

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg benralizumab* in 1 ml.

Voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 30 mg benralizumab* in 1 ml.

*Benralizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt uit ovariumcellen van de Chinese hamster (Chinese hamster ovary, CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in voorgevulde spuit
Oplossing voor injectie (injectie) in voorgevulde pen (Fasenra Pen)

Heldere tot opalescente, kleurloze tot gele oplossing die mogelijk transparante of witte tot bijna witte deeltjes kan bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Fasenra is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β -agonisten (zie rubriek 5.1).

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Fasenra is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Fasenra moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor benralizumab is geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

Na de juiste training in de subcutane injectietechniek en voorlichting over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4), kunnen patiënten of zorgverleners Fasenra toedienen, als hun arts bepaalt dat dit passend is en er geen bekende voorgeschiedenis van anafylaxie is, met waar nodig medische follow-up. Het zelf toedienen kan alleen worden overwogen bij patiënten die al ervaring hebben met de behandeling met Fasenra.

Dosering

Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin de ziekte onder controle is en het aantal eosinofielen in het bloed.

Astma

De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken.

EGPA

De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken.

Voor patiënten bij wie levensbedreigende verschijnselen van EGPA optreden, moet worden nagegaan of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is, aangezien Fasenra bij deze populatie niet is onderzocht.

Gemiste dosis

Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosering zo snel mogelijk worden hervat volgens het aangegeven doseringsregime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fasenra bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met astma zijn niet vastgesteld. De momenteel beperkte gegevens bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud en gegevens bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van Fasenra bij kinderen jonger dan 6 jaar met astma zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Fasenra bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met EGPA zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt toegediend als een subcutane injectie.

Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik. Als de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of zorgverlener de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is.

Uitgebreide instructies voor toediening met de voorgevulde spuit/voorgevulde pen zijn te vinden in de 'Gebruiksaanwijzing'.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Astma-exacerbaties

Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling.

Corticosteroïden

Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden.

Overgevoelighedsreacties

Acute systemische reacties, waaronder anafylactische reacties en overgevoelighedsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag), zijn opgetreden na toediening van benralizumab (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen).

Een voorgeschiedenis van anafylaxie niet gerelateerd aan benralizumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Fasenra (zie rubriek 4.3). In overeenstemming met de klinische praktijk dienen patiënten na toediening van Fasenra gecontroleerd te worden gedurende een gepaste periode.

In het geval van een overgevoelighedsreactie moet Fasenra permanent worden stopgezet en moet een passende behandeling worden geïnitieerd.

Parasitaire (worm)infectie

Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een bekende worminfectie werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. Het is niet bekend of benralizumab de respons van de patiënt op worminfecties kan beïnvloeden.

Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met benralizumab. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met benralizumab worden gestopt tot de infectie verdwenen is.

Orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA

Fasenra is niet onderzocht bij patiënten met actieve orgaanbedreigende of levensbedreigende verschijnselen van EGPA (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 103 patiënten met een leeftijd tussen de 12 en 21 jaar met ernstig astma, lijkt de humorale antilichaamrespons geïnduceerd door seizoensgebonden influenzavirusvaccinatie niet beïnvloed te worden door behandeling met benralizumab. Een effect van

benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht (zie rubriek 5.2).

Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5R α -expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van benralizumab bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Monoklonale antilichamen, zoals benralizumab, passeren lineair de placenta naarmate de zwangerschap vordert. Daarom is mogelijke blootstelling van de foetus waarschijnlijk groter gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Toediening aan zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of benralizumab of de metabolieten ervan bij mensen of dieren in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fasenra moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is geen nadelig effect van benralizumab op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fasenra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van benralizumab bij astma en bij EGPA is vergelijkbaar.

Bij astma zijn de meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (8%) en faryngitis (3%). De meest gemelde bijwerking bij EGPA is hoofdpijn (17%). Er zijn gevallen van anafylactische reacties van uiteenlopende ernst gemeld voor benralizumab.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken met benralizumab bij astma en EGPA en uit postmarketingervaring gemeld.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Tabel met lijst van bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis ^a	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties ^b	Vaak
	Anafylactische reactie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^c	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak
	Reactie op de injectieplaats ^d	

a. Faryngitis is gedefinieerd door de volgende gegroepeerde voorkeurstermen: 'Faryngitis', 'Bacteriële faryngitis', 'Virale faryngitis', 'Streptokokkenfaryngitis'.

b. Overgevoeligheidsreacties zijn gedefinieerd door de volgende gegroepeerde voorkeurstermen: 'Urticaria', 'Papuleuze urticaria' en 'Rash'. Voor voorbeelden van de gemelde bijbehorende verschijnselen en een beschrijving van de tijd tot begin, zie rubriek 4.4.

c. Zeer vaak in het EGPA-studie

d. Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In placebogecontroleerde astmastudies traden reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, roodheid, jeuk, papels) op met een frequentie van 2,2% bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis benralizumab in vergelijking met 1,9% bij patiënten die werden behandeld met placebo. De reacties waren van voorbijgaande aard.

Veiligheid op de lange termijn

In een extensiestudie van 56 weken (studie 4) bij patiënten met astma van de studies 1, 2 en 3, werden 842 patiënten behandeld met Fasenra in de aanbevolen dosis en bleven in de studie. Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de hierboven beschreven astmastudies. Daarnaast werden in een 'open label'-extensiestudie naar de veiligheid (studie 5) bij patiënten met astma uit eerdere studies 226 patiënten behandeld met Fasenra in de aanbevolen dosis gedurende maximaal 43 maanden. In combinatie met de behandelingsperiode in eerdere studies, komt dit overeen met een mediane opvolging van 3,4 jaar (spreiding: 8,5 maanden - 5,3 jaar). Het veiligheidsprofiel gedurende deze follow-upperiode was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van Fasenra.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij pediatrische patiënten. Er waren 108 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met astma die deelnamen aan de fase 3-studies (studie 1: n=53, studie 2: n=55). Van hen kregen er 46 placebo, 40 kregen benralizumab elke 4 weken voor de eerste 3 doses, gevolgd door elke 8 weken, en 22 kregen benralizumab elke 4 weken. Adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar (n=86) uit studie 1 en 2 zetten de behandeling met benralizumab in studie 4 voort gedurende maximaal 108 weken. De bij adolescente patiënten waargenomen frequentie, type en ernst van bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

In een open-label, ongecontroleerd farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek van 48 weken bij een beperkt aantal pediatrische patiënten (n=28) met ongecontroleerd ernstig astma was het veiligheidsprofiel voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud vergelijkbaar met dat voor de volwassenen- en adolescentenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies zijn doses tot 200 mg subcutaan toegediend bij patiënten met eosinofiel astma zonder tekenen van dosisgerelateerde toxiciteit.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis met benralizumab. Als overdosering optreedt, moet de patiënt ondersteunend worden behandeld met passende monitoring indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX10

Werkingsmechanisme

Benralizumab is een anti-eosinofiel, gehumaniseerd geafucosyleerd, monoklonaal antilichaam (IgG1, kappa). Het bindt zich specifiek aan de alfa-subeenheid van de menselijke interleukine-5-receptor (IL-5R α). De IL-5-receptor wordt specifiek tot expressie gebracht aan het oppervlak van eosinofielen en basofielen. De afwezigheid van fucose in het Fc-domein van benralizumab zorgt voor een hoge affiniteit van Fc γ RIII-receptoren van immunologische effectorcellen zoals natural killer cellen (NK-cellen). Dit leidt tot apoptose van eosinofielen en basofielen door middel van toename van antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), wat de eosinofiele ontsteking vermindert.

Farmacodynamische effecten

Effect op eosinofielen in het bloed

Bij patiënten met astma resulteert behandeling met benralizumab in een bijna volledige depletie van eosinofielen in het bloed binnen de 24 uur na de eerste dosis en deze houdt aan tijdens de gehele behandeling.

De depletie van eosinofielen in het bloed gaat gepaard met een daling van eiwitten van de eosinofiele granulocyten in het serum (eosinophil-derived neurotoxin [EDN] en eosinophil cationic protein [ECP]) en met een vermindering van basofielen in het bloed.

Bij patiënten met EGPA was de depletie van eosinofielen in het bloed consistent met het effect dat werd waargenomen in astmastudies. Depletie van eosinofielen in het bloed werd gezien na 1 week behandeling op het eerste controletijdstip en deze hield aan tijdens de behandelperiode van 52 weken.

Effect op de eosinofielen in de slijmvliezen van de luchtwegen

Het effect van benralizumab op de eosinofielen in de slijmvliezen van de luchtwegen bij astmatische patiënten met een verhoogd aantal eosinofielen in het sputum (ten minste 2,5%) werd beoordeeld in een 12 weken durende fase 1-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie met 100 of 200 mg subcutaan toegediend benralizumab. In deze studie was er een mediane vermindering ten opzichte van de baseline in de eosinofielen in de slijmvliezen van de luchtwegen van 96% in de met benralizumab behandelde groep tegenover 47% vermindering in de placebogroep ($p = 0,039$).

Klinische werkzaamheid

Astma

De werkzaamheid van benralizumab werd beoordeeld in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met parallelle groepen die tussen de 28 tot 56 weken duurden, bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 75 jaar.

In deze studies werd benralizumab toegediend in een dosis van 30 mg eenmaal elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 4 of 8 weken als add-on bij de achtergrondbehandeling en geëvalueerd in vergelijking met placebo.

De twee exacerbatiestudies, SIROCCO (studie 1) en CALIMA (studie 2), bevatten in totaal 2.510 patiënten met ernstig ongecontroleerd astma, van wie 64% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar. De patiënten hadden een voorgeschiedenis van twee of meer astma-exacerbaties waarvoor orale of systemische behandelingen met corticosteroïden nodig waren (gemiddeld drie) in de afgelopen twaalf maanden, een Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) score van 1,5 of meer bij de screening, en een verminderde longfunctie bij de baseline (gemiddeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde [FEV₁] 57,5% van de voorspelde normaalwaarde), ondanks regelmatige behandeling met hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden (ICS) (studie 1) of met matig hoog of hoog gedoseerde ICS (studie 2) en een langwerkende β -agonist (long-acting β -agonist, LABA). Minstens één extra controller werd aan respectievelijk 51% en 41% van deze patiënten toegediend.

Voor de orale corticosteroïden (OCS) reductie studie ZONDA (studie 3), werden in totaal 220 astmapatiënten (61% vrouwen; gemiddelde leeftijd 51 jaar) geïnccludeerd. Ze werden dagelijks behandeld met OCS (8 tot 40 mg per dag; mediaan van 10 mg) in aanvulling op het normale gebruik van hoog gedoseerde ICS en LABA met ten minste één extra controller om astmacontrole te behouden in 53% van de gevallen. De studie omvatte een aanloopperiode van 8 weken tijdens welke de OCS werd getitreerd naar de minimale werkzame dosis zonder verlies van astmacontrole. De patiënten hadden een aantal eosinofielen in het bloed van ≥ 150 cellen/ μ l en een voorgeschiedenis van minstens één exacerbatie in de afgelopen 12 maanden.

Hoewel 2 doseringsschema's in de studies 1, 2 en 3 zijn bestudeerd, is het aanbevolen doseringsschema van benralizumab toediening elke 4 weken voor de eerste 3 doses, vervolgens elke 8 weken (zie rubriek 4.2), aangezien er geen extra voordeel werd waargenomen bij frequentere toediening. De resultaten hieronder samengevat zijn die voor het aanbevolen doseringsschema.

Exacerbatiestudies

Het primaire eindpunt was de jaarlijkse frequentie van klinisch significante astma-exacerbaties bij patiënten met een aantal eosinofielen in het bloed van ≥ 300 cellen/ μ l bij de baseline die een hoge dosis ICS en LABA gebruikten. Een klinisch significante astma-exacerbatie werd gedefinieerd als een verslechtering van het astma waarvoor het gebruik van orale/systemische corticosteroïden gedurende minstens 3 dagen nodig was en/of bezoeken aan de spoedeisende hulp waarbij het gebruik van orale/systemische corticosteroïden nodig was en/of ziekenhuisopname. Voor patiënten die een onderhoudsbehandeling met OCS kregen, werd dit gedefinieerd als een tijdelijke verhoging in stabiele orale/systemische corticosteroïden gedurende minstens 3 dagen of een enkele depotinjectie corticosteroïden.

In beide studies ondervonden patiënten met een aantal eosinofielen ≥ 300 cellen/ μl in het bloed die benralizumab kregen een significante vermindering van het aantal exacerbaties per jaar in vergelijking met placebo. Al vanaf 4 weken werd daarnaast een voordeel gezien in gemiddelde FEV₁ ten opzichte van baseline en dit werd tot aan het einde van de behandeling behouden (Tabel 2).

Verminderings van het aantal exacerbaties werden waargenomen ongeacht het aantal eosinofielen op baseline. Een toenemend aantal eosinofielen op baseline werd echter geïdentificeerd als mogelijke voorspeller van een verbeterd behandelingseffect in het bijzonder voor FEV₁.

Tabel 2. Resultaten van het aantal exacerbaties per jaar en de longfunctie aan het einde van de behandeling van studie 1 en 2 naar het aantal eosinofielen

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
Aantal eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/μl ^a	n =267	n =267	n =239	n =248
Klinisch significante exacerbaties				
Aantal exacerbaties per jaar	0,74	1,52	0,73	1,01
Verschil	-0,78		-0,29	
Ratio van het aantal (95% BI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
p-waarde	< 0,001		0,019	
Pre-bronchodilatoir FEV ₁ (L)				
Gemiddelde baseline	1,660	1,654	1,758	1,815
Verbetering ten opzichte van baseline	0,398	0,239	0,330	0,215
Verschil (95% BI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
p-waarde	0,001		0,010	
Aantal eosinofielen in het bloed < 300 cellen/μl ^b	n =131	n =140	n =125	n =122
Klinisch significante exacerbaties				
Aantal exacerbaties per jaar	1,11	1,34	0,83	1,38
Verschil	-0,23		-0,55	
Ratio van het aantal (95% BI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
Pre-bronchodilatoir FEV ₁ (L)				
Gemiddelde verandering	0,248	0,145	0,140	0,156
Verschil (95% BI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

a. 'Intention to treat'-populatie (patiënten op hoog gedoseerde ICS en aantal eosinofielen in bloed ≥ 300 cellen/ μl).

b. Niet genoeg power om een verschil in de behandeling te detecteren bij patiënten met aantal eosinofielen in het bloed < 300 cellen/ μl .

In studies 1 en 2 samen was er een numeriek grotere afname van het aantal exacerbaties per jaar en waren er grotere verbeteringen in FEV₁ bij een toenemend aantal eosinofielen in het bloed op baseline.

Het aantal exacerbaties dat ziekenhuisopname en/of bezoek aan de spoedeisende hulp vereiste voor patiënten die benralizumab gebruikten versus placebo, was voor studie 1 0,09 ten opzichte van 0,25 (ratio 0,37, 95% BI: 0,20; 0,67, $p \leq 0,001$) en voor studie 2 was dit 0,12 ten opzichte van 0,10 (ratio 1,23, 95% BI: 0,64; 2,35, $p = 0,538$). In studie 2 waren er te weinig voorvallen in de placebobehandelingsgroep om conclusies te kunnen trekken ten aanzien van exacerbaties die ziekenhuisopname of bezoeken aan de spoedeisende hulp vereisten.

In zowel studie 1 als 2 ondervonden patiënten die benralizumab gebruikten statistisch significante verminderingen van de symptomen van astma (Total Asthma Symptom Score) in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Een vergelijkbare verbetering ten gunste van benralizumab is waargenomen op de ACQ-6 en de Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire voor 12 jaar en ouder (AQLQ(S)+12 (Tabel 3).

Tabel 3. Behandelverschil in gemiddelde verandering vanaf baseline in Total Asthma Symptom Score, ACQ-6 en AQLQ(s)+12 aan het einde van de behandeling - Patiënten op hoog gedoseerde ICS en aantal eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab (n ^a =267)	Placebo (n ^a =267)	Benralizumab (n ^a =239)	Placebo (n ^a =248)
Total asthma symptom score ^b				
Gemiddelde baseline	2,68	2,74	2,76	2,71
Verbetering ten opzichte van de baseline	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Verschil (95% BI)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
p-waarde	0,012		0,019	
ACQ-6				
Gemiddelde baseline	2,81	2,90	2,80	2,75
Verbetering ten opzichte van de baseline	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Verschil (95% BI)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Gemiddelde baseline	3,93	3,87	3,87	3,93
Verbetering ten opzichte van de baseline	1,56	1,26	1,56	1,31
Verschil (95% BI)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

^a. Het aantal patiënten (n) verschilt enigszins vanwege het aantal patiënten voor wie gegevens beschikbaar waren voor elke variabele. Resultaten weergegeven op basis van de laatste beschikbare gegevens voor elke variabele.

^b. Astmasymptoomschaal: totale score van 0 (minste) tot 6 (meeste); dag en nacht astmasymptoomscores van 0 (minste) tot 3 (meeste) symptomen. Individuele dag- en nachtscores waren vergelijkbaar.

Subgroepanalyses volgens voorafgaande exacerbatiegeschiedenis

Subgroepanalyses van studie 1 en 2 identificeerden patiënten met een groter aantal exacerbaties in de voorgeschiedenis als een mogelijke voorspeller van verbeterde respons op de behandeling. Wanneer afzonderlijk beschouwd of in combinatie met het aantal eosinofielen in het bloed op baseline kunnen

deze factoren patiënten identificeren die mogelijk een grotere respons kunnen bereiken met een behandeling met benralizumab (Tabel 4).

Tabel 4. Aantal exacerbaties en longfunctie (FEV₁) aan het einde van de behandeling naar het aantal exacerbaties in het voorgaande jaar - Patiënten op hoog gedoseerde ICS en aantal eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Benralizumab (n =267)	Placebo (n =267)	Benralizumab (n =239)	Placebo (n =248)
Baseline van 2 exacerbaties				
N	164	149	144	151
Aantal exacerbaties per jaar	0,57	1,04	0,63	0,62
Verschil	-0,47		0,01	
Ratio (95% BI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Pre-bronchodilatoir FEV ₁ gemiddelde verandering	0,343	0,230	0,266	0,236
Verschil (95% BI)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
Baseline van 3 of meer exacerbaties				
N	103	118	95	97
Aantal exacerbaties per jaar	0,95	2,23	0,82	1,65
Verschil	-1,28		-0,84	
Ratio (95% BI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Pre-bronchodilatoir FEV ₁ gemiddelde verandering	0,486	0,251	0,440	0,174
Verschil (95% BI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Orale corticosteroïden (OCS) dosis reductie studies

ZONDA (studie 3), een placebogecontroleerde studie, en PONENTE (studie 6), een eenarmige, open-label studie, evalueerden het effect van benralizumab op het verminderen van het gebruik van OCS als onderhoudsbehandeling.

In studie 3 was het primaire eindpunt het percentage vermindering van de laatste OCS-dosis ten opzichte van baseline tijdens week 24 tot 28, terwijl de astmacontrole werd gehandhaafd. Tabel 5 geeft een samenvatting van de studieresultaten voor studie 3.

Tabel 5. Effect van benralizumab op de dosisverlaging van OCS, Studie 3

	Benralizumab (n =73)	Placebo (n =75)
Wilcoxon-ranksumtest (primaire analysemethode)		
Mediaan % verlaging van dagelijkse OCS-dosis ten opzichte van de baseline (95% BI)	75 (60; 88)	25 (0; 33)
Wilcoxon-ranksumtest p-waarde	< 0,001	
Proportioneel kansmodel (sensitiviteitsanalyse)		
Procentuele verlaging van OCS ten opzichte van de baseline in week 28		
≥ 90% verlaging	27 (37%)	9 (12%)

	Benralizumab (n =73)	Placebo (n =75)
≥ 75% verlaging	37 (51%)	15 (20%)
≥ 50% verlaging	48 (66%)	28 (37%)
> 0% verlaging	58 (79%)	40 (53%)
Geen aanpassing of geen verlaging van OCS	15 (21%)	35 (47%)
Oddsratio (95% BI)	4,12 (2,22; 7,63)	
Verlaging van de dagelijkse OCS-dosis tot 0 mg/dag*	22 (52%)	8 (19%)
Oddsratio (95% BI)	4,19 (1,58; 11,12)	
Verlaging van de dagelijkse OCS-dosis tot ≤ 5 mg/dag	43 (59%)	25 (33%)
Oddsratio (95% BI)	2,74 (1,41; 5,31)	
Aantal exacerbaties per jaar	0,54	1,83
Ratio (95% BI)	0,30 (0,17; 0,53)	
Aantal exacerbaties per jaar dat ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedeisende hulp vereist	0,02	0,32
Ratio (95% BI)	0,07 (0,01; 0,63)	

* Alleen patiënten met een op baseline geoptimaliseerde OCS-dosis van 12,5 mg of minder kwamen in aanmerking om een 100% verlaging van de OCS-dosis te bereiken tijdens de studie.

Longfunctie, astmasymptoomscore, ACQ-6 en AQLQ(S)+12 werden ook beoordeeld in studie 3 en vertoonden vergelijkbare resultaten met die van studie 1 en 2.

Studie 6 includeerde 598 volwassen patiënten met ernstig astma (≥ 150 cellen/ μ l eosinofielen in het bloed bij toetreden of ≥ 300 cellen/ μ l in de afgelopen 12 maanden als het aantal bij toetreden < 150 cellen/ μ l was) die afhankelijk waren van orale corticosteroïden. De primaire eindpunten waren het aantal patiënten dat OCS-gebruik beëindigde waarbij het astma onder controle bleef en het aantal patiënten dat een uiteindelijke OCS-dosis bereikte van minder dan of gelijk aan 5 mg waarbij het astma onder controle bleef en waarbij rekening werd gehouden met de bijnierfunctie. Het aantal patiënten dat OCS als onderhoudsbehandeling beëindigde was 62,9%. Het aantal patiënten dat een OCS-dosis van minder dan of gelijk aan 5 mg bereikte (met behoud van astmacontrole en niet beperkt door de bijnierfunctie) was 81,9%. De effecten op de OCS-reductie waren vergelijkbaar, ongeacht het aantal eosinofielen in het bloed bij toetreden tot de studie (inclusief patiënten met < 150 cellen/ μ l eosinofielen in het bloed), en hielden 24 tot 32 extra weken aan. Het aantal exacerbaties per jaar in studie 6 was vergelijkbaar met dat gerapporteerd in eerdere studies.

Extensiestudies op lange termijn

De werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn van benralizumab werden geëvalueerd in een 56-weeken durende fase 3-extensiestudie BORA (studie 4). In de studie werden 2.123 patiënten uit studies 1, 2 en 3 opgenomen; het betrof 2.037 volwassenen en 86 adolescente patiënten (van 12 jaar en ouder). Studie 4 beoordeelde het effect op lange termijn van benralizumab op het jaarlijkse exacerbatiepercentage, de longfunctie, de ACQ-6, de AQLQ(S)+12 en het behoud van OCS-reductie met de 2 doseringsregimes onderzocht in de voorgaande studies.

Met het aanbevolen doseringsregime werd de afname in het jaarlijkse exacerbatiepercentage, waargenomen in de placebogecontroleerde voorgaande studies 1 en 2 (bij patiënten met een baseline eosinofielentelling in het bloed van ≥ 300 cellen/ μ l die een hoge dosis ICS gebruikten), behouden in het tweede jaar van de behandeling (tabel 6). Van de patiënten die benralizumab ontvingen in voorgaande studies 1 en 2, was 73% exacerbatievrij in extensiestudie 4.

Tabel 6. Exacerbaties gedurende een verlengde behandelingsperiode^a

	Placebo^b (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Studie 1 en 2	Studie 1 en 2	Studie 4	Studie 1, 2 en 4^c
Percentage	1,23	0,65	0,48	0,56

- a. Patiënten die in studie 4 werden opgenomen vanuit voorgaande studies 1 en 2, met een baseline eosinofielentelling in het bloed van ≥ 300 cellen/ μ l en die een hoge dosis ICS gebruikten.
- b. Patiënten die placebo ontvingen in studies 1 en 2 worden opgenomen tot het einde van de voorgaande studie (week 48 in studie 1, week 56 in studie 2).
- c. Totale behandelingsduur: 104 - 112 weken.

Een vergelijkbaar behoud van effect werd waargenomen gedurende studie 4 voor longfunctie, ACQ-6 en AQLQ(S)+12 (tabel 7).

Tabel 7. Verandering ten opzichte van de baseline voor longfunctie, ACQ-6 en AQLQ(S)+12^a

	Studie 1 en 2 baseline^b	Studie 1 en 2 einde van behandeling^c	Studie 4 einde van behandeling^d
Pre-bronchodilatoir FEV₁ (l)			
n	318	305	290
Gemiddelde baseline (SD)	1,741 (0,621)	--	--
Verandering ten opzichte van de baseline (SD) ^e	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Gemiddelde baseline (SD)	2,74 (0,90)	--	--
Verandering ten opzichte van de baseline (SD) ^e	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Gemiddelde baseline (SD)	3,90 (0,99)	--	--
Verandering ten opzichte van de baseline (SD) ^e	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

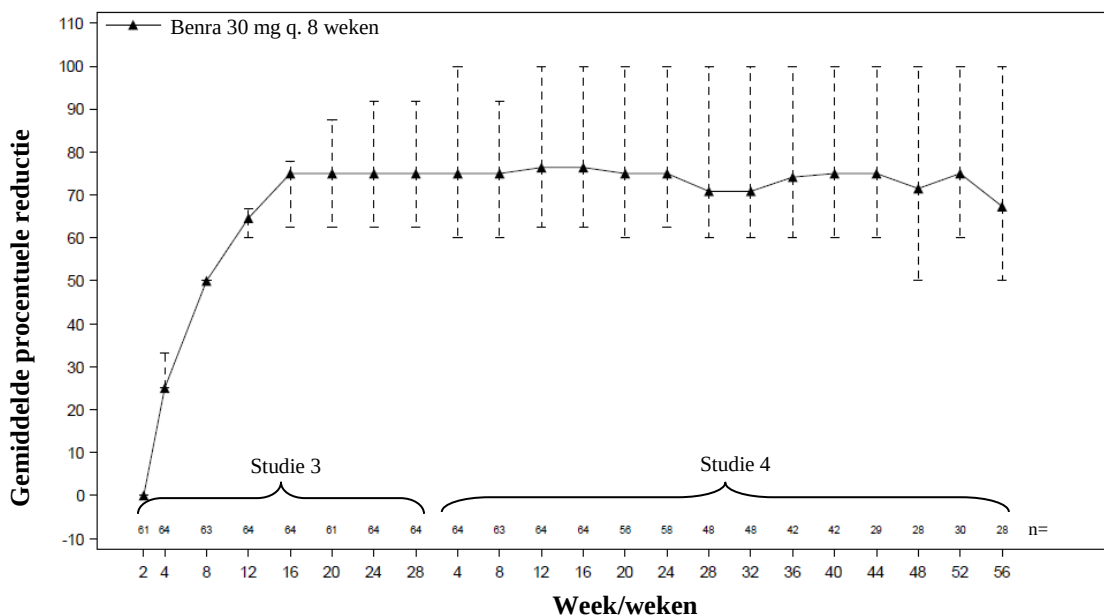
n = aantal patiënten met gegevens voor tijdpunt. SD=standaarddeviatie

- a. Baseline eosinofielentelling in het bloed ≥ 300 cellen/ μ l en gebruik van hoge dosis ICS: benralizumab toegediend volgens het aanbevolen doseringsregime.
- b. Geïntegreerde analyse van de baseline van studies 1 en 2 omvat volwassenen en adolescenten.
- c. Geïntegreerde analyse bij het einde van de behandeling voor studie 1 (week 48) en studie 2 (week 56).
- d. Einde van de behandeling voor studie 4 was week 48 (het laatste tijdpunt voor gegevens van volwassenen en adolescenten).
- e. In studies 1 en 2 is de baseline voorafgaand aan de benralizumab-behandeling.

De werkzaamheid in studie 4 werd ook geëvalueerd bij patiënten met een baseline eosinofielentelling in het bloed van < 300 cellen/ μ l en was consistent met studies 1 en 2.

Het behoud van de vermindering van de dagelijkse OCS-dosis werd ook waargenomen tijdens de extensiestudie bij patiënten afkomstig uit studie 3 (afbeelding 1).

Afbeelding 1. Gemiddelde procentuele reducties in dagelijkse OCS in de loop der tijd (studies 3 en 4)^a



- a. Patiënten uit de voorgaande studie 3 die de benralizumab-behandeling in studie 4 voortzetten. Patiënten werden toegestaan om na een minimum van 8 weken in studie 4 deel te nemen aan een tweede extensiestudie, zonder de 56 weken durende uitbreidingsperiode af te ronden.

In studie 5, een tweede extensiestudie naar de veiligheid op lange termijn (zie rubriek 4.8), was het jaarlijkse exacerbatiepercentage (0,47) vergelijkbaar met de jaarlijkse exacerbatiepercentages in voorgaande studies 1, 2 (0,65) en 4 (0,48), bij patiënten die het aanbevolen doseringsregime kregen.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

De werkzaamheid van benralizumab werd geëvalueerd op non-inferioriteit in een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische studie met een behandelingsduur van 52 weken, bij patiënten van 18 jaar en ouder met EGPA. In totaal werden 140 patiënten gerandomiseerd; zij kregen elke 4 weken ofwel 30 mg benralizumab ofwel 300 mg mepolizumab subcutaan toegediend. De geïncludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van recidiverende of refractaire ziekte en kregen OCS-therapie in stabiele dosering (OCS; $\geq 7,5$ tot ≤ 50 mg/dag prednisolon/prednison), met of zonder stabiele immunosuppressieve therapie (met uitzondering van cyclofosfamide). De mediane dagelijkse baseline OCS-dosis was 10 mg en 36% kreeg immunosuppressieve therapie. De OCS-dosis werd afgebouwd naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten met actieve orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA werden uitgesloten van de studie.

Remissie

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen in remissie, gedefinieerd als Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 (geen actieve vasculitis) plus een prednisolon/prednison dosis ≤ 4 mg/dag, in zowel week 36 als week 48. Zoals weergegeven in tabel 8, vertoonde benralizumab non-inferioriteit ten opzichte van mepolizumab voor het primaire eindpunt. Resultaten voor de opgebouwde duur van de remissie en de componenten van remissie worden ook weergegeven in tabel 8.

Tabel 8. Remissie en componenten van de remissie bij EGPA

	Remissie (OCS ≤ 4 mg/dag + BVAS = 0)		OCS ≤ 4 mg/dag		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
Patiënten in remissie op zowel week 36 als week 48						
Patiënten, n (%) ^c	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Verschillen in remissie percentage (%) ^c (95% BI) (p-waarde)	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}	
Opgebouwde duur over 52 weken, n (%)						
0 weken ^f	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
> 0 tot < 12 weken	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 tot < 24 weken	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 tot < 36 weken	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥ 36 weken	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N = aantal patiënten in de analyse.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg toegediend elke 4 weken.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg toegediend elke 4 weken.

c. Aan model aangepaste percentages.

d. Gebruikt voor testen op superioriteit.

e. Niet formeel getest in een vooraf gespecificeerde multipliciteitstestprocedure.

f. Op geen enkel moment remissie bereikt.

Het percentage patiënten dat binnen de eerste 24 weken van de behandeling remissie bereikte en in remissie bleef tot en met week 52 was 42% voor benralizumab en 37% voor mepolizumab (verschil in responderpercentage 5,54%, 95% BI: -9,30; 20,37, nominale p-waarde 0,46)

Met een alternatieve remissiedefinitie van BVAS = 0 plus prednisolon/prednison $\leq$ 7,5 mg/dag werd een consistente werkzaamheid tussen de groepen voor deze eindpunten waargenomen.

Patiënten bereikten het primaire remissie-eindpunt in alle vooraf op basis van demografische en baseline-karakteristieken gespecificeerde subgroepen.

Recidief

De hazard ratio voor de tijd tot het eerste recidief (vasculitis, astma of sino-nasaal) was 0,98 (95% BI: 0,53; 1,82, nominale p-waarde 0,95). Recidief werd waargenomen bij 30% van de patiënten die benralizumab kregen en 30% van de patiënten die mepolizumab kregen. Het recidiefpercentage op jaarbasis was 0,50 voor patiënten die benralizumab kregen versus 0,49 voor patiënten die mepolizumab kregen (rate ratio 1,03, 95% BI: 0,56; 1,90, nominale p-waarde 0,93). De recidieftypen waren consistent voor patiënten die benralizumab of mepolizumab kregen.

Orale corticosteroïden

De gemiddelde dagelijkse OCS-dosis gedurende week 48 tot en met 52 wordt weergegeven in tabel 9. Een reductie van 100% in de OCS-dosis werd waargenomen bij 41% van de patiënten die benralizumab kregen, vergeleken met 26% van degenen die mepolizumab kregen (verschil 15,69%, 95% BI: 0,67; 30,71, nominale p-waarde 0,04).

Tabel 9. Gemiddelde dagelijkse orale corticosteroïddosis bij EGPA tijdens de weken 48 tot en met 52

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

N = aantal patiënten in de analyse.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg toegediend elke 4 weken.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg toegediend elke 4 weken.

Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6)

De gemiddelde verandering van ACQ-6 ten opzichte van de baseline was -0,57 voor benralizumab versus -0,61 voor mepolizumab (verschil 0,05, 95% BI: -0,18; 0,27, nominale p-waarde 0,67)

Immunogeniciteit

In totaal ontwikkelden 107 van de 809 (13%) patiënten met astma die waren behandeld met de aanbevolen dosis Fasenra een uit de behandeling voortkomende antigeenemiddelantilichaam (ADA)-respons tegen benralizumab tijdens de 48 tot 56 weken durende behandelperiode van de placebogecontroleerde fase 3-exacerbatiestudies. De meeste antilichamen waren neutraliserend en persistent. Antilichamen gericht tegen benralizumab werden in verband gebracht met een verhoogde klaring van benralizumab en een toegenomen aantal eosinofielen in het bloed bij patiënten met hoge ADA-titers versus antilichaamnegatieve patiënten. In zeldzame gevallen keerde het aantal eosinofielen in het bloed terug tot het aantal van voor de behandeling. Gebaseerd op de huidige patiënten follow-up, waren er geen aanwijzingen voor een verband tussen ADA's en werkzaamheid of veiligheid.

Na een tweede jaar behandeling van deze patiënten met astma uit de placebogecontroleerde fase 3-studies, hadden nog eens 18 van de 510 patiënten (4%) nieuw ontwikkelde, uit de behandeling voortkomende antilichamen. Over het algemeen bleven de titers bij patiënten die ADA-positief waren in de voorgaande studies stabiel of daalden ze in het tweede jaar van de behandeling. Er werd geen bewijs van een verband tussen ADA's en de werkzaamheid of veiligheid waargenomen.

Bij patiënten met EGPA ontwikkelde zich een uit de behandeling voortkomende ADA-respons bij 6 van de 67 (9%) patiënten die werden behandeld met benralizumab tijdens de 52 weken durende fase 3 actief-gecontroleerde behandelperiode. Neutraliserende antilichaamactiviteit werd gedetecteerd bij één van de ADA-positieve patiënten.

Pediatrische patiënten

Astma

Er zijn 108 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met astma geïnccludeerd in de fase 3-studies (studie 1: n =53, studie 2: n =55). Van hen kregen er 46 placebo, 40 kregen benralizumab elke 4 weken voor de eerste 3 doses, gevolgd door elke 8 weken, en 22 kregen benralizumab elke 4 weken. In deze studies bedroeg het aantal exacerbaties bij adolescente patiënten behandeld met benralizumab toegediend volgens het aanbevolen doseringsschema 0,70 (n =40, 95% BI: 0,42, 1,18) versus 0,41 voor placebo (n =46, 95% BI: 0,23, 0,73) [percentageverhouding 1,70, 95% BI: 0,78, 3,69].

Adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar (n =86) uit studies 1 en 2 gingen door met de behandeling met benralizumab in studie 4 gedurende maximaal 108 weken. De werkzaamheid en veiligheid waren consistent met de voorgaande studies.

In een open-label, ongecontroleerd farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek van 48 weken bij een beperkt aantal patiënten van 6 tot en met 11 jaar (n=28) met ongecontroleerd ernstig astma was de omvang van de eosinofiëndepletie in het bloed vergelijkbaar met die bij volwassenen en adolescenten.

Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het effect op astma bij de pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met benralizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met benralizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met EGPA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van benralizumab hieronder zijn gebaseerd op de populatie-farmacokinetische analyses uit de astmastudies. De farmacokinetiek van benralizumab na subcutane toediening was dosisproportioneel bij patiënten met astma over een dosisbereik van 2 tot 200 mg.

Absorptie

Na subcutane toediening aan patiënten met astma bedroeg de absorptiehalfwaardetijd 3,5 dagen. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 59% en er was geen klinisch relevant verschil in de relatieve biologische beschikbaarheid bij toediening in de buik, dij of bovenarm, op basis van een populatiefarmacokinetische analyse.

Distributie

Het centrale en perifere distributievolume van benralizumab was respectievelijk 3,1 l en 2,5 l voor een persoon van 70 kg, op basis van populatiefarmacokinetische analyse.

Biotransformatie

Benralizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat door proteolytische enzymen wordt afgebroken die wijdverspreid in het lichaam voorkomen, en niet alleen beperkt zijn tot het leverweefsel.

Eliminatie

Benralizumab vertoonde een lineaire farmacokinetiek en er zijn geen aanwijzingen voor een doelreceptorgemedieerde klaringsroute in populatiefarmacokinetische analyses. De geschatte systemische klaring (CL) van benralizumab was 0,29 l/d. Bij patiënten met EGPA bedroeg de volgens het model geschatte systemische klaring 0,22 l/d. Na subcutane toediening was de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 15,5 dagen.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Leeftijd had geen invloed op de klaring van benralizumab in populatiefarmacokinetische analyses. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 75 jaar.

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van benralizumab bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met astma was consistent met die bij volwassenen in populatiefarmacokinetische analyses en klinische onderzoeksgegevens, rekening houdend met het lichaamsgewicht, indien van toepassing (zie rubriek 4.2).

Geslacht, ras

Populatiefarmacokinetische analyse liet geen significant effect zien van geslacht en ras op de klaring van benralizumab.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om de invloed van nierinsufficiëntie op benralizumab te onderzoeken. In een populatiefarmacokinetische analyse was de klaring van benralizumab vergelijkbaar bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min en patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. Benralizumab wordt echter niet via de nieren verwijderd.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om de invloed van leverinsufficiëntie op benralizumab te onderzoeken. IgG monoklonale antilichamen worden niet primair hepatisch geklaard. Daarom wordt niet verwacht dat een verandering in de leverfunctie een invloed heeft op de klaring van benralizumab. Biomarkers voor leverfunctie bij baseline (ALAT, ASAT en bilirubine) hadden geen klinisch relevant effect op de klaring van benralizumab in populatiefarmacokinetische analyses.

Interactie

Populatiefarmacokinetische analyse liet voor veel voorkomende gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (montelukast, paracetamol, protonpompremmers, macroliden en theofylline/aminofylline) geen effect op de klaring van benralizumab zien bij patiënten met astma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Omdat benralizumab een monokonaal antilichaam is, zijn er geen onderzoeken naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd.

Toxiciteit en/of farmacologie in dieronderzoeken

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen. De intraveneuze en subcutane toediening aan cynomolgus-aper ging gepaard met vermindering van de aantallen eosinofielen in perifeer bloed en beenmerg, zonder toxicologische bevindingen.

Zwangerschap

In een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij cynomolgus-aper werden er geen benralizumab-gerelateerde maternale, embryofetale of postnatale effecten waargenomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen speciale dierstudies uitgevoerd. Er is geen benralizumab-gerelateerde verstoring waargenomen van de reproductieve parameters bij mannelijke en vrouwelijke cynomolgus-aper. Uit onderzoek van surrogaat-vruchtbaarheidsparameters (waaronder orgaangewichten en histopathologie van voortplantingsweefsels) bij dieren die behandeld werden met benralizumab bleken geen aanwijzingen van verstoring van de vruchtbaarheid. Bij nakomelingen van apen die werden gedoseerd tijdens de zwangerschap was er echter een afname van eosinofielen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 20 (E 432)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
Fasenra kan gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard. Na verwijdering uit de koelkast, moet Fasenra binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.
Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden. Niet aan hitte blootstellen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit

Eén ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, gemaakt van type I-glas met een 29-gauge ½-inch (12,7 mm) roestvrijstalen naald, stijve naaldafscherm en een met Fluorotec gecoat zuigerstop in een passief veiligheidsapparaat.

Verpakking met 1 voorgevulde spuit.

Voorgevulde pen

Eén ml oplossing in een steriele voorgevulde pen voor eenmalig gebruik, gemaakt van type I-glas met een 29-gauge ½-inch (12,7 mm) roestvrijstalen naald, stijve naaldafscherm en een met Fluorotec gecoat stop in een voorgevulde pen.

Verpakking met 1 voorgevulde pen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Laat de voorgevulde spuit of voorgevulde pen vóór toediening op kamertemperatuur van 20°C tot 25°C komen door de doos ongeveer 30 minuten buiten de koelkast te laten staan.

Inspecteer Fasenra op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Fasenra is helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot geel en kan doorzichtige of witte tot gebroken witte deeltjes bevatten. Gebruik Fasenra niet als de vloeistof troebel of verkleurd is, of als het grote deeltjes of vreemde deeltjes bevat.

Aanvullende informatie en instructies voor de voorbereiding en toediening van Fasenra met behulp van de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen zijn te vinden in de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1252/001 1 voorgevulde spuit
EU/1/17/1252/002 1 voorgevulde pen

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018
Datum van laatste verlenging: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS - VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
benralizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Weggooidatum:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren, niet schudden of aan hitte blootstellen.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1252/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT IN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
benralizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren, niet schudden of aan hitte blootstellen.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fasenra 30 mg
injectie
benralizumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS - VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
benralizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat 30 mg benralizumab in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen
Elke verpakking bevat 1 Fasenra Pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Weggooidatum

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren, niet schudden of aan hitte blootstellen.
Bewaar de voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1252/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Fasenra 30 mg
injectie
benralizumab
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

AstraZeneca

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit benralizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fasenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fasenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Fasenra?

Fasenra bevat de werkzame stof benralizumab. Benralizumab is een monoklonaal antilichaam, een type eiwit dat een specifiek doelwit in het lichaam herkent en zich eraan hecht. Dit doelwit van benralizumab is een eiwit genaamd interleukine-5-receptor, dat vooral voorkomt op een bepaald type witte bloedcellen, zogenoemde eosinofielen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Astma

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig eosinofiel astma** bij volwassenen. Eosinofiel astma is een soort astma waarbij patiënten te veel eosinofielen in het bloed of de longen hebben.

Dit middel wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma (hoge doses inhalatiecorticosteroiden met andere astmamedicijnen) als de aandoening niet goed onder controle kan worden gehouden met deze andere geneesmiddelen alleen.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van EGPA bij volwassenen. EGPA is een aandoening waarbij mensen te veel van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofielen) in het bloed en de weefsels hebben. Ook hebben zij een vorm van vasculitis. Dat betekent dat de bloedvaten ontstoken zijn. Meestal treft deze aandoening de longen en bijholtes (sinussen) maar vaak ook andere organen zoals de huid, het hart en de nieren.

Hoe werkt dit middel?

Eosinofielen zijn witte bloedcellen die betrokken zijn bij de ontsteking bij astma en EGPA. Door zich aan de eosinofielen te hechten, helpt dit middel om hun aantal en daarmee ook de ontsteking te verminderen.

Wat zijn de voordelen van het gebruik van dit middel?

Astma

Dit middel kan het aantal astma-aanvallen verminderen, helpen om beter te ademen en astmaverschijnselen verminderen. Als u zogenoemde orale corticosteroiden inneemt om uw astma

onder controle te houden, zou door het gebruik van dit middel mogelijk ook de dagelijkse dosis hiervan verlaagd of stopgezet kunnen worden.

EGPA

Dit middel kan de verschijnselen van EGPA verminderen en opvlammingen/opflakkingen voorkomen. Met dit middel kunt u mogelijk ook de dagelijkse dosis orale corticosteroïden, die u nodig heeft om uw verschijnselen onder controle te houden, verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. **Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker** als u denkt dat dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u een **parasitaire infectie** heeft of als u in een gebied woont waar parasitaire infecties vaak voorkomen of naar een dergelijke regio reist. Dit geneesmiddel kan leiden tot verzwakking van uw vermogen om bepaalde soorten parasitaire infecties te bestrijden.
- als u in het verleden een **allergische reactie heeft gehad op een injectie of geneesmiddel** (zie rubriek 4 voor verschijnselen van een allergische reactie).

Neem ook contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u dit middel toegediend krijgt:

- als uw **astma onvoldoende onder controle blijft of verslechtert** tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.
- als u verschijnselen van een **allergische reactie** heeft (zie rubriek 4). Allergische reacties zijn opgetreden bij patiënten die dit geneesmiddel kregen.

Fasenra is **geen noodmedicatie**. Gebruik het niet om een plotselinge astma-aanval te behandelen.

Let op tekenen van ernstige allergische reacties

Fasenra kan mogelijk ernstige allergische reacties veroorzaken. U moet letten op tekenen van deze reacties (zoals netelroos, huiduitslag, ademhalingsproblemen, flauwvallen, duizeligheid, zich licht in het hoofd voelen en/of zwelling van uw gezicht, tong of mond) terwijl u Fasenra gebruikt.

Het is belangrijk dat u met uw arts praat over hoe vroege symptomen van ernstige allergische reacties te herkennen zijn en hoe deze reacties moeten worden behandeld als ze optreden.

Om deze biologische geneesmiddelen beter op te kunnen sporen, schrijf de naam en het lotnummer op elke keer als u een nieuwe verpakking Fasenra krijgt. Deze vindt u op de doos en het etiket van de gevulde spuit. Geef deze informatie door wanneer u bijwerkingen meldt.

Andere geneesmiddelen voor astma of EGPA

Stop niet plotseling met het innemen of verander niet de dosis van de andere geneesmiddelen voor uw aandoening nadat u met dit middel bent begonnen.

Als uw reactie op de behandeling dit toestaat, kan uw arts proberen om de dosis van sommige van deze geneesmiddelen te verlagen, met name van zogenoemde corticosteroïden. Dit moet geleidelijk worden doorgevoerd en onder direct toezicht van uw arts.

Gebruikt u naast Fasenra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel niet bekend zijn bij deze populatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u iets anders zegt. Het is niet bekend of dit middel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.

Het is niet bekend of de stoffen in dit middel in de moedermelk terecht kunnen komen. **Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel invloed heeft op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Fasenra bevat polysorbaat 20

Dit middel bevat 0,06 mg polysorbaat 20 (plantaardig) in elke voorgevulde spuit van 30 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Astma

De aanbevolen dosering is één injectie van 30 mg. De eerste 3 injecties vinden elke 4 weken plaats. Hierna vinden de injecties van 30 mg elke 8 weken plaats.

EGPA

De aanbevolen dosering is één injectie van 30 mg elke 4 weken.

Fasenra wordt toegediend als een injectie vlak onder de huid (subcutaan). U en uw arts of verpleegkundige moeten beslissen of u Fasenra zelf moet injecteren. U moet Fasenra niet zelf injecteren als u niet eerder Fasenra heeft gekregen en als u eerder een allergische reactie met Fasenra heeft gehad.

U of uw zorgverlener moet op de juiste manier worden getraind om Fasenra te injecteren. Lees de gebruiksaanwijzing voor de voorgevulde spuit zorgvuldig voordat u Fasenra gebruikt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent om een dosis Fasenra te injecteren, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel tenzij uw arts dat adviseert. De behandeling met dit middel onderbreken of stoppen kan ervoor zorgen dat uw astmaverschijnselen en -aanvallen terugkomen.

Als uw verschijnselen van astma erger worden terwijl u injecties met Fasenra krijgt, **neem dan contact op met uw arts.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties

Roep onmiddellijk medische hulp in als u vermoedt dat u een allergische reactie heeft. Zulke reacties kunnen binnen uren of dagen na de injectie optreden.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- levensbedreigende allergische reactie op bepaalde stoffen (anafylaxie)
verschijnselen omvatten meestal:
 - zwelling van uw gezicht, tong of mond
 - moeite met ademen
 - flauwvallen, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (door een verlaging van de bloeddruk)

Vaak (komen voor **bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**):

- overgevoeligheidsreacties (netelroos, huiduitslag)

Andere bijwerkingen

Vaak (komen voor **bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**)

- hoofdpijn
- faryngitis (pijnlijke keelontsteking)
- koorts (verhoging)
- reactie op de injectieplaats (bijvoorbeeld pijn, roodheid, jeuk, zwelling dicht bij de plaats waar de injectie werd gegeven)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Fasenra is enkel bedoeld voor eenmalig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

De spuit kan gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard. Na verwijdering uit de koelkast moet Fasenra binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid en de weggooidatum moet op de doos worden geschreven.

Niet schudden, in de vriezer bewaren of aan hitte blootstellen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is benralizumab. Eén voorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing met 30 mg benralizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E 432) en water voor injecties.

Hoe ziet Fasenra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Fasenra is een oplossing in een heldere glazen spuit. De kleur kan variëren van kleurloos tot geel. De oplossing kan deeltjes bevatten.

Fasenra is verkrijgbaar in een verpakking met 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Gebruiksaanwijzing

Fasenra 30 mg
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
benralizumab

Voor subcutane injectie

Voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voordat u uw Fasenra voorgevulde spuit gebruikt, moet uw zorgverlener u of uw verzorger laten zien hoe u deze op de juiste manier gebruikt.

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u uw Fasenra voorgevulde spuit gaat gebruiken en telkens wanneer u een nieuwe vulling krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie is geen vervanging voor gesprekken met uw zorgverlener over uw medische aandoening of uw behandeling.

Als u of uw verzorger vragen heeft, neem dan contact op met uw zorgverlener.

Belangrijke informatie

Bewaar Fasenra in de koelkast tussen 2°C en 8°C in de verpakking totdat u klaar bent om het te gebruiken. Fasenra kan gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard. Na verwijdering uit de koelkast moet Fasenra binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.

Gebruik uw Fasenra voorgevulde spuit **niet** wanneer:

- deze bevroren is geweest
- deze is gevallen of beschadigd is
- de verzegeling van de doos is verbroken
- de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken

Uw voorgevulde spuit **niet**:

- schudden
- delen of opnieuw gebruiken

Als een van de bovenstaande situaties zich voordoet, gooi de spuit dan weg in een prikbestendige naaldencontainer en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.

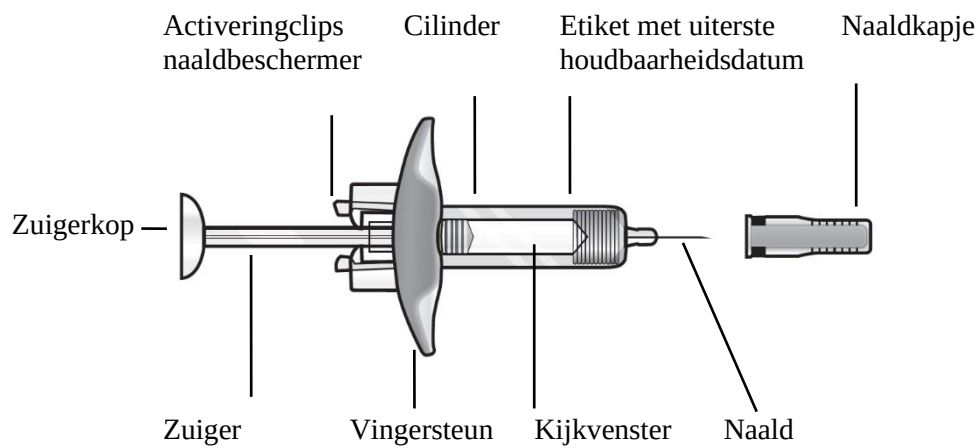
Elke Fasenra voorgevulde spuit bevat 1 dosis Fasenra die enkel voor eenmalig gebruik is.

Fasenra en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw Fasenra voorgevulde spuit

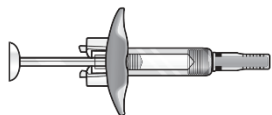
Verwijder het naaldkapje **niet** totdat u stap 6 van deze instructies heeft bereikt en klaar bent om Fasenra te injecteren.

Raak de activeringsclips van de naaldbeschermer **niet** aan om vroegtijdige activering van het veiligheidssysteem (naaldbeschermer) te voorkomen.



Stap 1 - Verzamel benodigdheden

- 1 Fasenra voorgevulde spuit uit de koelkast
- 1 alcoholdoekje
- 1 watje of gaasje
- 1 prikbestendige naaldencontainer.
(zie Stap 9 - Weggooiën van de gebruikte voorgevulde spuit)



Voorgevulde spuit



Alcoholdoekje



Watje of gaasje



Naaldencontainer

Stap 2 - Bereid u voor op het gebruik van uw voorgevulde spuit

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP). Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.

Laat de voorgevulde spuit vóór toediening op kamertemperatuur van 20°C tot 25°C komen door de doos ongeveer 30 minuten buiten de koelkast te laten staan.

Verwarm de voorgevulde spuit **niet** op een andere manier. Warm deze bijvoorbeeld niet op in een magnetron of heet water of plaats deze niet in de buurt van andere warmtebronnen.

Gebruik Fasenra binnen 14 dagen na verwijdering uit de koelkast.



Stap 3 - Controleer de vloeistof

Pak de voorgevulde spuit bij de cilinder vast (niet bij de zuiger).

Bekijk de vloeistof door het kijkvenster.

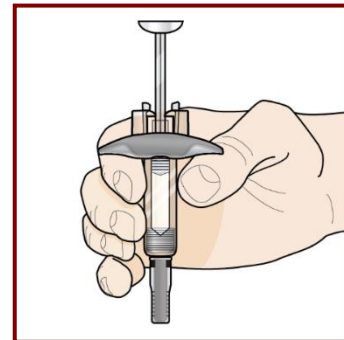
De vloeistof moet helder en kleurloos tot geel zijn.

De vloeistof kan kleine witte deeltjes bevatten.

Injecteer Fasenra **niet** als de vloeistof troebel is, verkleurd is of grote deeltjes bevat.

U ziet mogelijk een kleine luchtbel in de vloeistof. Dit is normaal.

U hoeft hier niets aan te doen.



Stap 4 - Kies de injectieplaats

De aanbevolen injectieplaats is de voorzijde van uw dij.

U kunt ook het onderste deel van uw buik gebruiken.

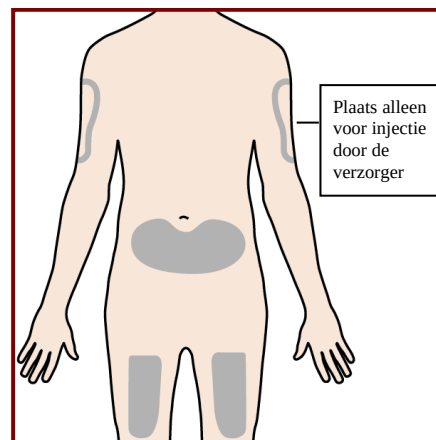
Niet injecteren:

- binnen 5 cm rond uw navel
- waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, schilferig of hard is
- in littekens of beschadigde huid
- door kleding heen

Een verzorger kan u in de bovenarm, dij of buik injecteren.

Probeer uzelf **niet** in de arm te injecteren.

Kies voor elke injectie een andere plaats, die ten minste 3 cm verwijderd is van de plaats waar u voor het laatst heeft geïnjecteerd.



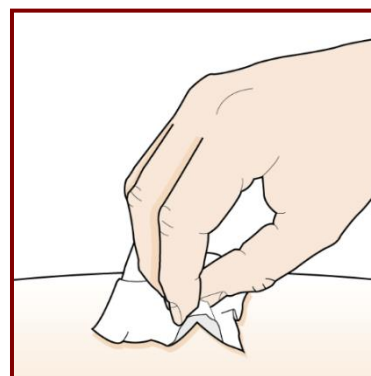
Stap 5 - Reinig de injectieplaats

Was uw handen goed met water en zeep.

Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje in een draaiende beweging. Laat aan de lucht drogen.

Raak het schoongemaakte gebied **niet** aan vóór het injecteren.

Blaas of bewaaier het schoongemaakte gebied **niet**.



Stap 6 - Trek het naaldkapje eraf

Houd de cilinder met 1 hand vast en trek het naaldkapje er met uw andere hand voorzichtig recht af.

Houd de injectiespuit **niet** bij de zuiger of zuigerkop vast terwijl u het naaldkapje verwijdt.

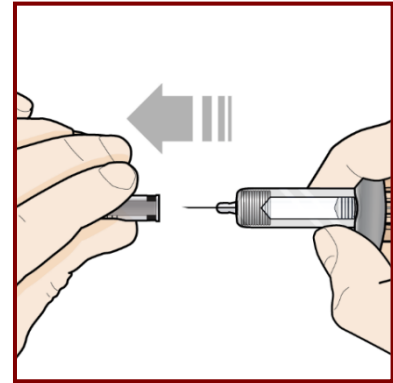
Leg het naaldkapje opzij om later weg te gooien.

Mogelijk ziet u aan het uiteinde van de naald een druppel vloeistof. Dit is normaal.

Gebruik de spuit **niet** als deze is gevallen zonder naaldkapje of als de naald beschadigd of vuil is.

Raak de naald **niet** aan en laat deze niet in contact komen met andere oppervlakken.

Ga zonder stoppen direct door naar de volgende stappen.



Stap 7 - Injecteer Fasenra

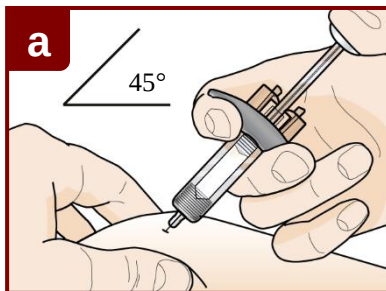
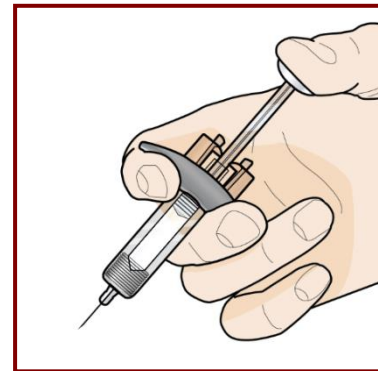
Houd de voorgevulde spuit in 1 hand vast zoals getoond.

Gebruik uw andere hand om in het gebied waar u wilt injecteren de huid voorzichtig samen te knijpen. Dit zorgt voor een steviger oppervlak.

Druk **niet** op de zuiger totdat de naald volledig in de huid is gestoken.

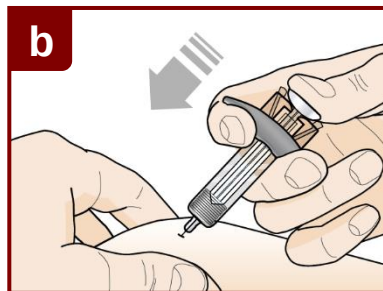
Trek de zuiger **nooit** terug.

Injecteer Fasenra door de stappen in de afbeeldingen **a**, **b** en **c** te volgen.



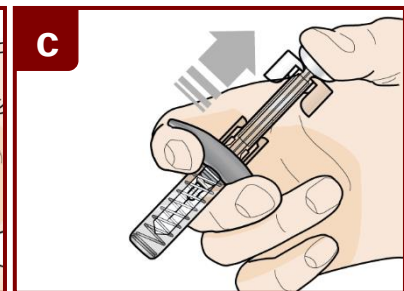
Gebruik een snelle, dart-achtige beweging om de naald in de samengeknepen huid te steken.

Plaats de naald in een hoek van 45 graden.



Gebruik uw duim om de zuigerkop naar beneden te duwen.

Blijf duwen tot deze zover mogelijk naar beneden is. Dit is om ervoor te zorgen dat u alle medicatie injecteert.



Houd uw duim op de zuigerkop gedrukt terwijl u de naald uit de huid haalt.

Laat de zuiger langzaam opkomen tot de naaldbeschermers de naald afdekt.

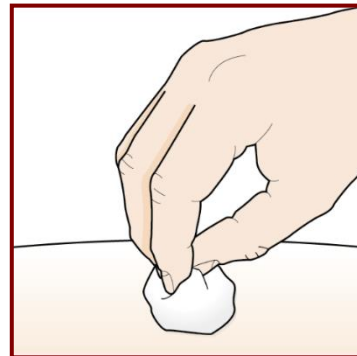
Stap 8 - Controleer de injectieplaats

Er kan een kleine hoeveelheid bloed of vocht aanwezig zijn op de plaats waar u heeft geïnjecteerd. Dit is normaal.

Druk voorzichtig met een watje of gaasje op de huid totdat het bloeden stopt.

Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bedek, indien nodig, de injectieplaats met een kleine pleister.



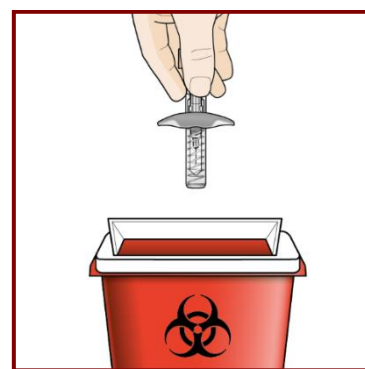
Stap 9 - Weggoien van de gebruikte voorgevulde spuit

- Elke voorgevulde spuit bevat een enkele dosis Fasenra en **kan niet opnieuw worden gebruikt**.
- Gooi onmiddellijk na gebruik uw gebruikte voorgevulde spuit in een prikbestendige **naaldencontainer**.

Gooi de voorgevulde spuit **niet** bij uw huishoudelijk afval.

Plaats het kapje **niet** terug op de voorgevulde spuit.

Gooi het kapje en de overige gebruikte benodigdheden bij uw huishoudelijk afval.



Richtlijnen voor weggooien

Gooi de volledige naaldencontainer weg volgens de instructies van uw zorgverlener of apotheker.

Gebruik uw naaldencontainer **niet** nog een keer.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen benralizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fasenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fasenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Fasenra?

Astma

Fasenra bevat de werkzame stof benralizumab. Benralizumab is een monoklonaal antilichaam, een type eiwit dat een specifiek doelwit in het lichaam herkent en zich eraan hecht. Dit doelwit van benralizumab is een eiwit genaamd interleukine-5-receptor, dat vooral voorkomt op een bepaald type witte bloedcellen, zogenoemde eosinofielen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fasenra wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig eosinofiel astma** bij volwassenen. Eosinofiel astma is een soort astma waarbij patiënten te veel eosinofielen in het bloed of de longen hebben.

Dit middel wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma (hoge doses inhalatiecorticosteroiden met andere astmamedicijnen) als de aandoening niet goed onder controle kan worden gehouden met deze andere geneesmiddelen alleen.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van EGPA bij volwassenen. EGPA is een aandoening waarbij mensen te veel van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofielen) in het bloed en de weefsels hebben. Ook hebben zij een vorm van vasculitis. Dat betekent dat de bloedvaten ontstoken zijn. Meestal treft deze aandoening de longen en bijholtes (sinussen) maar vaak ook andere organen zoals de huid, het hart en de nieren.

Hoe werkt dit middel?

Eosinofielen zijn witte bloedcellen die betrokken zijn bij de ontsteking bij astma en EGPA. Door zich aan de eosinofielen te hechten, helpt dit middel om hun aantal en daarmee ook de ontsteking te verminderen.

Wat zijn de voordelen van het gebruik van dit middel?

Astma

Dit middel kan het aantal astma-aanvallen verminderen, helpen om beter te ademen en astmaverschijnselen verminderen. Als u zogenoemde orale corticosteroiden inneemt om uw astma

onder controle te houden, zou door het gebruik van dit middel mogelijk ook de dagelijkse dosis hiervan verlaagd of stopgezet kunnen worden.

EGPA

Dit middel kan de verschijnselen van EGPA verminderen en opvlammingen/opflakkingen voorkomen. Met dit middel kunt u mogelijk ook de dagelijkse dosis orale corticosteroïden, die u nodig heeft om uw verschijnselen onder controle te houden, verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. **Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker** als u denkt dat dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u een **parasitaire infectie** heeft of als u in een gebied woont waar parasitaire infecties vaak voorkomen of naar een dergelijke regio reist. Dit geneesmiddel kan leiden tot verzwakking van uw vermogen om bepaalde soorten parasitaire infecties te bestrijden.
- als u in het verleden een **allergische reactie heeft gehad op een injectie of geneesmiddel** (zie rubriek 4 voor verschijnselen van een allergische reactie).

Neem ook contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u dit middel toegediend krijgt:

- als uw **astma onvoldoende onder controle blijft of verslechtert** tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.
- als u verschijnselen van een **allergische reactie** heeft (zie rubriek 4). Allergische reacties zijn opgetreden bij patiënten die dit geneesmiddel kregen.

Fasenra is **geen noodmedicatie**. Gebruik het niet om een plotselinge astma-aanval te behandelen.

Let op tekenen van ernstige allergische reacties

Fasenra kan mogelijk ernstige allergische reacties veroorzaken. U moet letten op tekenen van deze reacties (zoals netelroos, huiduitslag, ademhalingsproblemen, flauwvallen, duizeligheid, zich licht in het hoofd voelen en/of zwelling van uw gezicht, tong of mond) terwijl u Fasenra gebruikt.

Het is belangrijk dat u met uw arts praat over hoe vroege symptomen van ernstige allergische reacties te herkennen zijn en hoe deze reacties moeten worden behandeld als ze optreden.

Om deze biologische geneesmiddelen beter op te kunnen sporen, schrijf de naam en het lotnummer op elke keer als u een nieuwe verpakking Fasenra krijgt. Deze vindt u op de doos en het etiket van de voorgevulde spuit. Geef deze informatie door wanneer u bijwerkingen meldt.

Andere geneesmiddelen voor astma of EGPA

Stop niet plotseling met het innemen of verander niet de dosis van de andere geneesmiddelen voor uw aandoening nadat u met dit middel bent begonnen.

Als uw reactie op de behandeling dit toestaat, kan uw arts proberen om de dosis van sommige van deze geneesmiddelen te verlagen, met name van zogenoemde corticosteroïden. Dit moet geleidelijk worden doorgevoerd en onder direct toezicht van uw arts.

Gebruikt u naast Fasenra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel niet bekend zijn bij deze populatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u iets anders zegt. Het is niet bekend of dit middel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.

Het is niet bekend of de stoffen in dit middel in de moedermelk terecht kunnen komen. **Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel invloed heeft op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Fasenra bevat polysorbaat 20

Dit middel bevat 0,06 mg polysorbaat 20 (plantaardig) in elke voorgevulde pen van 30 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Astma

De aanbevolen dosering is één injectie van 30 mg. De eerste 3 injecties vinden elke 4 weken plaats. Hierna vinden de injecties van 30 mg elke 8 weken plaats.

EGPA

De aanbevolen dosering is één injectie van 30 mg elke 4 weken.

Fasenra wordt toegediend als een injectie vlak onder de huid (subcutaan). U en uw arts of verpleegkundige moeten beslissen of u Fasenra zelf moet injecteren. U moet Fasenra niet zelf injecteren als u niet eerder Fasenra heeft gekregen en als u eerder een allergische reactie met Fasenra heeft gehad.

U of uw verzorger moeten worden getraind om Fasenra op de juiste manier te injecteren. Lees de gebruiksaanwijzing voor de Fasenra Pen zorgvuldig voordat u Fasenra gebruikt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent om een dosis Fasenra te injecteren, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel tenzij uw arts dat adviseert. De behandeling met dit middel onderbreken of stoppen kan ervoor zorgen dat uw astmaverschijnselen en -aanvallen terugkomen.

Als uw verschijnselen van astma erger worden terwijl u injecties met Fasenra krijgt, **neem dan contact op met uw arts.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties

Roep onmiddellijk medische hulp in als u vermoedt dat u een allergische reactie heeft. Zulke reacties kunnen binnen uren of dagen na de injectie optreden.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- levensbedreigende allergische reactie op bepaalde stoffen (anafylaxie)
verschijnselen omvatten meestal:
 - zwelling van uw gezicht, tong of mond
 - moeite met ademen
 - flauwvallen, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (door een verlaging van de bloeddruk)

Vaak (komen voor **bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**):

- overgevoeligheidsreacties (netelroos, huiduitslag)

Andere bijwerkingen

Vaak (komen voor **bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**)

- hoofdpijn
- faryngitis (pijnlijke keelontsteking)
- koorts (verhoging)
- reactie op de injectieplaats (bijvoorbeeld pijn, roodheid, jeuk, zwelling dicht bij de plaats waar de injectie werd gegeven)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De Fasenra Pen is enkel bedoeld voor eenmalig gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in een koelkast (2°C tot 8°C).

De Fasenra Pen kan gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard.

Na verwijdering uit de koelkast moet Fasenra binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid en de weggooidatum moet op de doos worden geschreven.

Niet schudden, in de vriezer bewaren of aan hitte blootstellen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is benralizumab. Eén voorgevulde pen bevat 1 ml oplossing met 30 mg benralizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E 432) en water voor injecties.

Hoe ziet Fasenra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Fasenra is een kleurloze tot gele oplossing. Het kan deeltjes bevatten.

Fasenra is verkrijgbaar in een verpakking met 1 voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 Česká Republika 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**Nederland**

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

España
AstraZeneca Farmacéutica España, 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

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 Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Fasenra 30 mg
oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
benralizumab

Voor subcutane injectie

Voorgevulde pen voor eenmalig gebruik

Voordat u uw Fasenra Pen gebruikt, moet uw zorgverlener u of uw verzorger laten zien hoe u deze op de juiste manier gebruikt.

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u uw Fasenra Pen gaat gebruiken en telkens wanneer u een nieuwe vulling krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie is geen vervanging voor gesprekken met uw zorgverlener over uw medische aandoening of uw behandeling.

Als u of uw verzorger vragen heeft, neem dan contact op met uw zorgverlener.

Belangrijke informatie

Bewaar Fasenra in een koelkast tussen 2°C en 8°C in de verpakking totdat u klaar bent om het te gebruiken. Fasenra kan gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard. Na verwijdering uit de koelkast, moet Fasenra binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.

Gebruik uw Fasenra Pen niet wanneer:

- deze bevroren is geweest
- deze is gevallen of beschadigd is
- de verzegeling van de doos is verbroken
- de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken

Uw Fasenra Pen **niet**:

- schudden
- delen of opnieuw gebruiken

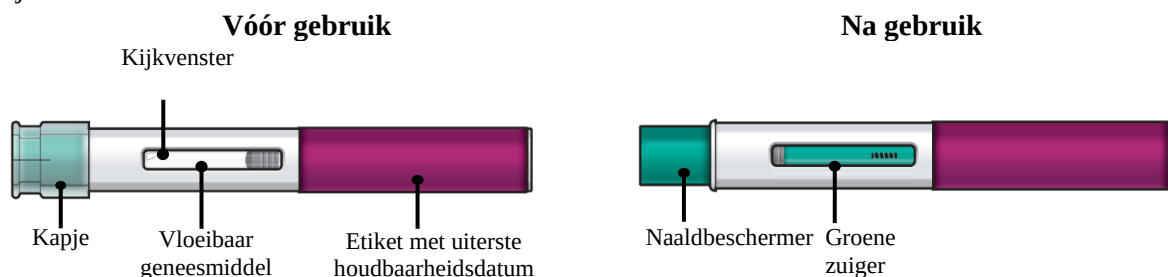
Als een van de bovenstaande situaties zich voordoet, gooi de Fasenra Pen dan weg in een prikbestendige naaldencontainer en gebruik een nieuwe Fasenra Pen.

Elke Fasenra pen bevat 1 dosis Fasenra die enkel voor eenmalig gebruik is.

Fasenra en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw Fasenra Pen

Verwijder het kapje **niet** voordat u stap 6 van deze instructies heeft bereikt en klaar bent om Fasenra te injecteren.



Stap 1 - Verzamel benodigdheden

- 1 Fasenra Pen uit de koelkast
- 1 alcoholdoekje

- 1 watje of gaasje
- 1 prikbestendige naaldencontainer.
(Zie Stap 10 – Gooi de gebruikte Fasenra Pen veilig weg)



Fasenra Pen



Alcoholdoekje



Watje of gaasje



Naaldencontainer

Stap 2 - Bereid u voor op het gebruik van uw Fasenra Pen

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP). Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.

Laat de voorgevulde pen vóór toediening op kamertemperatuur van 20°C tot 25°C komen door de doos ongeveer 30 minuten buiten de koelkast te laten staan.

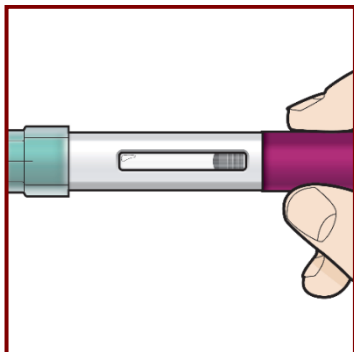
Verwarm de Fasenra Pen **niet** op een andere manier. Warm deze bijvoorbeeld niet op in een magnetron of heet water en plaats deze niet in de buurt van andere warmtebronnen.

Gebruik Fasenra binnen 14 dagen na verwijdering uit de koelkast.

Verwijder het kapje **niet** voordat u stap 6 heeft bereikt.



Stap 3 - Controleer de vloeistof



Bekijk de vloeistof in de Fasenra Pen door het zichtvenster.

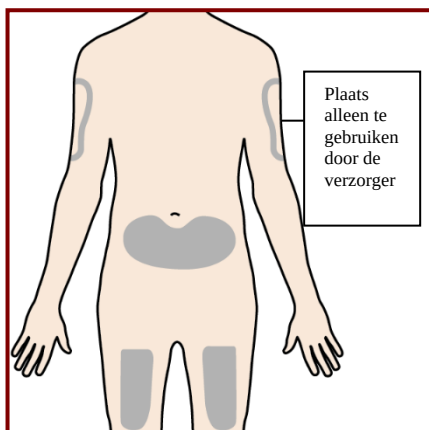
De vloeistof moet helder en kleurloos tot geel zijn.

De vloeistof kan kleine witte deeltjes bevatten.

Injecteer Fasenra **niet** als de vloeistof troebel is, verkleurd is of grote deeltjes bevat.

U ziet mogelijk een kleine luchtbel in de vloeistof. Dit is normaal. U hoeft hier niets aan te doen.

Stap 4 - Kies de injectieplaats



De aanbevolen injectieplaats is de voorzijde van uw dij. U kunt ook het onderste deel van uw buik gebruiken.

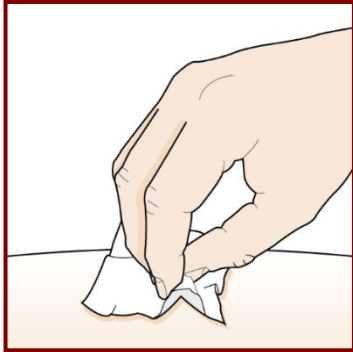
Niet injecteren:

- binnen 5 cm rond uw navel
- waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, schilferig of hard is
- in littekens of beschadigde huid
- door kleding heen

Een verzorger kan u in de bovenarm, dij of buik injecteren. Probeer uzelf **niet** in de arm te injecteren.

Kies voor elke injectie een andere plaats, die ten minste 3 cm verwijderd is van de plaats waar u voor het laatst heeft geïnjecteerd.

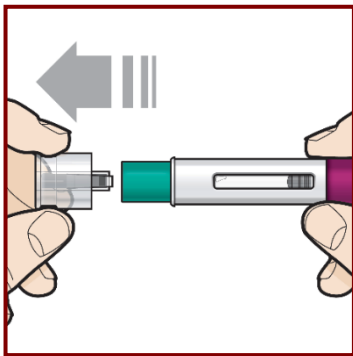
Stap 5 - Reinig de injectieplaats



Was uw handen goed met water en zeep.
Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje in een draaiende beweging. Laat aan de lucht drogen.

Raak het schoongemaakte gebied **niet** aan vóór het injecteren.
Blaas of bewaaier het schoongemaakte gebied **niet**.

Stap 6 - Trek het naaldkapje eraf



Houd de Fasenra pen met 1 hand vast. Trek het naaldkapje er met uw andere hand voorzichtig recht af.

Leg het naaldkapje opzij om later weg te gooien.

De groene naaldbeschermer is nu zichtbaar. Deze voorkomt dat u de naald aanraakt.

Probeer de naald **niet** aan te raken of de naaldbeschermer met uw vinger in te drukken.

Probeer het naaldkapje **niet** op de Fasenra Pen terug te plaatsen.

Hierdoor zou de injectie te snel kunnen plaatsvinden of kan de naald beschadigd raken.

Voer de volgende stappen onmiddellijk uit nadat u het kapje heeft verwijderd.

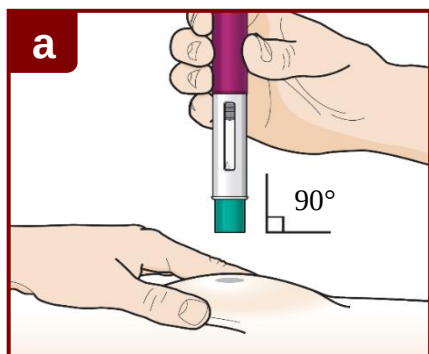
Stap 7 - Injecteer Fasenra

Volg de instructies van uw zorgverlener voor het injecteren. U kunt ofwel voorzichtig knijpen op de injectieplaats of de injectie toedienen zonder de huid samen te knijpen.

Injecteer Fasenra door de stappen in de afbeeldingen **a**, **b**, **c** en **d** te volgen.

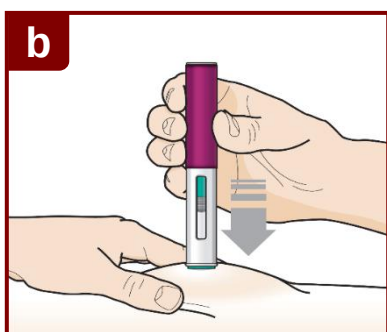
Houd de Fasenra Pen gedurende de gehele injectie op zijn plaats.

Wijzig de positie van de Fasenra Pen **niet** nadat de injectie is begonnen.



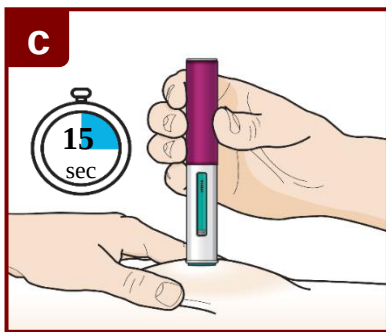
Plaats de Fasenra Pen op de injectieplaats.

Plaats de naaldbeschermer van de Fasenra Pen plat tegen uw huid (in een hoek van 90 graden). Zorg ervoor dat u het kijkvenster ziet.



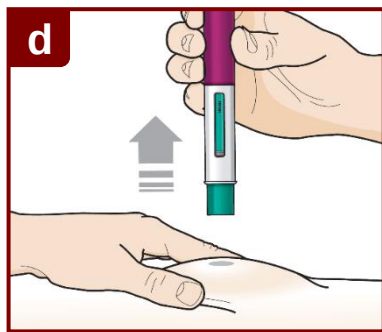
Druk stevig omlaag.

U hoort een klik. Een 'klik' geeft aan dat de injectie is begonnen. De groene zuiger zal tijdens het injecteren in het kijkvenster naar beneden zakken.



Houd gedurende 15 seconden stevig ingedrukt.

U hoort een tweede 'klik'. De tweede klik geeft aan dat de injectie voltooid is. De groene zuiger vult het kijkvenster.



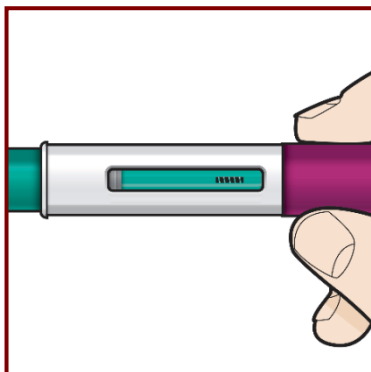
Til de Fasenra Pen recht omhoog.

De naaldbeschermer schuift naar beneden en klikt over de naald op zijn plaats.

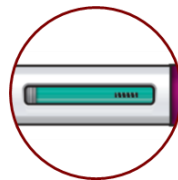
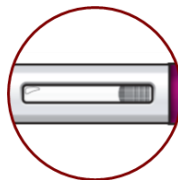
Stap 8 - Controleer het kijkvenster

Controleer het kijkvenster om er zeker van te zijn dat alle vloeistof is geïnjecteerd.

Als de groene zuiger het kijkvenster niet vult, heeft u mogelijk niet de volledige dosis ontvangen. Als dit gebeurt of als u andere problemen heeft, neem dan contact op met uw zorgverlener.

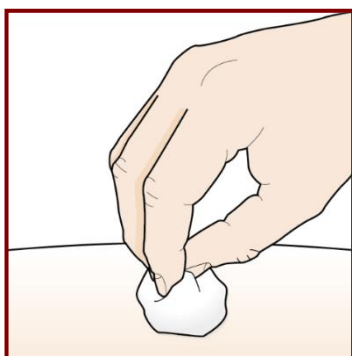


Voor
injectie



Na
injectie

Stap 9 - Controleer de injectieplaats



Er kan een kleine hoeveelheid bloed of vocht aanwezig zijn op de plaats waar u heeft geïnjecteerd. Dit is normaal.

Druk voorzichtig met een watje of gaasje op de huid totdat het bloeden stopt.

Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bedek indien nodig de injectieplaats met een kleine pleister.

Stap 10 - Gooi de gebruikte Fasenra Pen veilig weg



- Elke Fasenra Pen bevat een enkele dosis Fasenra en **kan niet opnieuw worden gebruikt**.
- Gooi onmiddellijk na gebruik uw Fasenra Pen in een prikbestendige **naaldencontainer**.

Gooi de Fasenra Pen **niet** bij uw huishoudelijk afval.

Gooi het kapje en de overige gebruikte benodigdheden bij uw huishoudelijk afval.

Richtlijnen voor weggooien

Gooi de volledige naaldencontainer weg volgens de instructies van uw zorgverlener of apotheker. Gebruik uw naaldencontainer **niet** nog een keer.