

APPROVED

28th of February, 2018

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit 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)

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

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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Fasenra moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van ernstig astma.

Dosering

De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend.

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 exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed.

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 in de leeftijd van 5 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud. De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen van 12 tot 18 jaar oud worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Fasenra wordt toegediend als een subcutane injectie door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dit middel moet worden geïnjecteerd in de bovenarm, de dij of de buik. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is (zie rubriek 6.6).

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

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.

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.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van Fasenra. Deze reacties treden in het algemeen op binnen enkele uren na de toediening, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen).

In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra worden stopgezet.

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 Fasenra 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 Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. 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 een foetus waarschijnlijk groter gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Het heeft 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. 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

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn hoofdpijn (8%) en faryngitis (3%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Een totaal van 2.514 patiënten, van wie 1.663 patiënten ernstig ongecontroleerd eosinofiel astma hadden, kreeg benralizumab toegediend tijdens klinische studies die 48 tot 56 weken duurden.

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis*	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties**	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Reactie op de injectieplaats	Vaak

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

** 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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In placebogecontroleerde studies 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.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1). De bij adolescente patiënten waargenomen frequentie, type en ernst van bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

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 [Appendix 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 aan de alfa-subeenheid van de menselijke interleukine-5-receptor (IL-5R α) met hoge affiniteit en specificiteit. 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 killercellen (NK-cellen). Dit leidt tot apoptose van eosinofielen en basofielen door middel van toename van antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), wat de eosinofiele ontsteking vermindert.

Farmacodynamische effecten

Effect op eosinofielen in het bloed

De behandeling met benralizumab resulteert 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 behandelperiode. 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.

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 benralizumab 100 of 200 mg SC. 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

De werkzaamheid van Fasentra 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 Fasentra 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 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) geïncludeerd. 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/ μl 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 Fasenra 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/ μl 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 corticosteroiden gedurende minstens 3 dagen nodig was en/of bezoeken aan de spoedeisende hulp waarbij het gebruik van orale/systemische corticosteroiden nodig was en/of ziekenhuisopname. Voor patiënten die een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden kregen, werd dit gedefinieerd als een tijdelijke verhoging in stabiele orale/systemische corticosteroiden gedurende minstens 3 dagen of een enkele depotinjectie corticosteroiden.

In beide studies ondervonden patiënten met een aantal eosinofielen ≥ 300 cellen/ μl in het bloed die Fasenra 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**).

Verminderen 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	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	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
Verskil	-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 FEV₁ (L)				
Gemiddelde baseline	1,660	1,654	1,758	1,815
Verbetering ten opzichte van baseline	0,398	0,239	0,330	0,215
Verskil (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/ μ l ^b	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Klinisch significante exacerbaties				
Aantal exacerbaties per jaar	1,11	1,34	0,83	1,38
Vershil	-0,23		-0,55	
Ratio van het aantal (95% BI)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
Pre-bronchodilatoir FEV₁ (L)				
Gemiddelde verandering	0,248	0,145	0,140	0,156
Vershil (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 \geq 300 cellen/ μ l).

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

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 Fasenra gebruikten versus placebo, was voor studie 1 0,09 ten opzichte van 0,25 (ratio 0,37, 95% BI: 0,20, 0,67, $p = < 0,001$) 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 Fasenra 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 Fasenra is waargenomen op de Asthma Control Questionnaire-6 (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 \geq 300 cellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Fasenra (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
Vershil (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

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Fasenra (n ^a = 239)	Placebo (n ^a = 248)
Verbetering ten opzichte van de baseline	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Vershil (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
Vershil (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 \geq 300 cellen/ μ l

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n = 267)	Placebo (n = 267)	Fasenra (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
Vershil	-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
Vershil (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
Vershil	-1,28		-0,84	
Ratio (95% BI)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra (n = 267)	Placebo (n = 267)	Fasenra (n = 239)	Placebo (n = 248)
Pre-bronchodilatoir FEV ₁ gemiddelde verandering	0,486	0,251	0,440	0,174
Verskil (95% BI)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

Orale corticosteroiden (OCS) dosis reductie studie

Studie 3 evalueerde het effect van Fasenra op het verminderen van het gebruik van orale corticosteroiden als onderhoudsbehandeling. Het primaire eindpunt was 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 Fasenra op de dosisverlaging van OCS, Studie 3

	Fasenra (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%)
≥ 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.

Immunogeniciteit

In totaal ontwikkelden 107 van de 809 (13%) patiënten die waren behandeld met de aanbevolen dosis Fasentra antilichamen tegen Fasentra tijdens de 48 tot 56 weken durende behandelperiode van de 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 antigeneesmiddelantilichaamtiter versus antilichaamnegatieve patiënten. In zeldzame gevallen keerde het aantal eosinofielen in het bloed terug tot het aantal van voor de behandeling. Gebaseerd op huidige patiënten follow-up, waren er geen aanwijzingen voor een verband tussen antigeneesmiddelantilichamen en werkzaamheid of veiligheid.

Pediatrische patiënten

Er zijn 108 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met astma geïncorporeerd in de fase 3-studies (studie 1: n = 53, studie 2: n = 55). Van hen kregen er 46 placebo, 40 kregen Fasentra elke 4 weken voor de eerste 3 doses, gevolgd door elke 8 weken, en 22 kregen Fasentra elke 4 weken. In deze studies bedroeg het aantal exacerbaties bij adolescente patiënten behandeld met Fasentra 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]. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het effect op astma bij de pediatrische populatie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Fasentra bij pediatrische patiënten met astma vanaf de geboorte tot de leeftijd van 5 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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. Na subcutane toediening was de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 15,5 dagen.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 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 patiënten

De farmacokinetiek van benralizumab bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar was consistent met die bij volwassenen in populatiefarmacokinetische analyses. Benralizumab is niet onderzocht bij kinderen (5 tot en met 11 jaar oud) (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 tussen geneesmiddelen

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar interacties tussen geneesmiddelen. Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. 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 monoklonaal 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, embryofoetale 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-apen. 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
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). De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, gemaakt van type I-glas met een 29-gauge ½-inch roestvrijstalen naald, stijve naaldafschermmer en een met Fluorotec gecoate zuigerstop in een passief veiligheidsapparaat.

Verpakking met 1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Fasenra oplossing voor injectie wordt geleverd in een steriele voorgevulde spuit voor eenmalig en individueel gebruik. Niet schudden. Niet gebruiken als het bevroren is.

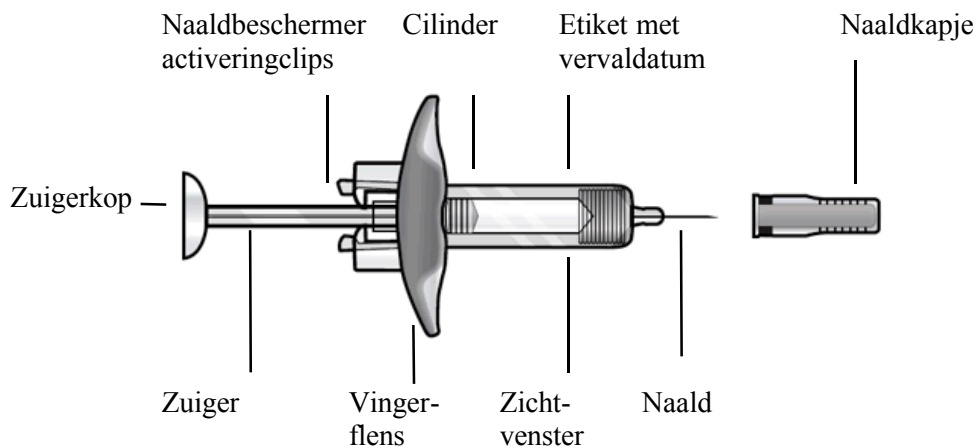
Instructies voor toediening

Vóór toediening Fasentra in de verpakking op kamertemperatuur laten komen. Dit duurt over het algemeen 30 minuten. Binnen 24 uur toedienen of weggooien in een container voor scherpe voorwerpen.

Instructies voor voorgevulde spuit met naaldbeschermer

Zie **Afbeelding 1** hieronder voor de onderdelen van de voorgevulde spuit die tijdens de toedieningsstappen worden gebruikt.

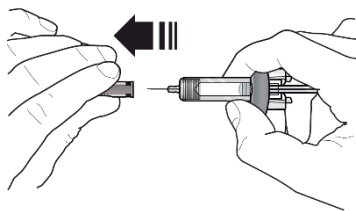
Afbeelding 1



Raak de naaldbeschermeractiveringsclips niet aan om vroegtijdige activering van de naaldbeschermer te voorkomen.

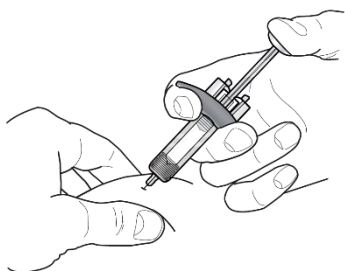
1 **Pak de cilinder vast**, niet de zuiger, om de voorgevulde spuit uit het bakje te halen. Controleer de vervaldatum op de spuit. Inspecteer Fasentra op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Fasentra is helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot geel en kan doorzichtige of witte tot gebroken witte deeltjes bevatten. Gebruik Fasentra niet als de vloeistof troebel is, verkleurd is, of als het grote deeltjes of vreemde deeltjes bevat. De spuit bevat mogelijk een kleine luchtbel; dit is normaal. **De lucht niet verwijderen** voorafgaand aan de toediening.

2

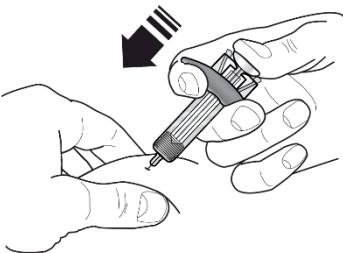
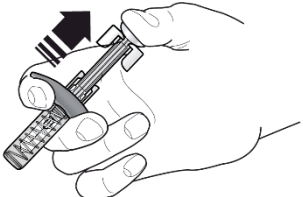


Verwijder het naaldkapje pas als u klaar bent om te injecteren. Houd de cilinder vast en verwijder het naaldkapje door het recht van de naald af te trekken. Houd de zuiger of zuigerkop niet vast terwijl u het naaldkapje verwijdert, om te voorkomen dat de zuiger beweegt. Als de voorgevulde spuit is beschadigd of verontreinigd (bijvoorbeeld als deze is gevallen zonder het naaldkapje erop), gooi deze dan weg en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.

3



Knijp de huid zachtjes samen en steek de naald in de aanbevolen injectieplaats (d.w.z. bovenarm, dij of buik).

<p>4</p> 	<p>Injecteer de volledige oplossing door de zuiger helemaal in te drukken totdat de zuigerkop zich helemaal tussen de naaldbeschermeractiveringsclips bevindt. Dit is nodig om de naaldbeschermer te activeren.</p>
<p>5</p> 	<p>Na de injectie de druk op de zuigerkop aanhouden en de naald uit de huid verwijderen. Laat de zuigerkop los zodat de naaldbeschermer de naald kan bedekken. Plaats het kapje niet op de voorgevulde spuit terug.</p>
<p>6 Gooi de gebruikte spuit weg in een container voor scherpe voorwerpen.</p>	

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://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

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

MedImmune Pharma 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 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 hieropvolgende 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. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS - VOORGEVULDE SPUIT

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 bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.
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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.
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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Fasenra 30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit benralizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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.
- 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 is een geneesmiddel dat de werkzame stof benralizumab bevat. 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?

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 ziekte niet goed onder controle kan worden gehouden met deze andere geneesmiddelen alleen.

Hoe werkt dit middel?

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

Wat zijn de voordelen van het gebruik van dit middel?

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.

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.

Andere geneesmiddelen voor astma

Stop niet plotseling met het innemen van uw preventieve astmageneesmiddelen 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, onder direct toezicht van uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet bekend.

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.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Fasenra wordt u toegediend door een arts, verpleegkundige of andere zorgverlener als een injectie vlak onder de huid (subcutaan).

De aanbevolen dosering is één injectie van 30 mg. De eerste 3 injecties worden elke 4 weken gegeven. Hierna krijgt u elke 8 weken 30 mg toegediend.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw zorgverlener of het ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

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.

Allergische reacties

Sommige mensen kunnen een allergische reactie krijgen. Deze reacties komen vaak voor (bij **minder dan 1 op de 10 gebruikers**) en kunnen uren of dagen na de injectie optreden.

Verschijnselen omvatten meestal:

- netelroos
- huiduitslag

Roep onmiddellijk medische hulp in als u vermoedt dat u een allergische reactie heeft.

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 bijsluiters 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.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket 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). Gooi het middel weg als het langer dan 24 uur buiten de koelkast is geweest.

Niet schudden of in de vriezer bewaren.

Dit middel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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 en water voor injecties.

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

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

Fasentra 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

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot 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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

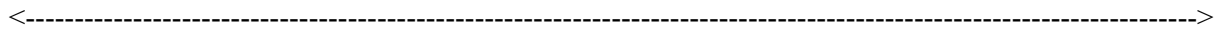
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiters is voor het laatst goedgekeurd in

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



De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

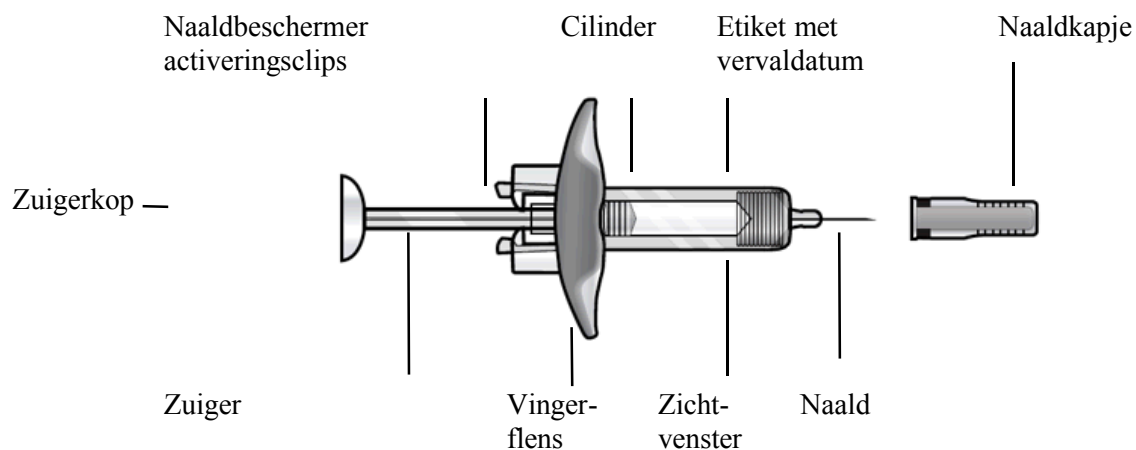
Instructies voor toediening

Vóór toediening Fasentra in de verpakking op kamertemperatuur laten komen. Dit duurt over het algemeen 30 minuten. Binnen 24 uur toedienen of weggooien in een container voor scherpe voorwerpen.

Instructies voor voorgevulde spuit met naaldbeschermer

Zie **Afbeelding 1** hieronder voor de onderdelen van de voorgevulde spuit die tijdens de toedieningsstappen worden gebruikt.

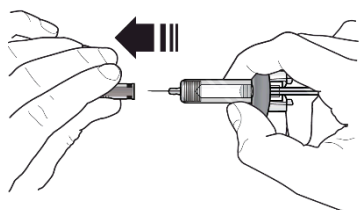
Afbeelding 1



Raak de naaldbeschermeractiveringsclips niet aan om vroegtijdige activering van de naaldbeschermer te voorkomen.

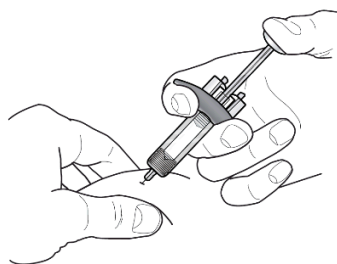
1 **Pak de cilinder vast**, niet de zuiger, om de voorgevulde spuit uit het bakje te halen. Controleer de vervaldatum op de spuit. Inspecteer Fasentra op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Fasentra is helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot geel en kan doorzichtige of witte tot gebroken witte deeltjes bevatten. Gebruik Fasentra niet als de vloeistof troebel is, verkleurd is, of als het grote deeltjes of vreemde deeltjes bevat. De spuit bevat mogelijk een kleine luchtbel; dit is normaal. **De lucht niet verwijderen** voorafgaand aan de toediening.

2

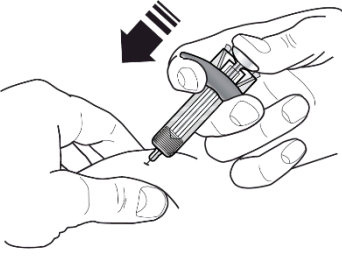
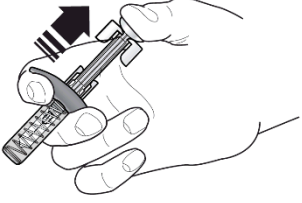


Verwijder het naaldkapje pas als u klaar bent om te injecteren. Houd de cilinder vast en verwijder het naaldkapje door het recht van de naald af te trekken. Houd de zuiger of zuigerkop niet vast terwijl u het naaldkapje verwijdert, om te voorkomen dat de zuiger beweegt. Als de voorgevulde spuit is beschadigd of verontreinigd (bijvoorbeeld als deze is gevallen zonder het naaldkapje erop), gooi deze dan weg en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.

3



Knijp de huid zachtjes samen en steek de naald in de aanbevolen injectieplaats (d.w.z. bovenarm, dij of buik).

<p>4</p> 	<p>Injecteer de volledige oplossing door de zuiger helemaal in te drukken totdat de zuigerkop zich helemaal tussen de naaldbeschermeractiveringsclips bevindt. Dit is nodig om de naaldbeschermer te activeren.</p>
<p>5</p> 	<p>Na de injectie de druk op de zuigerkop aanhouden en de naald uit de huid verwijderen. Laat de zuigerkop los zodat de naaldbeschermer de naald kan bedekken. Plaats het kapje niet op de voorgevulde spuit terug.</p>
<p>6 Gooi de gebruikte spuit weg in een container voor scherpe voorwerpen.</p>	