

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fasenra 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg μπενραλιζουμάμπης\* σε 1 ml.

\*Η μπενραλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών από Κινεζικούς κρικητούς (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα. (ένεση)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα και μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή ή λευκά έως υπόλευκα σωματίδια.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fasenra ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά τα υψηλής δόσης εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και τους β-αγωνιστές μακράς δράσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Fasenra πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία του σοβαρού άσθματος.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση μπενραλιζουμάμπης είναι 30 mg με υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 3 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα. Εάν κάποια ένεση παραληφθεί κατά την προγραμματισμένη ημερομηνία, η χορήγηση της δόσης πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό στην ενδεικνυόμενη δόση και σχήμα, δεν πρέπει να χορηγείται διπλή δόση.

Το Fasenra προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον ετησίως με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, το επίπεδο ελέγχου των παροξύνσεων και τον αριθμό ηωσινοφίλων αίματος.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fasenra σε παιδιά ηλικίας 5 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά 12 έως κάτω των 18 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόσολογία.

### Τρόπος χορήγησης

Το Fasenra χορηγείται ως υποδόρια ένεση από έναν επαγγελματία υγείας.

Πρέπει να ενίεται στον άνω βραχίονα, τους μηρούς ή την κοιλιακή χώρα. Δεν πρέπει να ενίεται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μωλωπισμένο, ερυθματώδες ή σκληρυνόμενο (βλέπε παράγραφο 6.6).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Fasenra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξέων παροξύνσεων άσθματος.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν το άσθμα τους παραμένει μη ελεγχόμενο ή επιδεινώνεται μετά την έναρξη της θεραπείας.

Δεν συνιστάται η απότομη διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά την έναρξη της θεραπείας με Fasenra. Η μείωση των δόσεων των κορτικοστεροειδών, εάν χρειάζεται, πρέπει να είναι σταδιακή και να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού.

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν εμφανιστεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, βλατιδώδης κνίδωση, εξάνθημα) μετά τη χορήγηση του Fasenra. Αυτές οι αντιδράσεις γενικά ανακύπτουν μέσα σε ώρες από τη χορήγηση, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν καθυστερημένη έναρξη (δηλ. ημέρες).

Σε περίπτωση αντίδρασης υπερευαισθησίας, το Fasenra πρέπει να διακόπτεται.

### Παρασιτική (Ελμινθική) λοίμωξη

Τα ηωσινόφιλα μπορεί να εμπλέκονται στην ανοσολογική ανταπόκριση σε κάποιες λοιμώξεις από έλμινθες. Οι ασθενείς με γνωστές λοιμώξεις από έλμινθες εξαιρέθηκαν από τη συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές. Δεν είναι γνωστό εάν το Fasenra μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση του ασθενούς κατά των λοιμώξεων από έλμινθες.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες λοιμώξεις από έλμινθες πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία πριν την έναρξη της θεραπείας με το Fasenra. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν, ενώ λαμβάνουν θεραπεία με το Fasenra και δεν ανταποκρίνονται στην αντιελμινθική θεραπεία, η θεραπεία με το Fasenra πρέπει να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν αναμένεται επίδραση της μπενραλιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, οι αντλίες εκροής και οι μηχανισμοί σύνδεσης πρωτεϊνών δεν εμπλέκονται στην κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης. Δεν υπάρχει ένδειξη έκφρασης του υποδοχέα α της ιντερλευκίνης 5 (IL-5Ra) σε ηπατοκύτταρα. Η ελάττωση των ηωσινοφίλων δεν προκαλεί χρόνιες συστηματικές μεταβολές των προφλεγμονωδών κυτοκινών.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση μπενραλιζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η μπενραλιζουμάμπη, μεταφέρονται δια μέσου του πλακούντα γραμμικά καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη. Ως εκ τούτου, η ενδεχόμενη έκθεση του εμβρύου είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Fasenra κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγησή του σε έγκυες γυναίκες πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μπενραλιζουμάμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα ή στο γάλα των ζώων. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η χρήση Fasenra, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα γονιμότητας στους ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας με μπενραλιζουμάμπη στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Fasenra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι η κεφαλαλγία (8%) και η φαρυγγίτιδα (3%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Συνολικά 2.514 ασθενείς, εκ των οποίων 1.663 ασθενείς είχαν σοβαρό μη ελεγχόμενο ηωσινοφιλικό άσθμα, έλαβαν μπενραλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών διάρκειας 48 έως 56 εβδομάδων.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

### Πίνακας 1. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Φαρυγγίτιδα*	Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Αντίδραση στη θέση της ένεσης	Συχνή

\* Η φαρυγγίτιδα ορίστηκε από τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους: 'Φαρυγγίτιδα', 'Φαρυγγίτιδα βακτηριακή', 'Φαρυγγίτιδα ιογενής', 'Φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο'.

\*\* Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ορίστηκαν από τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους: 'Κνίδωση', 'Βλατιδώδης κνίδωση' και 'Εξάνθημα'. Για παραδείγματα των σχετικών εκδηλώσεων που αναφέρθηκαν και περιγραφή του χρόνου έναρξης, βλέπε παράγραφο 4.4.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (π.χ. άλγος, ερύθημα, κνησμός, βλατίδα) ανέκυψαν σε ποσοστό 2,2% σε ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση μπενραλιζουμάμπης σε σύγκριση με 1,9% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1). Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον πληθυσμό εφήβων παρατηρήθηκε ότι είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις έως 200 mg χορηγήθηκαν υποδόρια σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα χωρίς ενδείξεις τοξικότητας που σχετίζονται με τη δόση.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για υπερδοσολογία με μπενραλιζουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση, όπως είναι απαραίτητο.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τις αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, λοιπά συστηματικά φάρμακα για τις αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, κωδικός ATC: R03DX10

#### Μηχανισμός δράσης

Η μπενραλιζουμάμπη είναι ένα αντι-ηωσινοφιλικό, ανθρωποποιημένο μη φουκοζυλιωμένο, μονοκλωνικό αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1), κάππα). Συνδέεται με την άλφα υπομονάδα του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-5 (IL-5Rα) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Ο υποδοχέας IL-5 εκφράζεται ειδικά στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων και βασεοφίλων. Η απουσία φουκόζης στην περιοχή Fc της μπενραλιζουμάμπης έχει ως αποτέλεσμα υψηλή συγγένεια για τους FcγRIII υποδοχείς σε ανοσοδραστικά κύτταρα, όπως τα φυσικά κύτταρα φονείς (NK). Αυτή οδηγεί σε απόπτωση των ηωσινοφίλων και βασεοφίλων διά μέσου ενισχυμένης εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC), η οποία μειώνει την ηωσινοφιλική φλεγμονή.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Επίδραση στα ηωσινόφιλα αίματος*

Η θεραπεία με μπενραλιζουμάμπη έχει ως αποτέλεσμα σχεδόν πλήρη ελάττωση των ηωσινοφίλων αίματος εντός 24 ωρών μετά την πρώτη δόση, η οποία διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ελάττωση των ηωσινοφίλων αίματος συνοδεύεται από μία μείωση στον ορό των πρωτεϊνών των ειδικών κοκκίων των ηωσινοφίλων, ηωσινοφιλική νευροτοξίνη (EDN) και ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) και μία μείωση των βασεοφίλων αίματος.

##### *Επίδραση στα ηωσινόφιλα στον βλεννογόνο των αεραγωγών*

Η επίδραση της μπενραλιζουμάμπης στα ηωσινόφιλα στον βλεννογόνο των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα με αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων πτυέλων (τουλάχιστον 2,5%) αξιολογήθηκε σε μία 12-εβδομάδων, φάσης 1, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη με μπενραλιζουμάμπη 100 ή 200 mg υποδόρια. Σε αυτή τη μελέτη υπήρξε μία διάμεση μείωση από την έναρξη των ηωσινοφίλων στον βλεννογόνο των αεραγωγών της τάξης του 96% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με μπενραλιζουμάμπη σε σύγκριση με μείωση κατά 47% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,039).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Fasenra αξιολογήθηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές διάρκειας μεταξύ 28 έως 56 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 75 ετών.

Σε αυτές τις μελέτες, το Fasenra χορηγήθηκε σε δόση των 30 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 3 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 4 ή 8 εβδομάδες μετέπειτα ως επιπρόσθετη στη βασική θεραπεία και αξιολογήθηκε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στις δύο δοκιμές παροξύνσεων, SIROCCO (Δοκιμή 1) και CALIMA (Δοκιμή 2), εντάχθηκαν συνολικά 2.510 ασθενείς με σοβαρό μη ελεγχόμενο άσθμα, 64% γυναίκες, με μέση ηλικία 49 ετών. Οι ασθενείς είχαν ιστορικό 2 ή περισσότερων παροξύνσεων άσθματος που να χρήζουν από στόματος ή συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (μέσος όρος 3) τους τελευταίους 12 μήνες, βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο Ελέγχου του Άσθματος ACQ-6 1,5 ή περισσότερο κατά τη διαλογή και μειωμένη πνευμονική λειτουργία κατά την έναρξη (μέσος προβλεπόμενος προ-βρογχοδιασταλτικός

ταχέως εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο [FEV<sub>1</sub>] 57,5%), παρά την τακτική θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) (Δοκιμή 1) ή με μέτριες ή υψηλές δόσεις ICS (Δοκιμή 2) και μακράς δράσης β-αγωνιστή (LABA), τουλάχιστον ένας πρόσθετος ελεγκτής χορηγήθηκε στο 51% και 41% αυτών των ασθενών, αντίστοιχα.

Για τη δοκιμή της μείωσης των από στόματος κορτικοστεροειδών (OCS), ZONDA (Δοκιμή 3) εντάχθηκαν συνολικά 220 ασθενείς με άσθμα (61% γυναίκες, μέση ηλικία 51 ετών), που λάμβαναν θεραπεία καθημερινά με OCS (8 έως 40 mg ημερησίως, διάμεση τιμή 10 mg) επιπροσθέτως της τακτικής χρήσης υψηλών δόσεων ICS και LABA με τουλάχιστον έναν πρόσθετο ελεγκτή για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος στο 53% των περιπτώσεων. Η δοκιμή περιελάμβανε μια προκαταρκτική περίοδο 8 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας τα OCS τιλοποιήθηκαν στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση χωρίς απώλεια του ελέγχου του άσθματος. Οι ασθενείς είχαν αριθμό ηωσινοφίλων αίματος  $\geq 150$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και ιστορικό τουλάχιστον μίας παρόξυνσης τους τελευταίους 12 μήνες.

Ενώ μελετήθηκαν 2 δοσολογικά σχήματα στις Δοκιμές 1, 2 και 3, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι Fasenra χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 3 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα (βλέπε παράγραφο 4.2), καθώς δεν παρατηρήθηκε πρόσθετο όφελος από τη συχνότερη χορηγήση δόσεων. Τα αποτελέσματα που συνοψίζονται παρακάτω είναι εκείνα για το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

#### Δοκιμές παροξύνσεων

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός κλινικά σημαντικών παροξύνσεων άσθματος σε ασθενείς με αριθμό ηωσινοφίλων αίματος κατά την έναρξη  $\geq 300$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , οι οποίοι λάμβαναν υψηλές δόσεις ICS και LABA. Η κλινικά σημαντική παρόξυνση άσθματος ορίστηκε ως επιδείνωση του άσθματος που απαιτεί τη χρήση από στόματος/συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες και/ή μετάβαση σε τμήμα επειγόντων περιστατικών που απαιτεί τη χρήση από στόματος/συστηματικών κορτικοστεροειδών και/ή νοσηλεία. Για τους ασθενείς υπό συντήρηση με από στόματος κορτικοστεροειδή, αυτή ορίστηκε ως μια προσωρινή αύξηση στα σταθερά από στόματος/συστηματικά κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 3 ημέρες ή μία ενέσιμη δόση εφόδου κορτικοστεροειδών.

Σε αμφότερες τις δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν το Fasenra εμφάνισαν σημαντικές μειώσεις των ετήσιων ρυθμών παροξύνσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 300$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ . Επιπλέον, η μεταβολή από την έναρξη του μέσου FEV<sub>1</sub> κατέδειξε όφελος ήδη από τις 4 εβδομάδες, το οποίο διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της θεραπείας (Πίνακας 2).

Μειώσεις στους ρυθμούς παροξύνσεων παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον αριθμό ηωσινοφίλων κατά την έναρξη, ωστόσο, η αύξηση του αριθμού ηωσινοφίλων κατά την έναρξη αναγνωρίστηκε ως δυνητικός προβλεπτικός παράγοντας της βελτιωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία, ιδιαίτερα για τον FEV<sub>1</sub>.

**Πίνακας 2. Αποτελέσματα του ετήσιου ρυθμού παροξύνσεων και της πνευμονικής λειτουργίας στο τέλος της θεραπείας της Δοκιμής 1 και 2 ανάλογα με τον αριθμό ηωσινοφίλων**

	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
	Fasenra	Εικονικό φάρμακο	Fasenra	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ηωσινοφίλων αίματος $\geq 300$ κύτταρα/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
<b>Κλινικά σημαντικές παροξύνσεις</b>				
Ρυθμός	0,74	1,52	0,73	1,01

Διαφορά	-0,78		-0,29	
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,49 (0,37, 0,64)		0,72 (0,54, 0,95)	
p-τιμή	<0,001		0,019	
<b>Προ-βρογχοδιασταλτικός FEV<sub>1</sub> (L)</b>				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	1,660	1,654	1,758	1,815
Βελτίωση από την έναρξη	0,398	0,239	0,330	0,215
Διαφορά (95% CI)	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
p-τιμή	0,001		0,010	
<b>Αριθμός ηωσινοφίλων αίματος &lt;300 κύτταρα/μL<sup>β</sup></b>	n =131	n =140	n =125	n =122
<b>Κλινικά σημαντικές παροξύνσεις</b>				
Ρυθμός	1,11	1,34	0,83	1,38
Διαφορά	-0,23		-0,55	
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
<b>Προ-βρογχοδιασταλτικός FEV<sub>1</sub> (L)</b>				
Μέση μεταβολή	0,248	0,145	0,140	0,156
Διαφορά (95% CI)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	

<sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (ασθενείς υπό υψηλές δόσεις ICS και ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 300$  κύτταρα/μl).

<sup>β</sup> Χωρίς ισχύ για ανίχνευση διαφοράς της θεραπείας σε ασθενείς με ηωσινόφιλα αίματος  $< 300$  κύτταρα/μl.

Στον συνδυασμό των Δοκιμών 1 και 2, υπήρξε μια αριθμητικά μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού παροξύνσεων και μεγαλύτερες βελτιώσεις στον FEV<sub>1</sub> με αύξηση των ηωσινοφίλων αίματος κατά την έναρξη.

Ο ρυθμός των παροξύνσεων που απαιτούν νοσηλεία και/ή μετάβαση σε τμήμα επειγόντων περιστατικών σε ασθενείς που έλαβαν Fasenra σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τη Δοκιμή 1 ήταν 0,09 έναντι 0,25 (πηλίκιο ρυθμού 0,37, 95% CI: 0,20, 0,67,  $p < 0,001$ ) και για τη Δοκιμή 2 ήταν 0,12 έναντι 0,10 (πηλίκιο ρυθμού 1,23, 95% CI: 0,64, 2,35,  $p = 0,538$ ). Στη Δοκιμή 2, υπήρξαν πολύ λίγα συμβάντα στο σκέλος της θεραπείας με εικονικό φάρμακο για να εξαχθούν συμπεράσματα για τις παροξύνσεις που χρήζουν νοσηλείας ή μετάβασης σε τμήμα επειγόντων περιστατικών.

Σε αμφότερες τις Δοκιμές 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν Fasenra εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στα συμπτώματα άσθματος (Συνολική Βαθμολογία Άσθματος) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια βελτίωση υπέρ του Fasenra παρατηρήθηκε για το Ερωτηματολόγιο Ελέγχου του Άσθματος ACQ-6 (ACQ 6) και το Τυποποιημένο Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής του Άσθματος για 12 Έτη και άνω (AQLQ (S)+12) (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3. Διαφορά θεραπείας στη μέση μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων άσθματος, ACQ-6 και AQLQ(s)+12 στο τέλος της θεραπείας - Ασθενείς υπό υψηλές δόσεις ICS και ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 300$  κύτταρα/μL**

	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
	Fasenra (n <sup>α</sup> =267)	Εικονικό φάρμακο (n <sup>α</sup> =267)	Fasenra (n <sup>α</sup> =239)	Εικονικό φάρμακο (n <sup>α</sup> =248)
<b>Συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων άσθματος</b>				



	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
Μέση τιμή κατά την έναρξη	2,68	2,74	2,76	2,71
Βελτίωση από την έναρξη	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Διαφορά (95% CI)	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
p-τιμή	0,012		0,019	
<b>ACQ-6</b>				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	2,81	2,90	2,80	2,75
Βελτίωση από την έναρξη	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Διαφορά (95% CI)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	
<b>AQLQ(S)+12</b>				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	3,93	3,87	3,87	3,93
Βελτίωση από την έναρξη	1,56	1,26	1,56	1,31
Διαφορά (95% CI)	0,30 (0,10, 0,50)		0,24 (0,04, 0,45)	

<sup>α</sup> Ο αριθμός των ασθενών (n) ποικίλλει ελαφρά λόγω του αριθμού των ασθενών, για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για κάθε μεταβλητή. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται με βάση τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα για κάθε μεταβλητή.

<sup>β</sup> Βαθμολογία συμπτωμάτων άσθματος: συνολική βαθμολογία από 0 (ελάχιστο) έως 6 (μέγιστο), πρωινές και βραδινές βαθμολογίες συμπτωμάτων άσθματος από 0 (ελάχιστο) έως 3 (μέγιστο) συμπτώματα. Οι ατομικές πρωινές και βραδινές βαθμολογίες ήταν παρόμοιες.

Αναλύσεις υποομάδων με βάση το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων

Η ανάλυση υποομάδων από τις Δοκιμές 1 και 2 προσδιόρισε ασθενείς με μεγαλύτερο προηγούμενο ιστορικό παροξύνσεων ως δυνητικό παράγοντα πρόβλεψης βελτιωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Όταν λαμβάνεται υπόψη μόνο ή σε συνδυασμό με τον αριθμό ηωσινοφίλων αίματος κατά την έναρξη, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να προσδιορίσουν περαιτέρω τους ασθενείς που μπορεί να επιτύχουν μεγαλύτερη ανταπόκριση από τη θεραπεία με μπενραλιζουμάπη (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4. Ρυθμός παρόξυνσης και πνευμονική λειτουργία (FEV<sub>1</sub>) στο τέλος της θεραπείας με τον αριθμό των παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος, - Ασθενείς υπό υψηλές δόσεις ICS και ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 300$  κύτταρα/ $\mu$ L**

	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
	Fasenra (N=267)	Εικονικό φάρμακο (N=267)	Fasenra (N=239)	Εικονικό φάρμακο (N=248)
<b>2 παροξύνσεις στην έναρξη</b>				
n	164	149	144	151
Ρυθμός παρόξυνσης	0,57	1,04	0,63	0,62
Διαφορά	-0,47		0,01	
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,55 (0,37, 0,80)		1,01 (0,70, 1,46)	

	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
Μέση μεταβολή προ-βρογχοδιασταλτικού FEV <sub>1</sub>	0,343	0,230	0,266	0,236
Διαφορά (95% CI)	0,113 (-0,002, 0,228)		0,029 (-0,079, 0,137)	
<b>3 ή περισσότερες παροξύνσεις στην έναρξη</b>				
n	103	118	95	97
Ρυθμός παρόξυνσης	0,95	2,23	0,82	1,65
Διαφορά	-1,28		-0,84	
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	
Μέση μεταβολή προ-βρογχοδιασταλτικού FEV <sub>1</sub>	0,486	0,251	0,440	0,174
Διαφορά (95% CI)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

#### Δοκιμή μείωσης της δόσης του από στόματος κορτικοστεροειδούς

Η Δοκιμή 3 αξιολόγησε την επίδραση του Fasenra στη μείωση της χρήσης των από στόματος κορτικοστεροειδών για θεραπεία συντήρησης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επί τοις εκατό μείωση από την έναρξη της τελικής δόσης των OCS κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 24 έως 28, διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του άσθματος. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα αποτελέσματα της μελέτης για τη Δοκιμή 3.

#### **Πίνακας 5. Επίδραση του Fasenra στη μείωση της δόσης των από στόματος κορτικοστεροειδών (OCS), Δοκιμή 3**

	Fasenra (N=73)	Εικονικό φάρμακο (N=75)
<b>Έλεγχος αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon (μέθοδος πρωτεύουσας ανάλυσης)</b>		
Διάμεση % μείωση στην ημερήσια δόση OCS από την έναρξη (95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
p-τιμή ελέγχου αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon	<0,001	
<b>Μοντέλο αναλογικών πιθανοτήτων (ανάλυση ευαισθησίας)</b>		
Επί τοις εκατό μείωση των OCS από την έναρξη στην Εβδομάδα 28		
≥90% μείωση	27 (37%)	9 (12%)
≥75% μείωση	37 (51%)	15 (20%)
≥50% μείωση	48 (66%)	28 (37%)
>0% μείωση	58 (79%)	40 (53%)
Καμία μεταβολή ή καμία μείωση των OCS	15 (21%)	35 (47%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	4,12 (2,22, 7,63)	
Μείωση της ημερήσιας δόσης OCS σε 0 mg/ημέρα*	22 (52%)	8 (19%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	4,19 (1,58, 11,12)	
Μείωση της ημερήσιας δόσης OCS σε ≤5 mg/ημέρα	43 (59%)	25 (33%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	2,74 (1,41, 5,31)	
Ρυθμός παρόξυνσης	0,54	1,83

	<b>Fasenra (N=73)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=75)</b>
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,30 (0,17, 0,53)	
Ρυθμός παρόξυνσης που χρήζει νοσηλείας/μετάβασης σε τμήμα επειγόντων περιστατικών	0,02	0,32
Πηλίκιο ρυθμού (95% CI)	0,07 (0,01, 0,63)	

\* Μόνο οι ασθενείς με βελτιστοποιημένη δόση OCS 12,5 mg ή λιγότερο κατά την έναρξη ήταν επιλέξιμοι για να επιτύχουν 100% μείωση της δόσης OCS κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η πνευμονική λειτουργία, η βαθμολογία συμπτωμάτων άσθματος, τα ACQ-6 και AQLQ(S)+12 αξιολογήθηκαν επίσης στη Δοκιμή 3 και κατέδειξαν αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα στις Δοκιμές 1 και 2.

### Ανοσογονικότητα

Συνολικά, εμφανιζόμενη από τη θεραπεία ανταπόκριση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου αναπτύχθηκε σε 107 από τους 809 (13%) ασθενείς υπό θεραπεία με Fasenra στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 48 έως 56 εβδομάδων των δοκιμών παρόξυνσης. Τα περισσότερα αντισώματα ήταν εξουδετερωτικά και επίμονα. Τα αντισώματα κατά της μπενραλιζουμάμπης συσχετίστηκαν με αυξημένη κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης και αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων αίματος σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά του φαρμάκου σε σύγκριση με ασθενείς αρνητικούς ως προς τα αντισώματα, σε σπάνιες περιπτώσεις, τα επίπεδα ηωσινοφίλων αίματος επανήλθαν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία. Με βάση την τρέχουσα παρακολούθηση των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη για συσχέτιση των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπήρξαν 108 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με άσθμα που εντάχθηκαν στις δοκιμές φάσης 3 (Δοκιμή 1: n=53, Δοκιμή 2: n=55). Από αυτούς, 46 έλαβαν εικονικό φάρμακο, 40 έλαβαν Fasenra κάθε 4 εβδομάδες για 3 δόσεις, ακολουθούμενη από κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα και 22 έλαβαν Fasenra κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτές τις δοκιμές, ο ρυθμός παρόξυνσης άσθματος σε εφήβους ασθενείς υπό θεραπεία με Fasenra που χορηγήθηκε στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν 0,70 (n=40, 95% CI: 0,42, 1,18) σε σύγκριση με 0,41 για το εικονικό φάρμακο (n=46, 95% CI: 0,23, 0,73) [πηλίκιο ρυθμού 1,70, 95% CI: 0,78, 3,69]. Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα στο άσθμα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fasenra στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 5 ετών στο άσθμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fasenra σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο άσθμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της μπενραλιζουμάμπης ήταν ανάλογη της δόσης σε ασθενείς με άσθμα έπειτα από υποδόρια χορήγηση σε ένα εύρος δόσεων από 2 έως 200 mg.

### Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, ο χρόνος ημίσειας ζωής απορρόφησης ήταν 3,5 ημέρες. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 59% και δεν υπήρξε κλινικά σημαντική διαφορά στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα κατά τη χορήγηση στην κοιλιακή χώρα, τον μηρό ή τον άνω βραχίονα.

### Κατανομή

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ο κεντρικός και περιφερικός όγκος κατανομής της μπενραλιζουμάμπης ήταν 3,1 L και 2,5 L αντίστοιχα για ένα άτομο 70 kg.

### Βιομετασχηματισμός

Η μπενραλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που αποικοδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα που είναι ευρέως κατανεμημένα στο σώμα και δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό.

### Αποβολή

Από τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, η μπενραλιζουμάμπη εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική και δεν κατέδειξε κάποια οδό κάθαρσης μεσολαβούμενη από τον υποδοχέα στόχο. Η εκτιμώμενη συστηματική κάθαρση (CL) για τη μπενραλιζουμάμπη ήταν στα 0,29 L/d. Μετά από υποδόρια χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν περίπου 15,5 ημέρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)*

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία δεν επηρέασε την κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

#### *Παιδιά*

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η φαρμακοκινητική της μπενραλιζουμάμπης σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών ήταν σύμφωνη με αυτή των ενηλίκων. Η μπενραλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά (ηλικίας 5 έως 11 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Φύλο, φυλή*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, έδειξε ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση του φύλου και της φυλής στην κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη μπενραλιζουμάμπη. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης ήταν συγκρίσιμη σε άτομα με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 30 και 80 mL/min και ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε άτομα με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερες από 30 mL/min. Ωστόσο, η μπενραλιζουμάμπη δεν απομακρύνεται μέσω των νεφρών.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη μπενραλιζουμάμπη. Τα IgG μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται πρωτίστως μέσω της ηπατικής οδού· η μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, οι βιοδείκτες της ηπατικής λειτουργίας (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ALT, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση AST και χολερυθρίνη) κατά την έναρξη δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης.

#### *Αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου. Δεν αναμένεται επίδραση της μπενραλιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, τα συνήθως συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (μοντελουκάστη, παρακεταμόλη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, μακρολίδες και θεοφυλλίνη/αμινοφυλλίνη) δεν είχαν καμία επίδραση στην κάθαρση της μπενραλιζουμάμπης σε ασθενείς με άσθμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς η μπενραλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

#### Τοξικολογία σε ζώα και/ή φαρμακολογία

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους. Η ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση σε κυνομόλογους πιθήκους συσχετίστηκε με μειώσεις του αριθμού των ηωσινοφίλων περιφερικού αίματος και μυελού των οστών χωρίς τοξικολογικά ευρήματα.

#### Κύηση

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε έγκυους κυνομόλογους πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη μπενραλιζουμάμπη μητρικές, εμβρυϊκές ή μεταγεννητικές επιδράσεις.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ζώα. Δεν παρατηρήθηκε καμία έκπτωση σχετιζόμενη με τη μπενραλιζουμάμπη στις αναπαραγωγικές παραμέτρους των αρσενικών και θηλυκών κυνομόλογων πιθήκων. Η εξέταση των αντιπροσωπευτικών παραμέτρων γονιμότητας (συμπεριλαμβανομένων των βαρών των οργάνων και της ιστοπαθολογίας των αναπαραγωγικών ιστών) σε ζώα που έλαβαν μπενραλιζουμάμπη δεν υποδήλωσε έκπτωση της γονιμότητας. Ωστόσο, στους απογόνους των πιθήκων, στους οποίους χορηγήθηκε δόση κατά τη διάρκεια της κύησης, παρατηρήθηκε μείωση των ηωσινοφίλων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ιστιδίνη  
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Τρεχαλόζη διυδρική  
Πολυσορβικό 20  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα mL διαλύματος σε μία εφάπαξ χρήσης προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I που φέρει βελόνα 29-gauge ½-ιντσών από ανοξείδωτο ατσάλι, άκαμπτο κάλυμμα βελόνας και επικαλυμμένο με Fluorotec πάμα εισχώρησης εμβόλου σε συσκευή παθητικής ασφάλειας.

Συσκευασία που περιέχει μία εφάπαξ χρήσης προγεμισμένη σύριγγα.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Fasenra διάλυμα για ένεση διατίθεται σε στείρα εφάπαξ χρήσης προγεμισμένη σύριγγα για ατομική χρήση. Μην ανακινείτε. Μην χρησιμοποιείτε εάν είναι παγωμένο.

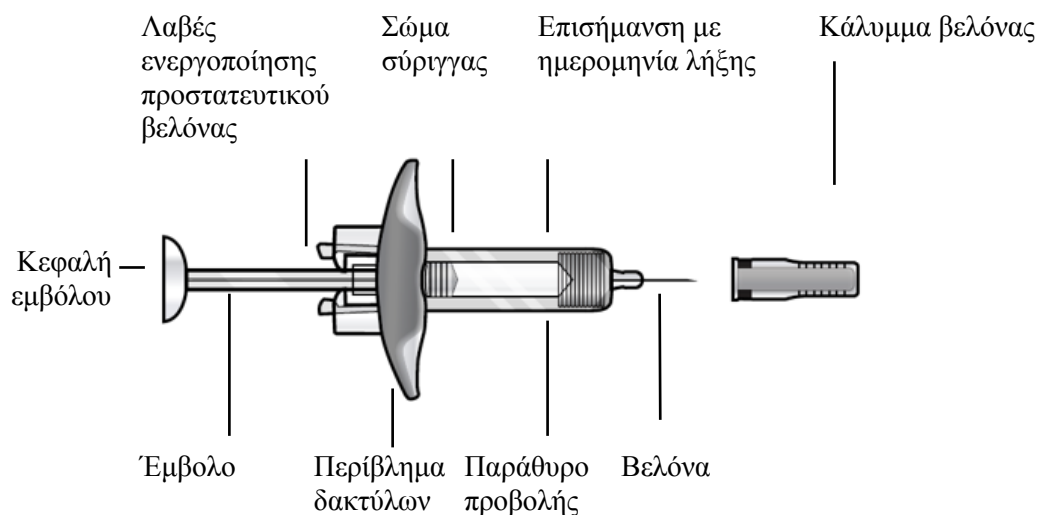
#### Οδηγίες για τη χορήγηση

Πριν τη χορήγηση, θερμάνετε το Fasenra αφήνοντας το κουτί σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό συνήθως διαρκεί 30 λεπτά. Χορηγήστε εντός 24 ωρών ή απορρίψτε σε δοχείο αιχμηρών αντικειμένων.

#### Οδηγίες για την Προγεμισμένη Σύριγγα με Προστατευτικό Ασφαλείας Βελόνας

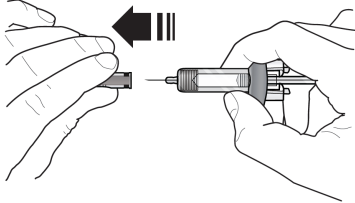
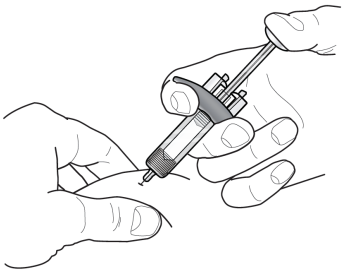
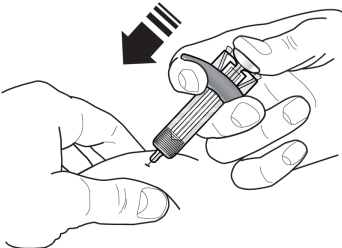
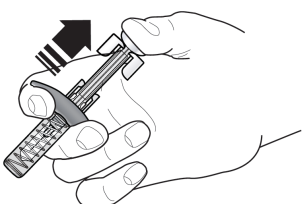
Ανατρέξτε στην **Εικόνα 1** παρακάτω για να αναγνωρίσετε τα εξαρτήματα της προγεμισμένης σύριγγας για χρήση στα στάδια της χορήγησης.

#### **Εικόνα 1**



**Μην αγγίζετε τις λαβές ενεργοποίησης του προστατευτικού της βελόνας για να αποφευχθεί η πρόωγη ενεργοποίηση του προστατευτικού ασφαλείας της βελόνας.**

1 **Πιάστε το σώμα της σύριγγας**, όχι το έμβολο, για να αφαιρέσετε τη προγεμισμένη σύριγγα από τον δίσκο. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στη σύριγγα. Ελέγξτε οπτικά το Fasenra για σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Fasenra είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο και μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή ή λευκά έως υπόλευκα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το Fasenra εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή ξένο σωματιδιακό υλικό. Η σύριγγα μπορεί να περιέχει μικρή φυσαλίδα αέρα, αυτό είναι

<p>φυσιολογικό. <b>Μην</b> εξωθείτε τη φυσαλίδα αέρα πριν από τη χορήγηση.</p>	
<p>2</p> 	<p>Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι για την ένεση. Κρατήστε το σώμα της σύριγγας και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το απευθείας. Μην κρατάτε το έμβολο ή την κεφαλή του εμβόλου ενώ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας γιατί διαφορετικά το έμβολο μπορεί να μετακινηθεί. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα είναι κατεστραμμένη ή μολυσμένη (για παράδειγμα, εάν πέσει χωρίς το κάλυμμα της βελόνας στον χώρο), απορρίψτε τη και χρησιμοποιήστε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.</p>
<p>3</p> 	<p>Ανασηκώστε ελαφρά το δέρμα και εισάγετε τη βελόνα στη συνιστώμενη θέση ένεσης (δηλαδή στον άνω βραχίονα, τους μηρούς ή την κοιλιακή χώρα).</p>
<p>4</p> 	<p>Ενέστε όλο το διάλυμα πιέζοντας το έμβολο πλήρως έως ότου η κεφαλή του εμβόλου βρεθεί <b>εξ' ολοκλήρου μεταξύ των λαβών ενεργοποίησης του καλύμματος της βελόνας. Αυτό είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του προστατευτικού της βελόνας.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Μετά την ένεση, διατηρήστε την πίεση στην κεφαλή του εμβόλου και απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα. Μην πιέξετε την κεφαλή του εμβόλου, ώστε να καταστεί εφικτό το προστατευτικό της βελόνας να καλύψει τη βελόνα. <b>Μην καλύπτετε ξανά την προγεμισμένη σύριγγα.</b></p>
<p>6</p>	<p>Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μέσα σε δοχείο αιχμηρών αντικειμένων.</p>

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1252/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool, L24 9JW  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fasenra 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
μπενραλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg μπενραλιζουμάμπης σε 1 mL.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1 προγεμισμένη σύριγγα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1252/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕΣΑ ΣΕ ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fasenra 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα μπενραλιζουμάμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Υποδόρια χρήση  
Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε.  
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Fasenra 30 mg  
ένεση  
μπενραλιζουμάμπη  
Υποδόρια

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Fasenra 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα μπενραλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Fasenra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Fasenra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Fasenra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fasenra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Fasenra και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Fasenra

Το Fasenra είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία μπενραλιζουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που αναγνωρίζει και προσδένεται σε μια συγκεκριμένη ουσία στόχο στο σώμα. Ο στόχος της μπενραλιζουμάμπης είναι μία πρωτεΐνη που ονομάζεται υποδοχέας της ιντερλευκίνης-5, η οποία ανευρίσκεται ιδιαίτερα σε έναν τύπο λευκοκυττάρων που ονομάζονται ηωσινόφιλα.

##### Ποια είναι η χρήση του Fasenra

Το Fasenra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **σοβαρού ηωσινοφιλικού άσθματος** σε ενήλικες. Το ηωσινοφιλικό άσθμα είναι ένας τύπος άσθματος, όπου οι ασθενείς έχουν πάρα πολλά ηωσινόφιλα στο αίμα ή τους πνεύμονες.

Το Fasenra χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος (‘συσκευές εισπνοής κορτικοστεροειδών’ υψηλών δόσεων και άλλα φάρμακα για το άσθμα), όταν η νόσος δεν ελέγχεται καλά από αυτά τα άλλα φάρμακα μόνα τους.

##### Πώς δρα το Fasenra

Τα ηωσινόφιλα είναι λευκοκύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονή του άσθματος. Με την πρόσδεση στα ηωσινόφιλα, το Fasenra βοηθά στο να μειωθεί ο αριθμός τους.

##### Ποια είναι τα οφέλη από τη χρήση του Fasenra

Το Fasenra μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κρίσεων άσθματος που βιώνετε, να σας βοηθήσει να αναπνέετε καλύτερα και να μειώσει τα συμπτώματα του άσθματός σας. Εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται ‘από στόματος κορτικοστεροειδή’, η χρήση του Fasenra μπορεί επίσης να σας επιτρέψει να μειώσετε την ημερήσια δόση ή να σταματήσετε τα από στόματος κορτικοστεροειδή που χρειάζεστε για τον έλεγχο του άσθματός σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Fasenra

### Μην χρησιμοποιήσετε το Fasenra:

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη μεπενραλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). **Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας**, εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Fasenra:

- εάν έχετε μία **παρασιτική λοίμωξη** ή εάν ζείτε σε μια περιοχή όπου οι παρασιτικές λοιμώξεις είναι συχνές ή ταξιδεύετε σε μια τέτοια περιοχή. Αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να καταπολεμάτε συγκεκριμένους τύπους παρασιτικών λοιμώξεων,
- εάν είχατε **αλλεργική αντίδραση σε ένεση ή φάρμακο κατά το παρελθόν** (βλέπε παράγραφο 4 για τα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης).

Επίσης, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας όταν χρησιμοποιήσετε το Fasenra:

- εάν **το άσθμα σας παραμένει μη ελεγχόμενο ή επιδεινώνεται** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα **αλλεργικής αντίδρασης** (βλέπε παράγραφο 4, 'Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες'). Έχουν εμφανιστεί αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### Άλλα φάρμακα για το άσθμα

**Μην σταματήσετε απότομα να παίρνετε** τα προληπτικά φάρμακα για το άσθμα σας μόλις αρχίσετε τη θεραπεία με Fasenra.

Εάν η ανταπόκρισή σας στη θεραπεία το επιτρέπει, ο γιατρός σας ενδέχεται να προσπαθήσει να μειώσει τη δόση ορισμένων από αυτά τα φάρμακα, ιδιαίτερα αυτών που ονομάζονται 'κορτικοστεροειδή'. Αυτό πρέπει να γίνει σταδιακά, υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας.

### Άλλα φάρμακα και Fasenra

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα πριν χρησιμοποιήσετε το Fasenra.

### Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και τα οφέλη αυτού του φαρμάκου δεν είναι γνωστά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, **ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας** πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Μην χρησιμοποιήσετε το Fasenra εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας πει ο γιατρός σας διαφορετικά. Δεν είναι γνωστό εάν το Fasenra θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Δεν είναι γνωστό αν τα συστατικά του Fasenra μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. **Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.**

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι πιθανό ότι το Fasenra θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

## 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Fasenra

Το Fasenra σας χορηγείται από έναν γιατρό, νοσοκόμο ή επαγγελματία υγείας ως ένεση ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόρια).

**Η συνιστώμενη δόση** είναι μία ένεση των 30 mg. Οι πρώτες 3 ενέσεις χορηγούνται κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από αυτό, θα σας χορηγούνται 30 mg κάθε 8 εβδομάδες.

#### **Εάν παραληφθεί μία δόση Fasenra**

**Επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας ή το νοσοκομείο σας το συντομότερο δυνατό** για να προγραμματίσετε ξανά το ραντεβού σας

#### **Διακοπή της θεραπείας με Fasenra**

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Fasenra εκτός εάν σας συμβουλευσει ο γιατρός σας. Η παράλειψη ή η διακοπή της θεραπείας με το Fasenra μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων και κρίσεων άσθματος.

Εάν τα συμπτώματα του άσθματός σας επιδεινώνονται ενώ κάνετε ενέσεις με το Fasenra, **καλέστε τον γιατρό σας**.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να έχουν αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στους 10 ανθρώπους**) και μπορούν να συμβούν σε ώρες ή ημέρες μετά την ένεση.

Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν:

- πομφούς
- εξάνθημα

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργική αντίδραση.

##### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στους 10 ανθρώπους**)

- κεφαλαλγία
- φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος)
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- αντίδραση της θέσης ένεσης (για παράδειγμα πόνος, ερυθρότητα, κνησμός, οίδημα κοντά στο σημείο όπου χορηγήθηκε η ένεση)

##### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Fasenra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Απορρίψτε εάν παραμείνει εκτός ψυγείου περισσότερο από 24 ώρες.

Μην ανακινείτε ή καταψύχετε.

Το Fasenra είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Fasenra

Η δραστική ουσία είναι η μεπενραλιζουμάμπη. Μία προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml διαλύματος περιέχει 30 mg μεπενραλιζουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, πολυσорβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Fasenra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Fasenra είναι ένα διάλυμα μέσα σε μία διαφανή γυάλινη σύριγγα. Το χρώμα του μπορεί να διαφέρει από άχρωμο έως κίτρινο. Μπορεί να περιέχει σωματίδια.

Το Fasenra διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Σουηδία

### Παρασκευαστής

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

MedImmune UK Ltd  
6 Renaissance Way  
Liverpool, L24 9JW  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->



**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

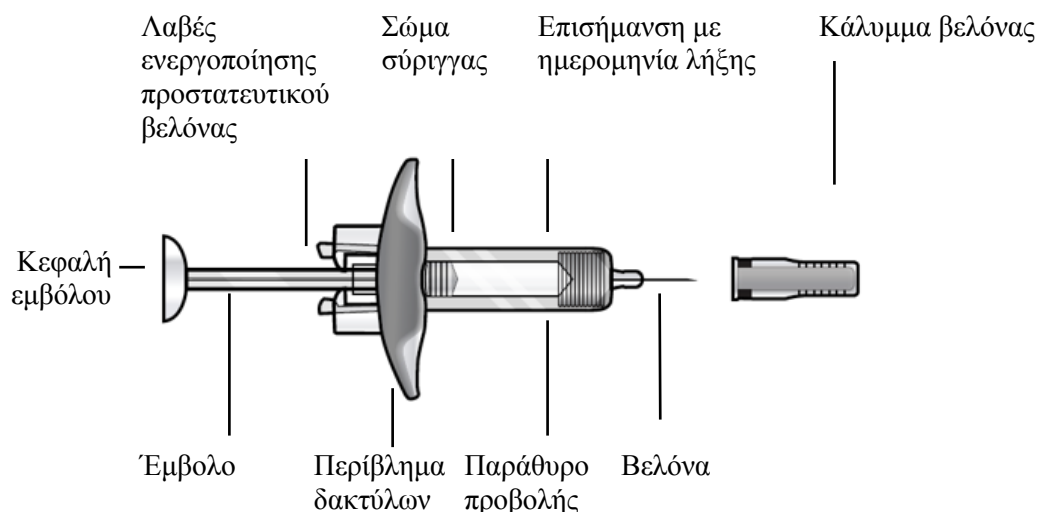
### Οδηγίες για τη χορήγηση

Πριν τη χορήγηση, θερμάνετε το Fasentra αφήνοντας το κουτί σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό συνήθως διαρκεί 30 λεπτά. Χορηγήστε εντός 24 ωρών ή απορρίψτε σε δοχείο αιχμηρών αντικειμένων.

### Οδηγίες για την Προγεμισμένη Σύριγγα με Προστατευτικό Ασφαλείας Βελόνας

Ανατρέξτε στην **Εικόνα 1** παρακάτω για να αναγνωρίσετε τα εξαρτήματα της προγεμισμένης σύριγγας για χρήση στα στάδια της χορήγησης.

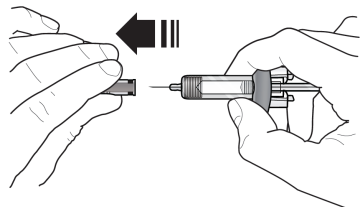
**Εικόνα 1**



**Μην αγγίζετε τις λαβές ενεργοποίησης του προστατευτικού της βελόνας** για να αποφευχθεί η πρόωγη ενεργοποίηση του προστατευτικού ασφαλείας της βελόνας.

1 **Πιάστε το σώμα της σύριγγας**, όχι το έμβολο, για να αφαιρέσετε τη προγεμισμένη σύριγγα από τον δίσκο. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στη σύριγγα. Ελέγξτε οπτικά το Fasentra για σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Fasentra είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο και μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή ή λευκά έως υπόλευκα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το Fasentra εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή ξένο σωματιδιακό υλικό. Η σύριγγα μπορεί να περιέχει μικρή φυσαλίδα αέρα, αυτό είναι φυσιολογικό. **Μην** εξωθείτε τη φυσαλίδα αέρα πριν από τη χορήγηση.

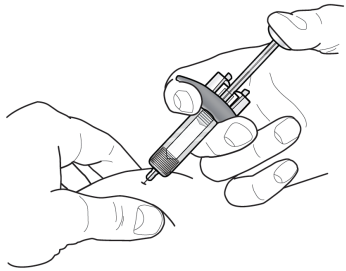
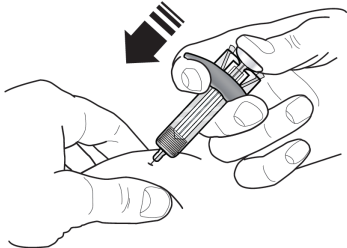
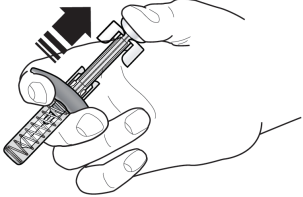
2



Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι για την ένεση. Κρατήστε το σώμα της σύριγγας και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το απευθείας. Μην κρατάτε το έμβολο ή την κεφαλή του εμβόλου ενώ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας γιατί διαφορετικά το έμβολο μπορεί να μετακινηθεί. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα είναι κατεστραμμένη ή μολυσμένη (για παράδειγμα, εάν πέσει χωρίς το κάλυμμα της βελόνας στον χώρο), απορρίψτε τη και χρησιμοποιήστε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.

3

Ανασηκώστε ελαφρά το δέρμα και εισάγετε τη βελόνα στη συνιστώμενη θέση ένεσης (δηλαδή στον άνω βραχίονα, τους μηρούς ή την κοιλιακή χώρα).

	
<p>4</p> 	<p>Ενέστε όλο το διάλυμα πιέζοντας το έμβολο πλήρως έως ότου η κεφαλή του εμβόλου βρεθεί <b>εξ' ολοκλήρου μεταξύ</b> των λαβών ενεργοποίησης του καλύμματος της βελόνας. <b>Αυτό είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του προστατευτικού της βελόνας.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Μετά την ένεση, διατηρήστε την πίεση στην κεφαλή του εμβόλου και απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα. Μην πιέζετε την κεφαλή του εμβόλου, ώστε να καταστεί εφικτό το προστατευτικό της βελόνας να καλύψει τη βελόνα. <b>Μην καλύπτετε ξανά την προγεμισμένη σύριγγα.</b></p>
<p>6 Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μέσα σε δοχείο αιχμηρών αντικειμένων.</p>	