

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju. (injekcija)

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Fasentra trebaju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške astme.

#### Doziranje

Preporučena doza benralizumaba je 30 mg i primjenjuje se supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana. Ako je na planirani datum propuštena injekcija benralizumaba, doziranje se treba nastaviti što je prije moguće prema indiciranom režimu doziranja. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

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

#### *Starije osobe*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fasenra kod djece u dobi od 5 do 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Trenutno dostupni podaci o primjeni kod djece u dobi od 12 do manje od 18 godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Lijek Fasenra primjenjuje zdravstveni radnik supkutanom injekcijom.

Lijek Fasenra treba injicirati u nadlakticu, bedro ili abdomen. Ne smije se injicirati u područja gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, eritematozna ili tvrda (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Lijek Fasenra ne smije se koristiti za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

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

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

### Reakcije preosjetljivosti

Nakon primjene lijeka Fasenra javile su se reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, papulozna urtikarija, osip). Te se reakcije obično javljaju unutar nekoliko sati nakon primjene, ali u nekim slučajevima nastupaju kasnije (tj. nakon nekoliko dana).

Ako nastupi reakcija preosjetljivosti, liječenje lijekom Fasenra mora se prekinuti.

### Parazitska (helmintska) infekcija

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

Bolesnike s postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije uvođenja lijeka Fasenra. Ako se bolesnici zaraze dok primaju lijek Fasenra i ne odgovaraju na liječenje antihelminticima, liječenje lijekom Fasenra treba prekinuti dok se infekcija ne povuče.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između lijekova. Ne očekuje se da će benralizumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dio 5.2).

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

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

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

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

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

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

### Dojenje

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

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

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su glavobolja (8%) i faringitis (3%).

### Tablični prikaz nuspojava

Ukupno je 2514 bolesnika, od kojih je njih 1663 imalo tešku nekontroliranu eozinofilnu astmu, primalo benralizumab tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju od 48 do 56 tjedana.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Tablični prikaz nuspojava**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	faringitis*	često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti**	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija reakcija na mjestu injiciranja	često

\*Pojam 'faringitis' obuhvaćao je sljedeće objedinjene preporučene pojmove: 'faringitis', 'bakterijski faringitis', 'virusni faringitis', 'streptokokni faringitis'.

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

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Reakcije na mjestu injiciranja*

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

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Primijećeno je da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescentnoj populaciji bile slične onima opaženima kod odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

## Mehanizam djelovanja

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

## Farmakodinamički učinci

### *Učinak na eozinofile u krvi*

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

### *Učinak na eozinofile u sluznici dišnih putova*

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

## Klinička djelotvornost

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

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

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

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

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

### Ispitivanja egzacerbacije

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

U oba ispitivanja, bolesnici koji su imali razinu eozinofila u krvi  $\geq 300$  stanica/ $\mu\text{l}$  i koji su primali lijek Fasentra doživjeli su značajna smanjenja godišnjih stopa egzacerbacija u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Nadalje, promjena srednje vrijednosti FEV<sub>1</sub> u odnosu na početnu vrijednost pokazala je korisne učinke počevši već od 4. tjedna, što se održalo sve do kraja liječenja (**Tablica 2**).

Smanjenja stopa egzacerbacija primijećena su neovisno o početnom broju eozinofila; međutim, veći broj eozinofila na početku liječenja utvrđen je kao potencijalni pretkazatelj boljeg odgovora na liječenje, osobito za FEV<sub>1</sub>.

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

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

a. Populacija predviđena za liječenje (bolesnici liječeni visokim dozama IKS-a kojima je broj eozinofila u krvi iznosio  $\geq 300$  stanica/ $\mu\text{l}$ ).

b. Nema statističku snagu za otkrivanje razlike između liječenja kod bolesnika kojima je broj eozinofila < 300 stanica/ $\mu\text{l}$ .

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

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

I u Ispitivanju 1 i u Ispitivanju 2 su bolesnici koji su primali lijek Fasentra doživjeli statistički značajna smanjenja simptoma astme (ukupan rezultat za astmu) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Slična poboljšanja u korist lijeka Fasentra opažena su i za rezultat Upitnika o kontroli astme ACQ-6 te rezultat Standardiziranog upitnika o kvaliteti života kod astme za osobe u dobi od 12 i više godina

(engl. *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older*, AQLQ(S)+12) (Tablica 3).

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

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

<sup>a.</sup> Broj bolesnika (n) neznatno se razlikuje zbog broja bolesnika za koje su bili dostupni podaci za svaku pojedinu varijablu. Navedeni podaci temelje se na posljednjim dostupnim podacima za svaku varijablu.

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

#### Analize podskupina prema egzacerbacijama u anamnezi

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

**Tablica 4. Stopa egzacerbacija i plućna funkcija (FEV<sub>1</sub>) na kraju liječenja prema broju egzacerbacija u prethodnih godinu dana - Bolesnici liječeni visokim dozama IKS-a kojima je broj eozinofila u krvi iznosio ≥ 300 stanica/μl**

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Fasenra (N = 267)	Placebo (N = 267)	Fasenra (N = 239)	Placebo (N = 248)
<b>2 prethodne egzacerbacije na početku ispitivanja</b>				
n	164	149	144	151
Stopa egzacerbacija	0,57	1,04	0,63	0,62
Razlika	-0,47		0,01	
Omjer stopa (95% CI)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Srednja vrijednost promjene FEV <sub>1</sub> prije primjene bronhodilatatora	0,343	0,230	0,266	0,236
Razlika (95% CI)	0,113 (-0,02; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
<b>3 ili više prethodnih egzacerbacija na početku ispitivanja</b>				
n	103	118	95	97
Stopa egzacerbacija	0,84	2,15	0,82	1,65
Razlika	-1,28		-0,84	
Omjer stopa (95% CI)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Srednja vrijednost promjene FEV <sub>1</sub> prije primjene bronhodilatatora	0,486	0,251	0,440	0,174
Razlika (95% CI)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

*Ispitivanje smanjenja doze oralnih kortikosteroida*

U Ispitivanju 3 ocjenjivao se učinak lijeka Fasenra na smanjenje primjene oralnih kortikosteroida u terapiji održavanja. Primarna mjera ishoda bilo je postotno smanjenje od početne do završne doze OKS-a tijekom 24. - 28. tjedna, uz održanu kontrolu astme. Rezultati Ispitivanja 3 sažeto su prikazani u **Tablici 5**.

**Tablica 5. Učinak lijeka Fasentra na smanjenje doze OKS-a, Ispitivanje 3**

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

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

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

#### Imunogenost

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

#### Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima faze 3 sudjelovalo je 108 adolescenata s astmom u dobi od 12 do 17 godina (Ispitivanje 1: n = 53; Ispitivanje 2: n = 55). Među njima je njih 46 primalo placebo, 40 je primalo lijek Fasentra svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana, dok su 22 bolesnika primala lijek Fasentra svaka 4 tjedna. U tim je ispitivanjima stopa egzacerbacija astme kod adolescentnih bolesnika

liječenih preporučenim režimom doziranja lijeka Fasentra iznosila 0,70 (n = 40; 95% CI: 0,42; 1,18), dok je uz placebo iznosila 0,41 (n = 46; 95% CI: 0,23; 0,73) [omjer stopa: 1,70; 95% CI: 0,78; 3,69]. Nije moguće donijeti zaključke o djelotvornosti kod pedijatrijskih bolesnika s astmom.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Fasentra u pedijatrijskoj populaciji u dobi od rođenja do manje od 5 godina sa astmom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika benralizumaba kod bolesnika s astmom nakon supkutane primjene doza u rasponu od 2 do 200 mg bila je proporcionalna dozi.

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene bolesnicima s astmom poluvrijeme apsorpcije iznosilo je 3,6 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosila je približno 58%, a nije bilo klinički važne razlike u relativnoj bioraspoloživosti kada se lijek primijenio u abdomen, bedro ili nadlakticu.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, benralizumab je pokazivao linearnu farmakokinetiku, bez dokaza klirensa posredovanog ciljnim receptorom. Procijenjeni sistemski klirens benralizumaba iznosio je 0,29 l na dan. Poluvrijeme eliminacije nakon supkutane primjene iznosilo je približno 15 dana.

### Posebne populacije

#### *Stariji bolesnici (≥ 65 godina)*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, farmakokinetika benralizumaba kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bila je u skladu s onom opaženom kod odraslih. Benralizumab se nije ispitivao kod djece (u dobi od 5 do 11 godina) (vidjeti dio 4.2).

#### *Spol, rasa*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Interakcije između lijekova*

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između lijekova. Ne očekuje se da će benralizumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, lijekovi koji se često primjenjuju istodobno (montelukast, paracetamol, inhibitori protonske pumpe, makrolidi i teofilin/aminofilin) ne utječu na klirens benralizumaba kod bolesnika s astmom.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

### Toksikologija i/ili farmakologija kod životinja

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

### Skotnost

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

### Plodnost

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
histidinklorid hidrat  
trehaloza dihidrat  
polisorbat 20  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati. Ne tresti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku za jednokratnu uporabu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Fasenra otopina za injekciju dolazi u sterilnoj napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu namijenjenoj za samo jednu osobu. Ne smije se tresti. Ne smije se upotrijebiti ako je bila zamrznuta.

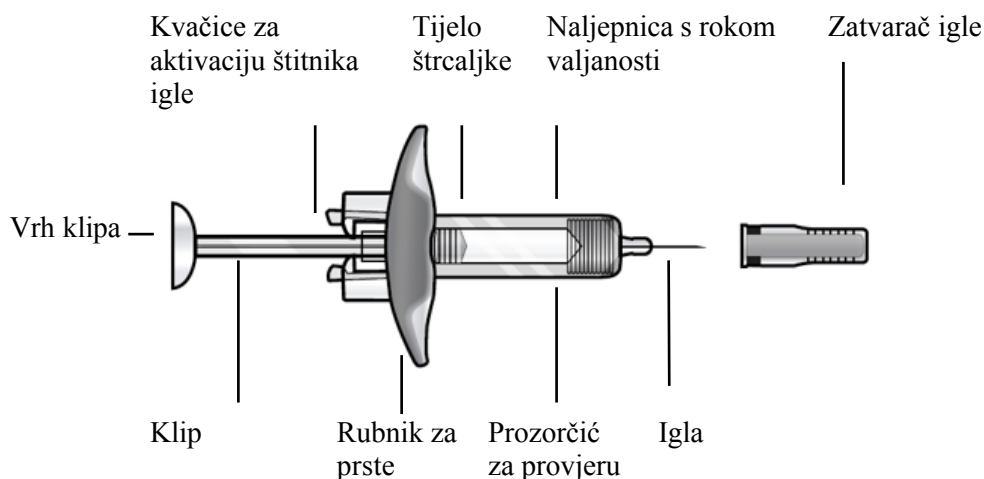
## Upute za primjenu

Prije primjene ostavite kutiju na sobnoj temperaturi i pričekajte da se lijek Fasenra ugrije. Za to je obično potrebno 30 minuta. Lijek se mora primijeniti unutar 24 sata ili baciti u spremnik za oštre predmete.

### Upute za napunjenu štrcaljku sa štitnikom igle

Pogledajte **Sliku 1** u nastavku i upoznajte se s dijelovima napunjene štrcaljke da biste mogli primijeniti lijek.

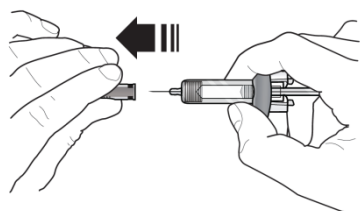
**Slika 1**



**Nemojte dodirivati kvačice za aktivaciju štitnika igle** kako ne bi došlo do njegove prijevremene aktivacije.

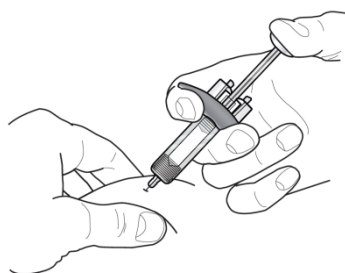
1 Da biste izvadili napunjenu štrcaljku iz podloška, **uhvatite je za tijelo**, a ne za klip. Provjerite rok valjanosti na štrcaljki. Prije primjene vizualno pregledajte lijek Fasenra kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek Fasenra je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina koja može sadržavati prozirne ili bijele do bjelkaste čestice. Nemojte primijeniti lijek Fasenra ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike ili strane čestice. U štrcaljki se može nalaziti malen zračni mjehurić, što je normalno. **Nemojte** izbacivati taj zračni mjehurić prije primjene.

2

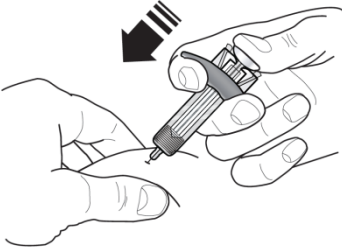
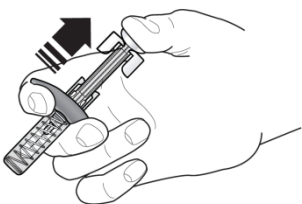


Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek. Uхватite štrcaljku za tijelo i povucite zatvarač igle ravno sa štrcaljke. Nemojte držati štrcaljku za klip ili vrh klipa dok skidate zatvarač igle jer biste tako mogli pomaknuti klip. Ako je napunjena štrcaljka oštećena ili kontaminirana (npr. ako padne nakon što skinete zatvarač igle), bacite je i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.

3



Nježno uhvatite nabor kože i ubodite iglu na preporučenom mjestu za injiciranje (tj. na nadlaktici, bedru ili abdomenu).

<p>4</p> 	<p>Injicirajte svu otopinu pritišćući klip do kraja, sve dok vrh klipa ne bude <b>cijeli između</b> kvačica za aktivaciju štitnika igle. <b>To je neophodno da bi se aktivirao štitnik igle.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Nakon injekcije i dalje držite vrh klipa pritisnutim te izvucite iglu iz kože. Otpustite vrh klipa kako bi štitnik prekrrio iglu. <b>Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.</b></p>
<p>6 Upotrijebljenu štrcaljku bacite u spremnik za oštre predmete.</p>	

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

EU/1/17/1252/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

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

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

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

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

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

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjenjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
benralizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg benralizumaba u 1 ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 napunjena štrcaljka

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Potkožna primjena  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Ne tresti.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

EU/1/17/1252/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
benralizumab

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Potkožna primjena

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Ne tresti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Fasenra 30 mg  
injekcija  
benralizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Fasenra 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki benralizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

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

#### 1. Što je lijek Fasenra i za što se koristi

##### Što je Fasenra

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

##### Za što se lijek Fasenra koristi

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

Lijek Fasenra se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje astme (visokim dozama 'inhalacijskih kortikosteroida' i drugim lijekovima za astmu) kada bolest nije dovoljno dobro kontrolirana tim drugim lijekovima.

##### Kako lijek Fasenra djeluje

Eozinofili su bijele krvne stanice koje su uključene u upalne procese u astmi. Vezivanjem na eozinofile, lijek Fasenra pomaže u smanjenju njihovog broja.

##### Koje su koristi liječenja lijekom Fasenra

Lijek Fasenra može smanjiti broj napadaja astme koji se pojavljuju, pomoći Vam da lakše dišete i smanjiti Vaše simptome astme. Ako uzimate lijekove koji se zovu 'oralni kortikosteroidi', korištenje lijeka Fasenra također može pomoći smanjiti dnevnu dozu ili prekinuti uzimanje kortikosteroida koji su Vam potrebni da biste astmu držali pod kontrolom.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Fasenra

### Nemojte primiti lijek Fasenra:

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

### Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

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

### Drugi lijekovi za astmu

**Nemojte odjednom prestati uzimati** druge lijekove za sprječavanje napadaja astme nakon što počnete primati lijek Fasenra.

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

### Drugi lijekovi i lijek Fasenra

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

### Djeca i adolescenti

Sigurnost i koristi primjene ovog lijeka kod djece mlađe od 18 godina nisu poznate.

### Trudnoća i dojenje

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

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

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

### Upravljanje vozilima i strojevima

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

## 3. Kako primjenjivati lijek Fasenra

Lijek Fasenra će Vam dati liječnik, medicinska sestra ili neki drugi zdravstveni radnik injekcijom neposredno ispod kože („supkutanom injekcijom“).

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

### **Ako ste propustili primiti dozu lijeka Fasenra**

**Obratite se svom zdravstvenom radniku ili otidite u bolnicu što je prije moguće** kako biste dogovorili novi termin.

### **Prekid liječenja lijekom Fasenra**

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

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

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

## **4.      Moguće nuspojave**

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

### **Alergijske reakcije**

Neke osobe mogu imati alergijske reakcije. Te reakcije su česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**) i mogu se javiti satima ili danima nakon injekcije.

Simptomi obično uključuju:

- koprivnjaču
- osip

**Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati alergijsku reakciju.

### **Ostale nuspojave:**

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

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

### **Prijavljivanje nuspojava**

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

## **5.      Kako čuvati lijek Fasenra**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Lijek se mora baciti ako ostane izvan hladnjaka dulje od 24 sata.

Ne tresti i ne zamrzavati.

Lijek Fasenra je namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što lijek Fasenra sadrži

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

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

### Kako lijek Fasenra izgleda i sadržaj pakiranja

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

Lijek Fasenra dolazi u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

### Proizvođač

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

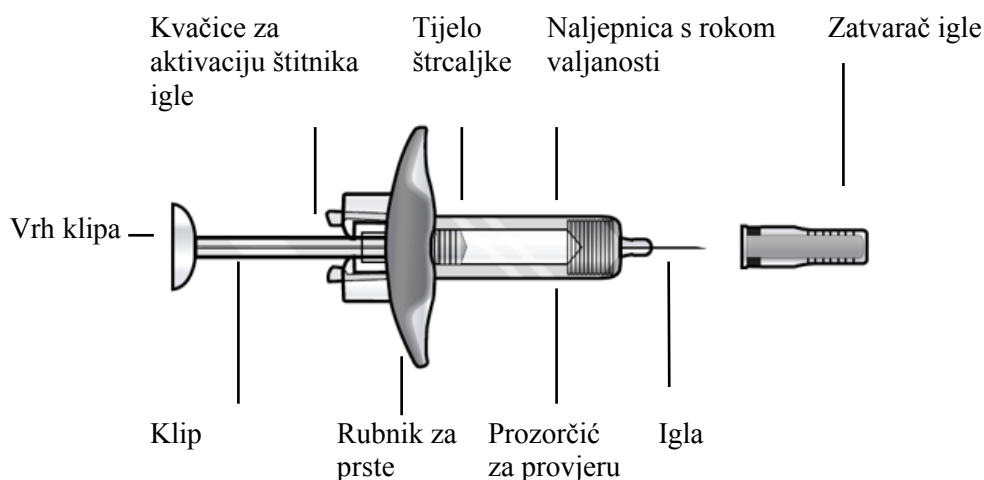
Upute za primjenu

Prije primjene, ostavite kutiju na sobnoj temperaturi i pričekajte da se lijek Fasentra ugrije. Za to je obično potrebno 30 minuta. Lijek se mora primijeniti unutar 24 sata ili baciti u spremnik za oštre predmete.

Upute za napunjenu štrcaljku sa štitnikom igle

Pogledajte **Sliku 1** u nastavku i upoznajte se s dijelovima napunjene štrcaljke da biste mogli primijeniti lijek.

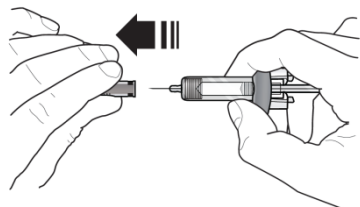
**Slika 1**



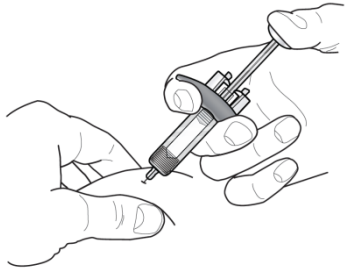
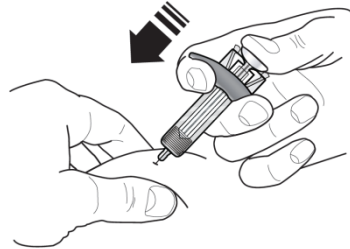

**Nemojte dodirivati kvačice za aktivaciju štitnika igle** kako ne bi došlo do njegove prijevremene aktivacije.

1 Da biste izvadili napunjenu štrcaljku iz podloška, **uhvatite je za tijelo**, a ne za klip. Provjerite rok valjanosti na štrcaljki. Prije primjene vizualno pregledajte lijek Fasentra kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek Fasentra je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta otopina koja može sadržavati prozirne ili bijele do bjelkaste čestice. Nemojte primijeniti lijek Fasentra ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike ili strane čestice. U štrcaljki se može nalaziti malen zračni mjehurić, što je normalno. **Nemojte** izbacivati taj zračni mjehurić prije primjene.

2



Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek. Uхватite štrcaljku za tijelo i povucite zatvarač igle ravno sa štrcaljke. Nemojte držati štrcaljku za klip ili vrh klipa dok skidate zatvarač igle jer biste tako mogli pomaknuti klip. Ako je napunjena štrcaljka oštećena ili kontaminirana (npr. ako padne nakon što skinete zatvarač igle), bacite je i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.

<p>3</p> 	<p>Nježno uhvatite nabor kože i ubodite iglu na preporučenom mjestu za injiciranje (tj. na nadlaktici, bedru ili abdomenu).</p>
<p>4</p> 	<p>Injicirajte svu otopinu pritišćući klip do kraja, sve dok vrh klipa ne bude <b>cijeli između</b> kvačica za aktivaciju štitnika igle. <b>To je neophodno da bi se aktivirao štitnik igle.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Nakon injekcije i dalje držite vrh klipa pritisnutim te izvucite iglu iz kože. Otpustite vrh klipa kako bi štitnik prekrivio iglu. <b>Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.</b></p>
<p>6 Upotrijebljenu štrcaljku bacite u spremnik za oštre predmete.</p>	