20°C - 25°C.

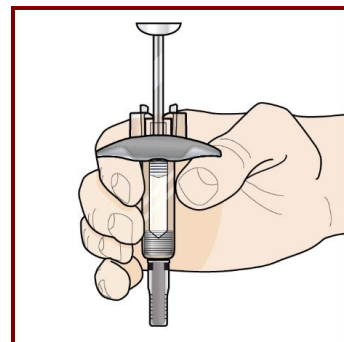
Nemojte zagrijavati napunjenu štrcaljku ni na koji drugi način. Primjerice, nemojte je zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi niti stavljati blizu drugih izvora topline.

Primijenite lijek Fasenra unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka.



3. korak – Pregledajte tekućinu

Da biste izvadili napunjenu štrcaljku, **uhvatite je za tijelo (ne za klip)**. **Pogledajte tekućinu kroz prozorčić za provjeru**. Tekućina treba biti bistra i bezbojna do žuta. Može sadržavati male bijele čestice. **Nemojte** injicirati lijek Fasenra ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži velike čestice. U tekućini ćete možda vidjeti malen zračni mjehurić. To je normalno. Ne morate ga ukloniti.



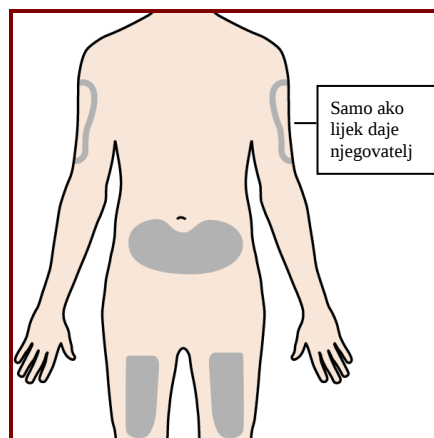
4. korak – Odaberite mjesto za injiciranje

Preporučeno mjesto za injiciranje je prednja strana bedra. Lijek se može primijeniti i u donji dio trbuha.

Nemojte injicirati:

- u područje unutar 5 cm oko pupka
- na mjestima gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, ljuskava ili tvrda
- u ožiljke ili oštećenu kožu
- kroz odjeću

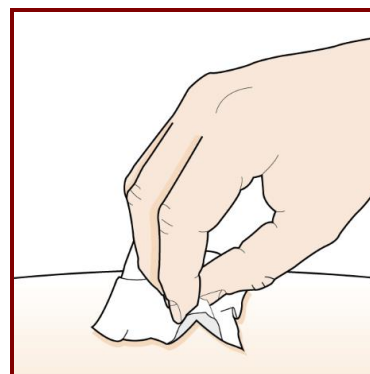
Njegovatelj Vam može injicirati lijek u nadlakticu, bedro ili trbuh. **Nemojte** si pokušavati sami injicirati lijek u nadlakticu. Za svaku injekciju odaberite mjesto koje je najmanje 3 cm udaljeno od mjesta u koje ste prethodno injicirali lijek.



5. korak – Očistite mjesto za injiciranje

Dobro operite ruke sapunom i vodom. Kružnim pokretima očistite mjesto za injiciranje tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se osuši na zraku.

Nemojte dodirivati očišćeno mjesto prije injiciranja. **Nemojte** sušiti očišćeno područje vrućim zrakom ni puhanjem.



6. korak – Skinite zatvarač igle

Jednom rukom uhvatite štrcaljku za tijelo, a drugom pažljivo povucite zatvarač igle ravno sa štrcaljke.

Nemojte držati štrcaljku za klip ili vrh klipa dok skidate zatvarač igle.

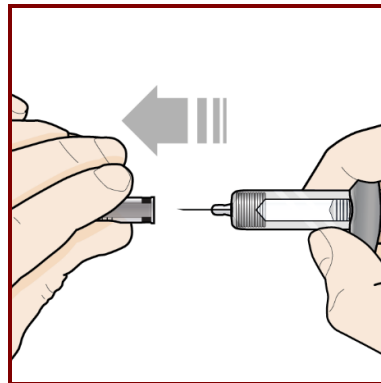
Odložite zatvarač igle sa strane da biste ga kasnije bacili.

Na vrhu igle možda ćete vidjeti kapljicu tekućine. To je normalno.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako Vam padne nakon što skinete zatvarač igle ili ako je igla oštećena ili prljava.

Nemojte dodirivati iglu niti dopustiti da dođe u dodir s bilo kojom drugom površinom.

Odmah prijedite na sljedeći korak, bez odgađanja.



7. korak – Injicirajte lijek Fasenra

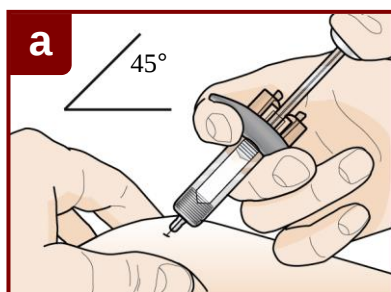
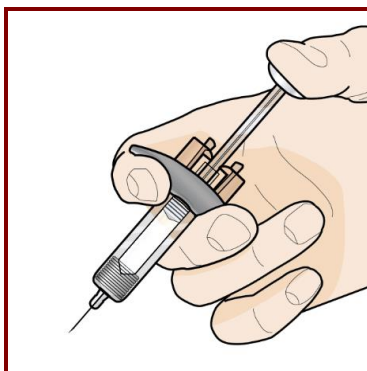
Jednom rukom uhvatite napunjenu štrcaljku kako je prikazano na slici.

Drugom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu gdje želite injicirati lijek i držite ga. Tako ćete stvoriti čvršću površinu.

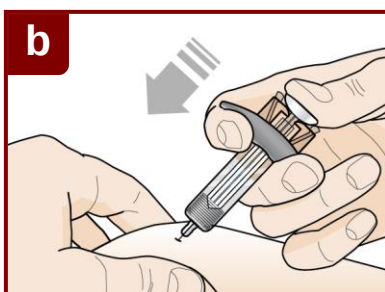
Nemojte pritisnuti klip sve dok iglu punom duljinom ne uvedete pod kožu.

Ni u jednom trenutku **nemojte** povlačiti klip.

Injicirajte lijek Fasenra slijedeći korake prikazane na slikama a, b i c.



Ubodite iglu u kožni nabor brzim, kratkim pokretom. Ubodite iglu pod kutom od 45 stupnjeva.



Palcem pritisnite vrh klipa prema dolje. Nastavite pritiskati klip sve do kraja. Tako ćete biti sigurni da ste injicirali sav lijek.



Palcem i dalje pritišćite vrh klipa dok izvlačite iglu iz kože. Polako otpuštajte klip sve dok štitnik ne prekrije iglu.

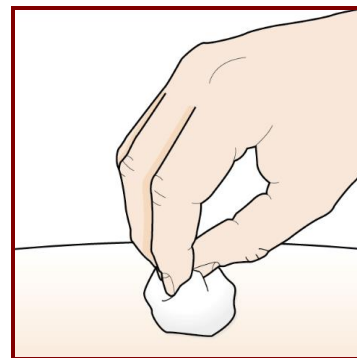
8. korak – Pregledajte mjesto injiciranja

Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi ili tekućine. To je normalno.

Nježno pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Po potrebi prekrijte mjesto injiciranja malim flasterom.



9. korak – Bacite upotrijebljenu štrcaljku

- Svaka napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu lijeka Fasenra i **ne može se ponovno upotrijebiti**.
- Odložite upotrijebljenu štrcaljku u neprobojan **spremnik za oštre predmete** odmah nakon uporabe.

Nemojte baciti štrcaljku u kućni otpad.

Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

Bacite zatvarač i drugi upotrijebljeni pribor u kućni otpad.



Smjernice za odlaganje

Pun spremnik zbrinite sukladno uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.

Nemojte reciklirati upotrijebljeni spremnik za oštre predmete.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici benralizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Fasenra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Fasenra
3. Kako primjenjivati Fasenra Pen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fasenra Pen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fasenra i za što se koristi

Što je Fasenra

Fasenra sadrži djelatnu tvar benralizumab, koja je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina koji prepoznaje i vezuje se za specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Ciljna tvar benralizumaba je protein koji se zove receptor interleukina 5, koji se posebice nalazi na vrsti bijelih krvnih stanica koje se zovu eozinofili.

Za što se Fasenra koristi

Astma

Fasenra se koristi za liječenje **teške eozinofilne astme** kod odraslih osoba. Eozinofilna astma je vrsta astme kod koje bolesnici imaju previše eozinofila u krvi ili plućima.

Fasenra se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje astme (visokim dozama „inhalacijskih kortikosteroida“ i drugim lijekovima za astmu) kada stanje nije dovoljno dobro kontrolirano tim drugim lijekovima.

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)

Fasenra se koristi za liječenje EGPA-a kod odraslih osoba. EGPA je stanje kod kojega osobe imaju previše eozinofila u krvi i tkivima, a uz to imaju i jedan oblik vaskulitisa. To znači da imaju upalu krvnih žila. Ovo stanje najčešće zahvaća pluća i sinuse, no često se javlja i u drugim organima, kao što su koža, srce i bubrezi.

Kako Fasenra djeluje

Eozinofili su bijele krvne stanice koje su uključene u upalne procese kod astme i EGPA-a. Vezivanjem za eozinofile Fasenra pomaže smanjiti njihov broj i upalu.

Koje su koristi liječenja lijekom Fasenra

Astma

Fasenra može smanjiti broj napadaja astme koji se pojavljuju, pomoći Vam da lakše dišete i smanjiti Vaše simptome astme. Ako uzimate lijekove koji se zovu „oralni kortikosteroidi“, korištenje lijeka

Fasenra također može pomoći smanjiti dnevnu dozu ili prekinuti uzimanje kortikosteroida koji su Vam potrebni da biste astmu držali pod kontrolom.

EGPA

Fasenra može ublažiti simptome i spriječiti razbuktavanja EGPA-a. Također Vam može omogućiti da smanjite dnevnu dozu oralnih kortikosteroida potrebnu za kontrolu simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Fasenra

Nemojte primiti lijek Fasenra:

- ako ste **alergični** na benralizumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
Provjerite sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako mislite da bi se to moglo odnositi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego primite lijek Fasenra:

- ako imate **parazitsku infekciju** ili ako živite u području gdje su parazitske infekcije česte ili putujete u takva područja. Ovaj lijek može oslabiti sposobnost tijela da se bori protiv određenih vrsta parazitskih infekcija.
- ako ste **u prošlosti možda imali alergijsku reakciju na neku injekciju ili lijek** (pogledajte dio 4 za simptome alergijske reakcije).

Također, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kada primate lijek Fasenra:

- ako Vam je **astma i dalje nekontrolirana ili ako se pogorša** tijekom liječenja ovim lijekom.
- ako imate bilo koji simptom **alergijske reakcije** (pogledajte dio 4). Kod bolesnika koji su primali ovaj lijek zabilježene su alergijske reakcije.

Fasenra **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma**. Nemojte ga koristiti za liječenje iznenadnih napadaja astme.

Pripazite na znakove ozbiljnih alergijskih reakcija

Fasenra bi mogla uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Morate pripaziti na znakove tih reakcija (kao što su koprivnjača, osip, dišne tegobe, nesvjestica, omaglica, ošamućenost i/ili oticanje lica, jezika ili usta) dok se liječite lijekom Fasenra.

Važno je da razgovarate sa svojim liječnikom o tome kako prepoznati rane simptome ozbiljnih alergijskih reakcija i kako zbrinuti te reakcije ako se pojave.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Fasenra zabilježite naziv i broj serije lijeka naveden na kutiji i naljepnici napunjene brizgalice, a te informacije treba navesti prilikom prijave nuspojava.

Drugi lijekovi za astmu ili EGPA

Nemojte odjednom prestati uzimati druge lijekove za liječenje Vašeg stanja ili promijeniti njihovu dozu nakon što počnete primati lijek Fasenra.

Ako Vaš odgovor na liječenje dozvoljava, Vaš će liječnik pokušati smanjiti dozu nekih od tih lijekova, posebice onih koji se nazivaju „kortikosteroidi“. To je potrebno učiniti postupno i pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove prije nego što primite lijek Fasenra.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i koristi primjene ovog lijeka u toj populaciji nisu poznate.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego primite ovaj lijek.

Nemojte primati lijek Fasenra ako ste trudni, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Nije poznato može li Fasenra naškoditi nerođenom djetetu.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Fasenra izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite ili planirate dobiti, obratite se svome liječniku.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Fasenra utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Fasenra sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,06 mg polisorbata 20 (biljnog porijekla) u jednoj napunjenoj brizgalici od 30 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

3. Kako primjenjivati Fasenra Pen

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Astma

Preporučena doza je injekcija od 30 mg. Prve 3 injekcije daju se svaka 4 tjedna. Nakon toga, injekcija od 30 mg daje se svakih 8 tjedana.

EGPA

Preporučena doza je injekcija od 30 mg svaka 4 tjedna.

Fasenra se daje injekcijom neposredno ispod kože („supkutanom injekcijom“). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra trebate odlučiti hoćete li sami injicirati lijek Fasenra. Ne smijete sami injicirati lijek Fasenra ukoliko niste ranije primali lijek Fasenra ili ako ste ranije doživjeli alergijsku reakciju nakon primjene lijeka Fasenra.

Vi ili Vaš njegovatelj trebate proći obuku o tome kako pravilno injicirati lijek Fasenra. Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu“ brizgalice Fasenra Pen prije nego što primijenite lijek Fasenra.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Fasenra

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Fasenra, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće.

Prekid liječenja lijekom Fasenra

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Fasenra osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Fasenra može dovesti do povratka simptoma i napadaja astme.

Ako Vam se simptomi astme pogoršaju dok primete injekcije lijeka Fasenra, **javite se svom liječniku.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije

Odmah potražite liječničku pomoć ako mislite da biste mogli imati alergijsku reakciju. Takve reakcije mogu se javiti unutar nekoliko sati ili dana nakon injekcije.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- anafilaksija
simptomi obično uključuju:
 - oticanje Vašeg lica, jezika ili usta
 - probleme s disanjem
 - nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)

Česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**)

- reakcije preosjetljivosti (koprivnjača, osip)

Ostale nuspojave

Česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**)

- glavobolja
- faringitis (grlobolja)
- vrućica (visoka tjelesna temperatura)
- reakcija na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, svrbež, oticanje blizu mjesta primjene injekcije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fasenra Pen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Fasenra Pen namijenjen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Fasenra Pen može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka Fasenra se mora primijeniti unutar 14 dana ili baciti, a datum kada lijek treba baciti treba napisati na kutiju.

Ne tresti, zamrzavati niti izlagati toplini.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fasenra Pen sadrži

Djelatna tvar je benralizumab. Jedna napunjena brizgalica s 1 ml otopine sadrži 30 mg benralizumaba.

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 (E 432) i voda za injekcije.

Kako Fasenra izgleda i sadržaj pakiranja

Fasenra je bezbojna do žuta otopina. Može sadržavati čestice.

Fasenra dolazi u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Ujedinjeno Kraljevstvo

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 22

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Fasenra 30 mg

otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

benralizumab

Za supkutanu injekciju

Napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu

Prije nego što upotrijebite Fasenra Pen, Vaš zdravstveni radnik mora Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako ga pravilno koristiti.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što počnete koristiti svoj Fasenra Pen, ali i svaki put kad preuzmete novo pakiranje. Naime, te upute mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor sa zdravstvenim radnikom o Vašoj bolesti ili njezinu liječenju.

Ako Vi ili Vaš njegovatelj imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Važne informacije

Lijek Fasenra čuvajte u njegovoj kutiji u hladnjaku, na temperaturi između 2°C i 8°C, dok ga ne budete spremni primijeniti. Fasenra se može čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka Fasenra se mora primijeniti unutar 14 dana ili baciti.

Nemojte upotrijebiti Fasenra Pen:

- ako je bio zamrznut
- ako je pao ili se oštetio
- ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana
- ako je istekao rok valjanosti (EXP)

Nemojte:

- tresti Fasenra Pen
- dijeliti svoj Fasenra Pen s drugim osobama niti ga ponovno upotrijebiti

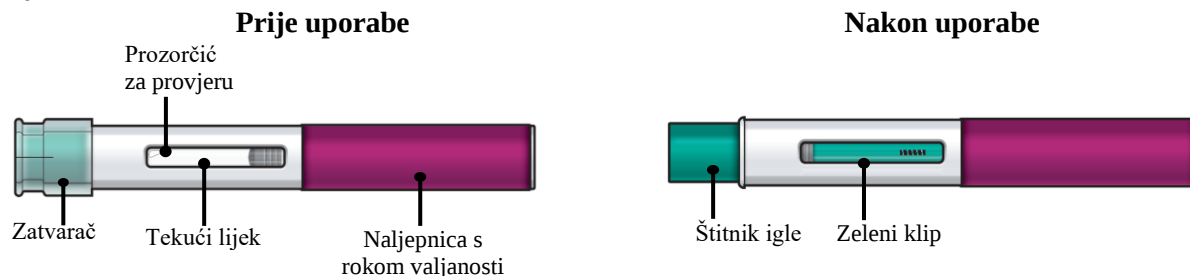
Ako se dogodi bilo što od navedenoga, bacite Fasenra Pen u neprobojan spremnik za oštre predmete i upotrijebite novi Fasenra Pen.

Jedan Fasenra Pen sadrži 1 dozu lijeka Fasenra namijenjenu samo za jednokratnu primjenu.

Čuvajte lijek Fasenra i sve druge lijekove izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš Fasenra Pen

Nemojte skinuti zatvarač dok ne dođete do 6. koraka ovih uputa i dok ne budete spremni injicirati lijek Fasenra.



1. korak – Prikupite pribor

- 1 Fasenra Pen iz hladnjaka
- 1 tupfer natopljen alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze

- 1 neprobojan spremnik za oštre predmete
(pogledajte 10. korak – Bacite upotrijebljeni Fasenra Pen na siguran način)



Fasenra Pen



Tupfer natopljen
alkoholom



Pamučna vata ili gaza



Spremnik za oštre
predmete

2. korak – Pripremite se za uporabu brizgalice Fasenra Pen

Provjerite rok valjanosti (EXP). Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je rok valjanosti istekao.

Prije primjene ostavite kutiju izvan hladnjaka približno 30 minuta kako bi se napunjena brizgalica ugrijala na sobnu temperaturu od 20°C - 25°C.

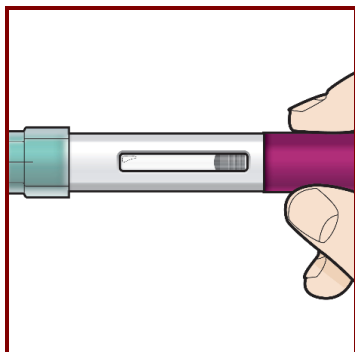
Nemojte zagrijavati Fasenra Pen ni na koji drugi način. Primjerice, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi niti stavljati blizu drugih izvora topline.

Primijenite lijek Fasenra unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka.

Nemojte skinuti zatvarač dok ne dođete do 6. koraka.



3. korak – Pregledajte tekućinu

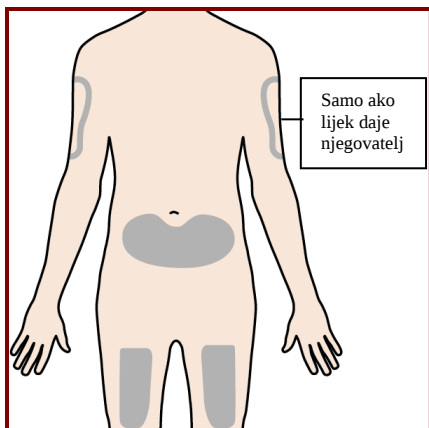


Pogledajte tekućinu u brizgalici Fasenra Pen kroz prozorčić za provjeru. Tekućina treba biti bistra i bezbojna do žuta. Može sadržavati male bijele čestice.

Nemojte injicirati lijek Fasenra ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži velike čestice.

U tekućini ćete možda vidjeti malen zračni mjehurić. To je normalno. Ne morate ga ukloniti.

4. korak – Odaberite mjesto za injiciranje



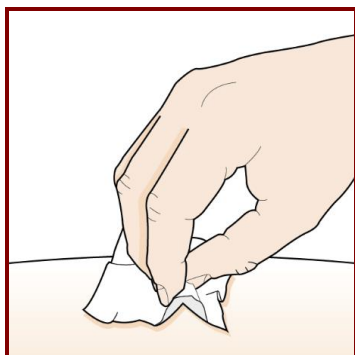
Preporučeno mjesto za injiciranje je prednja strana bedra. Lijek se može primijeniti i u donji dio trbuha.

Nemojte injicirati:

- u područje unutar 5 cm oko pupka
- na mjestima gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, ljuskava ili tvrda
- u ožiljke ili oštećenu kožu
- kroz odjeću

Njegovatelj Vam može injicirati lijek u nadlakticu, bedro ili trbuh. **Nemojte** si pokušavati sami injicirati lijek u nadlakticu. Za svaku injekciju odaberite mjesto koje je najmanje 3 cm udaljeno od mjesta u koje ste prethodno injicirali lijek.

5. korak – Očistite mjesto za injiciranje



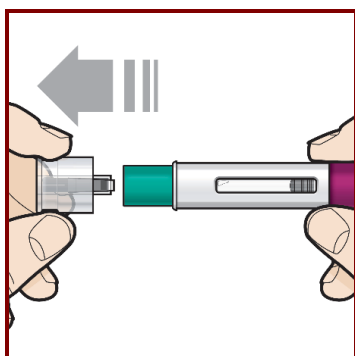
Dobro operite ruke sapunom i vodom.

Kružnim pokretima očistite mjesto za injiciranje tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se osuši na zraku.

Nemojte dodirivati očišćeno mjesto prije injiciranja.

Nemojte sušiti očišćeno područje vrućim zrakom ni puhanjem.

6. korak – Skinite zatvarač



Jednom rukom uhvatite Fasentra Pen, a drugom pažljivo povucite zatvarač ravno s brizgalice.

Odložite zatvarač sa strane da biste ga kasnije bacili.

Zeleni štitnik igle sad je izložen, a služi da bi spriječio dodirivanje igle.

Nemojte pokušavati dodirnuti iglu niti pritiskati štitnik igle prstom.

Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na Fasentra Pen. To bi moglo dovesti do prerane injekcije ili oštetiti iglu.

Nakon što skinete zatvarač odmah dovršite preostale korake.

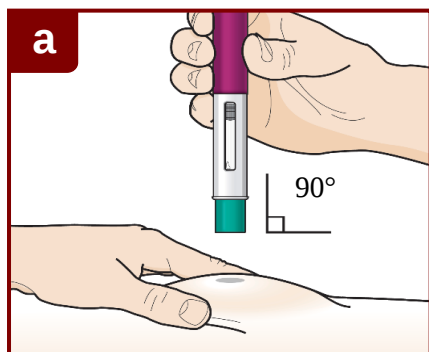
7. korak – Injicirajte lijek Fasenra

Slijedite upute za injiciranje koje Vam je dao zdravstveni radnik. Možete nježno uhvatiti nabor kože na mjestu injiciranja ili injicirati lijek bez hvatanja kožnog nabora.

Injicirajte lijek Fasenra slijedeći korake prikazane na slikama **a**, **b**, **c** i **d**.

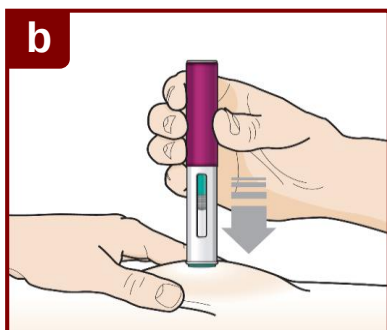
Držite Fasenra Pen na istom mjestu tijekom cijele injekcije.

Nemojte pomicati Fasenra Pen nakon što injekcija započne.



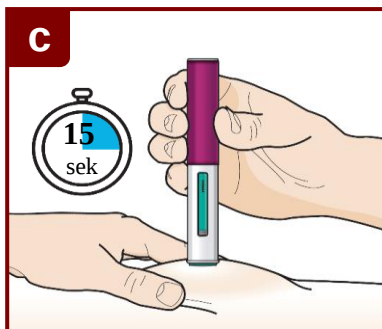
Namjestite Fasenra Pen na mjesto za injiciranje.

Položite štitnik igle brizgalice Fasenra Pen ravno na kožu (pod kutom od 90 stupnjeva). Uvjerite se da vidite prozorčić za provjeru.



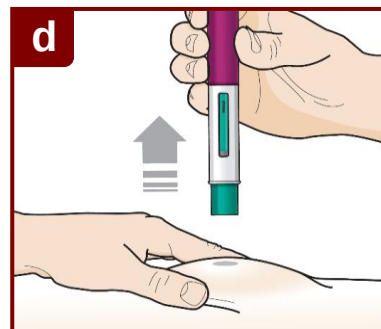
Čvrsto pritisnite brizgalicu prema dolje.

Čut ćete „klik“. „Klik“ označava početak injekcije. U prozorčiću za provjeru, zeleni klip će se tijekom injekcije pomicati prema dolje.



Držite brizgalicu čvrsto pritisnutom tijekom 15 sekundi.

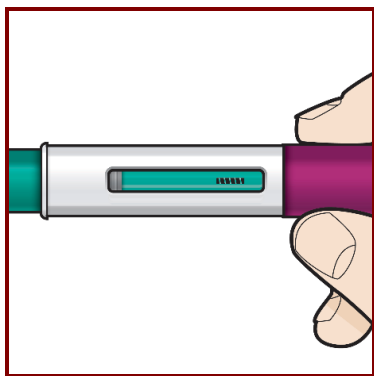
Čut ćete još jedan „klik“. Drugi „klik“ označava završetak injekcije. Zeleni klip će ispuniti prozorčić za provjeru.



Podignite Fasenra Pen ravno prema gore.

Štitnik igle povući će se prema dolje, prekriti iglu i zaključati se u tom položaju.

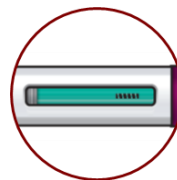
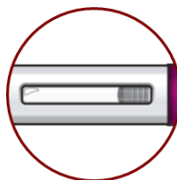
8. korak – Pregledajte prozorčić za provjeru



Pregledajte prozorčić za provjeru kako biste bili sigurni da ste injicirali svu tekućinu.

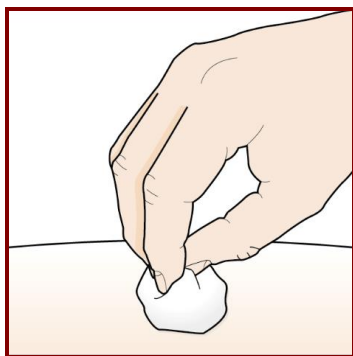
Ako zeleni klip nije ispunio cijeli prozorčić za provjeru, možda niste primili punu dozu. Ako se to dogodi ili ako imate bilo kakvih drugih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Prije
injekcije



Nakon
injekcije

9. korak – Pregledajte mjesto injiciranja



Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi ili tekućine. To je normalno.

Nježno pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Po potrebi prekrijte mjesto injiciranja malim flasterom.

10. korak – Bacite upotrijebljeni Fasenra Pen na siguran način



- Svaki Fasenra Pen sadrži jednu dozu lijeka Fasenra i **ne može se ponovno upotrijebiti**.
- Odložite upotrijebljeni Fasenra Pen u neprobojan **spremnik za oštre predmete** odmah nakon uporabe.

Nemojte baciti Fasenra Pen u kućni otpad.

Bacite zatvarač i drugi upotrijebljeni pribor u kućni otpad.

Smjernice za odlaganje

Pun spremnik zbrinite sukladno uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.

Nemojte reciklirati upotrijebljeni spremnik za oštre predmete.