

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie
Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL.

Stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL.

*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection) en seringue préremplie
Solution injectable (injection) en stylo prérempli (Fasenra Pen)

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 5.1).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le benralizumab est indiqué (voir rubrique 4.1).

Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra.

Posologie

Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle de la maladie et du taux des éosinophiles sanguins.

Asthme

La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite.

GEPA

La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients qui développent des manifestations de GEPA avec mise en jeu du pronostic vital doivent être évalués quant à la nécessité de poursuivre le traitement, car Fasenra n'a pas été étudié dans cette population.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme n'ont pas été établies.

Les données actuellement limitées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et les données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité de Fasenra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de GEPA n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection sous-cutanée.

L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie.

Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ».

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Exacerbations d'asthme

Fasenra ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Les patients doivent prendre un avis médical si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement.

Corticostéroïdes

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par Fasenra. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions systémiques aiguës, incluant des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité (par exemple, urticaire, urticaire papuleuse, éruption cutanée) ont été observées à la suite de l'administration de benralizumab (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent apparaître dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (c'est-à-dire après quelques jours).

Un antécédent de réaction anaphylactique non liée à l'administration de benralizumab peut être un facteur de risque de réaction anaphylactique induit par l'administration de Fasenra (voir rubrique 4.3). Dans la pratique clinique, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante après l'administration de Fasenra.

En cas de réaction d'hypersensibilité, Fasenra doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié.

Infections parasitaires (helminthiques)

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections par les helminthes. Les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes ont été exclus des études cliniques. L'impact du traitement par le benralizumab sur la réponse du patient aux infections helminthiques n'est pas connu.

Il convient de traiter les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes avant l'instauration du traitement par le benralizumab. Si le patient contracte l'infection au cours du traitement et s'il ne répond pas au traitement antihelminthique, il est recommandé d'interrompre le traitement par le benralizumab jusqu'à la résolution de l'infection.

GEPA menaçant un organe ou le pronostic vital

Fasenra n'a pas été étudié chez les patients présentant des manifestations actives de GEPA menaçant un organe ou le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles ayant inclus 103 patients âgés de 12 à 21 ans atteints d'asthme sévère, la réponse humorale induite par la vaccination contre le virus de la grippe saisonnière ne semble pas avoir été affectée par le traitement par benralizumab. Il n'est pas attendu d'effet du benralizumab sur la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante (voir rubrique 5.2).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et le taux de liaison aux protéines ne sont pas impliqués dans la clairance du benralizumab. Aucune expression du récepteur α de l'IL-5 n'a été mise en évidence au niveau des hépatocytes. La réduction des éosinophiles n'entraîne pas d'altérations systémiques chroniques des cytokines pro-inflammatoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du benralizumab chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 issues de grossesses).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les anticorps monoclonaux, tels que le benralizumab, passent la barrière placentaire selon une cinétique linéaire au cours de l'évolution de la grossesse. L'exposition potentielle sur le fœtus sera donc probablement plus importante au cours des deux derniers trimestres de la grossesse.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fasenra au cours de la grossesse. Son administration chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion du benralizumab ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ou animal n'a pas été étudié. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser Fasenra en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez les humains. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable du traitement par le benralizumab sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fasenra n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité du benralizumab dans l'asthme et la GEPA sont similaires.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de l'asthme sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de la GEPA sont les céphalées (17%). Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés pour le benralizumab.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques sur l'asthme et la GEPA et par l'expérience acquise depuis la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Tableau des effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Effet indésirable | Fréquence |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Infections et infestations | Pharyngite*a | Fréquent |
| Affections du système immunitaire | Réactions d'hypersensibilité**b | Fréquent |
| | Réaction anaphylactique | Indéterminé |
| Affections du système nerveux | Céphaléesc | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fièvre | Fréquent |
| | Réaction au site d'injection***d | |

a. *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».

b. **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

c. Très fréquent dans l'étude GEPA

d. *** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ».

Description d'un effet indésirable particulier

Réactions au site d'injection

Dans les études contrôlées contre placebo dans l'asthme, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires.

Tolérance à long terme

Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra.

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46

ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte.

Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, des doses jusqu'à 200 mg ont été administrées par voie sous-cutanée à des patients présentant un asthme à éosinophiles sans que soient mises en évidence une toxicité dose-dépendante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en benralizumab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et être placé sous surveillance si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC : R03DX10

Mécanisme d'action

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), afucosylé, anti-éosinophiles. Il se lie spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5 (IL-5Ra). Le récepteur de l'IL-5 est spécifiquement exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles. L'absence de fucose dans le fragment Fc du benralizumab se traduit par une affinité élevée pour les récepteurs FcγRIII présents à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK). Cela provoque l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) accrue, qui réduit l'inflammation éosinophilique.

Effets pharmacodynamiques

Effet sur les éosinophiles sanguins

Chez les patients asthmatiques, le traitement par le benralizumab entraîne une déplétion presque complète des éosinophiles sanguins dans les 24 heures suivant la première dose, se maintenant tout au long du traitement. La déplétion des éosinophiles sanguins s'accompagne d'une réduction des taux sériques de la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) et de la protéine cationique de l'éosinophile (ECP) et d'une réduction des basophiles sanguins.

Chez les patients atteints de GEPA, la déplétion des éosinophiles sanguins était concordante avec l'effet observé dans les essais sur l'asthme. Une déplétion éosinophilique sanguine a été observée dès

la première analyse, après 1 semaine de traitement, et s'est maintenue tout au long des 52 semaines de traitement.

Effet sur les éosinophiles dans les muqueuses des voies aériennes

L'effet du benralizumab sur les éosinophiles dans les muqueuses des voies aériennes chez les patients asthmatiques ayant un taux élevé d'éosinophiles dans les expectorations (au moins 2,5 %) a été évalué dans une étude clinique de phase 1, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur 12 semaines, menée avec le benralizumab 100 ou 200 mg administrés par voie sous-cutanée. Dans cette étude, une réduction médiane par rapport à l'inclusion des éosinophiles de la muqueuse des voies aériennes de 96 % a été observée dans le groupe traité par le benralizumab contre 47 % dans le groupe placebo ($p = 0,039$).

Efficacité clinique

Asthme

L'efficacité du benralizumab a été évaluée dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles, d'une durée allant de 28 à 56 semaines, conduites chez des patients âgés de 12 à 75 ans.

Dans ces études, le benralizumab était administré à une dose de 30 mg une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 4 ou 8 semaines par la suite en traitement additionnel au traitement de fond, et a été évalué comparativement au placebo.

Les deux études ayant évalué l'effet du traitement sur les exacerbations, SIROCCO (étude 1) et CALIMA (étude 2), ont inclus un total de 2 510 patients présentant un asthme non contrôlé sévère, avec 64 % de femmes et un âge moyen de 49 ans. A l'inclusion, les patients avaient un antécédent d'au moins 2 épisodes d'exacerbation de l'asthme (moyenne de 3) au cours des 12 derniers mois nécessitant de recourir à un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques, un score du questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ-6) de 1,5 ou plus lors de la sélection et une fonction pulmonaire altérée (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] théorique moyen pré-bronchodilatateur de 57,5 %) malgré un traitement régulier par corticoïdes inhalés (CI) à fortes doses (étude 1) ou par CI à doses moyennes ou fortes (étude 2) et un β -agoniste de longue durée d'action (LABA). Au moins un traitement de fond additionnel était administré à respectivement 51 % et 41 % de ces patients.

L'étude ayant évalué la réduction des doses de corticoïdes oraux (CO), ZONDA (étude 3), a inclus un total de 220 patients asthmatiques (61 % de femmes, âge moyen 51 ans). Ils étaient traités quotidiennement par des CO (8 à 40 mg par jour ; médiane de 10 mg) en plus de l'utilisation régulière de CI à fortes doses et de LABA avec au moins un traitement de fond additionnel afin de maintenir le contrôle de leur asthme dans 53 % des cas. L'étude a inclus une période préliminaire de 8 semaines au cours de laquelle le CO a été diminué jusqu'à la dose minimale efficace sans perdre le contrôle de l'asthme. Les patients avaient un nombre d'éosinophiles dans le sang ≥ 150 cellules/ μ L et un antécédent d'au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédents.

Si deux schémas posologiques ont été étudiés dans les essais 1, 2 et 3, le schéma posologique recommandé pour le benralizumab est une administration une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite (voir rubrique 4.2) car aucun bénéfice additionnel n'était observé avec une administration plus fréquente. Les résultats résumés ci-dessous sont ceux retenus pour le schéma posologique recommandé.

Études sur les exacerbations

Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives chez les patients avec un nombre d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ L, traités par CI à fortes doses et LABA. Une exacerbation de l'asthme cliniquement significative a été définie comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes

oraux/systémiques pendant au moins 3 jours et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques. Pour les patients recevant une corticothérapie orale d'entretien par corticoïdes oraux, elle a été définie comme une augmentation temporaire des corticoïdes oraux/systémiques stables pendant au moins 3 jours ou l'injection d'une dose unique de corticoïdes retard.

Dans les deux études, les patients recevant le benralizumab ont présenté des réductions significatives des taux annuels d'exacerbations comparativement au placebo chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μL^a . De plus, un bénéfice était observé en termes de variation du VEMS moyen par rapport à l'inclusion dès 4 semaines, et s'est maintenu jusqu'à la fin du traitement (**Tableau 2**).

Des réductions des taux d'exacerbations ont été observées quel que soit le taux initial d'éosinophiles. Toutefois, l'augmentation du taux d'éosinophiles à l'inclusion a été identifiée comme un facteur prédictif potentiel d'amélioration de la réponse au traitement, en particulier pour le VEMS.

Tableau 2. Résultats des taux annuels d'exacerbations et de fonction pulmonaire à la fin du traitement de l'étude 1 et 2 en fonction du taux d'éosinophiles

| | Étude 1 | | Étude 2 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|------------------------|---------|
| | Benralizumab | Placebo | Benralizumab | Placebo |
| Taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/μL^a | n =267 | n =267 | n =239 | n =248 |
| Exacerbations cliniquement significatives | | | | |
| Taux | 0,74 | 1,52 | 0,73 | 1,01 |
| Différence | | -0,78 | | -0,29 |
| Ratio des taux (IC à 95 %) | 0,49 (0,37, 0,64) | | 0,72 (0,54, 0,95) | |
| Valeur de p | <0,001 | | 0,019 | |
| VEMS pré-bronchodilatateur (L) | | | | |
| Valeur moyenne à l'inclusion | 1,660 | 1,654 | 1,758 | 1,815 |
| Amélioration par rapport à l'inclusion | 0,398 | 0,239 | 0,330 | 0,215 |
| Différence (IC à 95 %) | 0,159 (0,068, 0,249) | | 0,116 (0,028, 0,204) | |
| Valeur p | 0,001 | | 0,010 | |
| Taux sanguin d'éosinophiles <300 cellules/μL^b | n =131 | n =140 | n =125 | n =122 |
| Exacerbations cliniquement significatives | | | | |
| Taux | 1,11 | 1,34 | 0,83 | 1,38 |
| Différence | | -0,23 | | -0,55 |
| Ratio de taux (IC à 95 %) | 0,83 (0,59, 1,16) | | 0,60 (0,42, 0,86) | |
| VEMS pré-bronchodilatateur (L) | | | | |
| Variation moyenne | 0,248 | 0,145 | 0,140 | 0,156 |
| Différence (IC à 95 %) | 0,102 (-0,003, 0,208) | | -0,015 (-0,127, 0,096) | |

- a. Population en intention de traiter (patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L).
- b. Puissance insuffisante pour détecter une différence de traitement chez les patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles < 300 cellules/ μ L.

Le regroupement des données issues des études 1 et 2 a montré une réduction numériquement supérieure du taux d'exacerbations et des améliorations supérieures du VEMS lorsque le taux sanguin d'éosinophiles à l'inclusion était augmenté.

Le taux d'exacerbations imposant une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences pour les patients recevant le benralizumab comparativement au placebo dans l'étude 1 était de 0,09 contre 0,25 (ratio de taux 0,37, IC à 95 % : 0,20, 0,67, $p \leq 0,001$) et dans l'étude 2 était de 0,12 contre 0,10 (ratio de taux 1,23, IC à 95 % : 0,64, 2,35, $p = 0,538$). Dans l'étude 2, le nombre d'événements dans le bras de traitement par placebo était trop faible pour permettre des conclusions concernant les exacerbations imposant une hospitalisation ou une consultation aux urgences.

Dans les études 1 et 2, les patients recevant le benralizumab ont présenté des réductions statistiquement significatives des symptômes d'asthme (score d'asthme total) comparativement aux patients recevant le placebo. Une amélioration similaire en faveur du benralizumab a été observée pour l'ACQ-6 et le questionnaire standardisé de qualité de vie dans l'asthme pour les 12 ans et plus (AQLQ(S)+12) (**Tableau 3**).

Tableau 3. Différence entre traitement de variation moyenne du score total de symptômes d'asthme, ACQ-6 et AQLQ(S)+12 à la fin du traitement, par rapport à l'inclusion - Patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L

| | Étude 1 | | Étude 2 | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Benralizumab (n ^a =267) | Placebo (n ^a =267) | Benralizumab (n ^a =239) | Placebo (n ^a =248) |
| Score total des symptômes d'asthme^b | | | | |
| Valeur moyenne à l'inclusion | 2,68 | 2,74 | 2,76 | 2,71 |
| Amélioration par rapport à l'inclusion | -1,30 | -1,04 | -1,40 | -1,16 |
| Différence (IC à 95 %) | -0,25 (-0,45, -0,06) | | -0,23 (-0,43, -0,04) | |
| Valeur p | 0,012 | | 0,019 | |
| ACQ-6 | | | | |
| Valeur moyenne à l'inclusion | 2,81 | 2,90 | 2,80 | 2,75 |
| Amélioration par rapport à l'inclusion | -1,46 | -1,17 | -1,44 | -1,19 |
| Différence (IC à 95 %) | -0,29 (-0,48, -0,10) | | -0,25 (-0,44, -0,07) | |
| AQLQ(S)+12 | | | | |
| Valeur moyenne à l'inclusion | 3,93 | 3,87 | 3,87 | 3,93 |
| Amélioration par rapport à l'inclusion | 1,56 | 1,26 | 1,56 | 1,31 |
| Différence (IC à 95 %) | 0,30 (0,10, 0,50) | | 0,24 (0,04, 0,45) | |

- a. Le nombre de patients (n) varie légèrement en raison du nombre de patients pour qui des données étaient disponibles pour chaque variable. Résultats fournis basés sur les dernières données disponibles pour chaque variable.
- b. Échelle des symptômes d'asthme : score total de 0 (minimum) à 6 (maximum) ; scores de symptômes d'asthme diurnes et nocturnes de 0 (minimum) à 3 (maximum). Les scores diurnes et nocturnes individuels étaient similaires.

Analyses en sous-groupes par antécédents d'exacerbation

Les analyses en sous-groupes des études 1 et 2 ont identifié les antécédents d'exacerbations comme prédicteurs potentiels du bénéfice du traitement. Considérés seuls ou en association avec les taux sanguins d'éosinophiles à l'inclusion, ces facteurs peuvent en outre identifier les patients susceptibles d'obtenir une meilleure réponse au traitement par benralizumab (**Tableau 4**).

Tableau 4. Taux d'exacerbations et fonction pulmonaire (VEMS) à la fin du traitement en fonction du nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente - Patients sous CI à forte dose et éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L

| | Étude 1 | | Étude 2 | |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | Benralizumab (N=267) | Placebo (N=267) | Benralizumab (N=239) | Placebo (N=248) |
| 2 exacerbations à l'inclusion | | | | |
| n | 164 | 149 | 144 | 151 |
| Taux d'exacerbations | 0,57 | 1,04 | 0,63 | 0,62 |
| Différence | -0,47 | | 0,01 | |
| Ratio de taux (IC à 95 %) | 0,55 (0,37, 0,80) | | 1,01 (0,70, 1,46) | |
| Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur | 0,343 | 0,230 | 0,266 | 0,236 |
| Différence (IC à 95 %) | 0,113 (-0,002, 0,228) | | 0,029 (-0,079, 0,137) | |
| 3 exacerbations ou plus à l'inclusion | | | | |
| n | 103 | 118 | 95 | 97 |
| Taux d'exacerbations | 0,95 | 2,23 | 0,82 | 1,65 |
| Différence | -1,28 | | -0,84 | |
| Ratio de taux (IC à 95 %) | 0,43 (0,29, 0,63) | | 0,49 (0,33, 0,74) | |
| Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur | 0,486 | 0,251 | 0,440 | 0,174 |
| Différence (IC à 95 %) | 0,235 (0,088, 0,382) | | 0,265 (0,115, 0,415) | |

Études de réduction de la dose de corticoïdes oraux

ZONDA (Etude 3), une étude contrôlée contre placebo, et PONENTE (Etude 6), une étude en ouvert à un seul bras, ont évalué l'effet du benralizumab sur la réduction de la corticothérapie d'entretien.

Dans l'Etude 3, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose finale de CO au cours des semaines 24 à 28 par rapport à l'inclusion, tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Le **Tableau 5** résume les résultats de l'étude 3.

Tableau 5. Effet du benralizumab sur la réduction de la dose de CO, étude 3

| | Benralizumab (N=73) | Placebo (N=75) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Test de la somme des rangs de Wilcoxon (méthode d'analyse principale) | | |
| % médian de réduction de la dose quotidienne de CO par rapport à l'inclusion (IC à 95 %) | 75 (60, 88) | 25 (0, 33) |
| Test de la somme des rangs de Wilcoxon, valeur de <i>p</i> | < 0,001 | |
| Modèle des risques proportionnels (analyse de sensibilité) | | |
| Pourcentage de réduction de la dose de CO à la semaine 28 par rapport à l'inclusion | | |
| Réduction ≥ 90 % | 27 (37 %) | 9 (12 %) |
| Réduction ≥ 75 % | 37 (51 %) | 15 (20 %) |
| Réduction ≥ 50 % | 48 (66 %) | 28 (37 %) |
| Réduction >0 % | 58 (79 %) | 40 (53 %) |
| Pas de variation ou de diminution de la dose de CO | 15 (21 %) | 35 (47 %) |
| Odds ratio (IC à 95 %) | 4,12 (2,22, 7,63) | |
| Réduction de la dose quotidienne de CO à 0 mg/jour* | 22 (52 %) | 8 (19 %) |
| Odds ratio (IC à 95 %) | 4,19 (1,58, 11,12) | |
| Réduction de la dose quotidienne de CO à ≤5 mg/jour | 43 (59%) | 25 (33%) |
| Odds ratio (IC à 95 %) | 2,74 (1,41, 5,31) | |
| Taux d'exacerbations | 0,54 | 1,83 |
| Rate ratio (IC à 95%) | 0,30 (0,17, 0,53) | |
| Taux d'exacerbations imposant une hospitalisation/consultation aux urgences | 0,02 | 0,32 |
| Ratio de taux (IC à 95 %) | 0,07 (0,01, 0,63) | |

* Seuls les patients ayant une dose de CO optimisée à l'inclusion de 12,5 mg ou moins étaient éligibles pour obtenir une réduction de 100 % de la dose de CO durant l'étude.

La fonction pulmonaire, le score des symptômes d'asthme, ACQ-6 et AQLQ(S)+12 ont également été évalués dans l'étude 3 et ont montré des résultats similaires à ceux des études 1 et 2.

L'étude 6 a inclus 598 patients adultes présentant un asthme sévère corticodépendant avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL à l'inclusion ou ≥ 300 cellules/µL au cours des 12 derniers mois si le taux à l'inclusion était < 150 cellules/µL. Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant arrêté la corticothérapie orale tout en maintenant le contrôle de l'asthme et la proportion de patients dont la dose finale de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg tout en maintenant le contrôle de l'asthme et tenant compte de la fonction surrénalienne. La proportion de patients qui ont arrêté la corticothérapie orale d'entretien était de 62,9 %. La proportion de patients pour qui la dose de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg (tout en maintenant le contrôle de l'asthme et non limité par la fonction surrénalienne) était de 81,9 %. Les effets en termes de réduction de la corticothérapie orale étaient similaires quel que soit le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude (y compris pour les patients avec des éosinophiles sanguins <150 cellules/µL) et ils étaient maintenus sur une période de 24 à 32 semaines. Le taux d'exacerbation annualisé dans l'Etude 6 était comparable à celui rapporté dans les essais précédents.

Etudes d'extension à long terme

L'efficacité et la tolérance à long terme du benralizumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude d'extension de phase 3 de 56 semaines, BORA (étude 4). L'étude a inclus 2 123 patients, 2 037 adultes et 86 adolescents (âgés de 12 ans et plus) préalablement inclus dans les études 1, 2 et 3. L'étude 4 a évalué l'effet à long terme du benralizumab sur le taux annuel d'exacerbations, la fonction pulmonaire, l'ACQ-6, l'AQLQ(S)+12 et le maintien de la réduction de la corticothérapie orale aux deux schémas posologiques étudiés dans les études précédentes.

Au schéma posologique recommandé, la réduction du taux annuel d'exacerbations observée dans les études 1 et 2 précédentes contrôlées versus placebo (chez les patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μ L à l'inclusion et traités par une dose élevée de corticostéroïdes par voie inhalée (CSI)) a été maintenue pendant la deuxième année du traitement (**Tableau 6**). Chez les patients ayant reçu le benralizumab au cours des études précédentes 1 et 2, 73 % n'ont présenté aucune exacerbation dans l'étude 4 d'extension.

Tableau 6. Exacerbations sur une période de traitement prolongée^a

| | Placebo^b (N=338) | Benralizumab (N=318) | | |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------|
| | | Etudes 1 & 2 | Etudes 1 & 2 | Etude 4 |
| Taux d'exacerbations | 1,23 | 0,65 | 0,48 | 0,56 |

- a. Patients entrés dans l'étude 4 à la suite des études précédentes 1 et 2 avec un taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μ L à l'inclusion traités par une dose élevée de CSI.
- b. Les patients sous placebo des études 1 et 2 ont été maintenus sous placebo jusqu'à la fin de l'étude initiale (semaine 48 dans l'étude 1, semaine 56 dans l'étude 2).
- c. Durée totale du traitement : 104 – 112 semaines

De même, il a été observé tout au long de l'étude 4 un maintien de l'effet sur la fonction pulmonaire, l'ACQ-6 et l'AQLQ(S)+12 (**Tableau 7**).

Tableau 7. Changement par rapport aux valeurs initiales de la fonction pulmonaire, l'ACQ-6 et l'AQLQ(S)+12^a

| | Etudes 1 & 2 Inclusion^b | Etudes 1 & 2 Fin du traitement^c | Etude 4 Fin du traitement^d |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| VEMS pré-bronchodilatateur (L) | | | |
| n | 318 | 305 | 290 |
| Valeur moyenne à l'inclusion (DS) | 1,741 (0,621) | -- | -- |
| Différence par rapport à l'inclusion (DS) ^e | -- | 0,343 (0,507) | 0,404 (0,555) |
| ACQ-6 | | | |
| n | 318 | 315 | 296 |
| Valeur moyenne à l'inclusion (DS) | 2,74 (0,90) | -- | -- |
| Différence par rapport à l'inclusion (DS) ^e | -- | -1,44 (1,13) | -1,47 (1,05) |
| AQLQ(S)+12 | | | |
| n | 307 | 306 | 287 |
| Valeur moyenne à l'inclusion (DS) | 3,90 (0,99) | -- | -- |
| Différence par rapport à l'inclusion (DS) ^e | -- | 1,58 (1,23) | 1,61 (1,21) |

n= nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles à un moment donné. DS = déviation standard

a. Taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ L et corticothérapie inhalée à dose élevée : administration du benralizumab au schéma posologique recommandé.

b. L'analyse intégrant les données de référence des études 1 et 2 comprend les adultes et les adolescents.

c. Analyse intégrant les données à la fin du traitement de l'étude 1 (semaine 48) et de l'étude 2 (semaine 56).

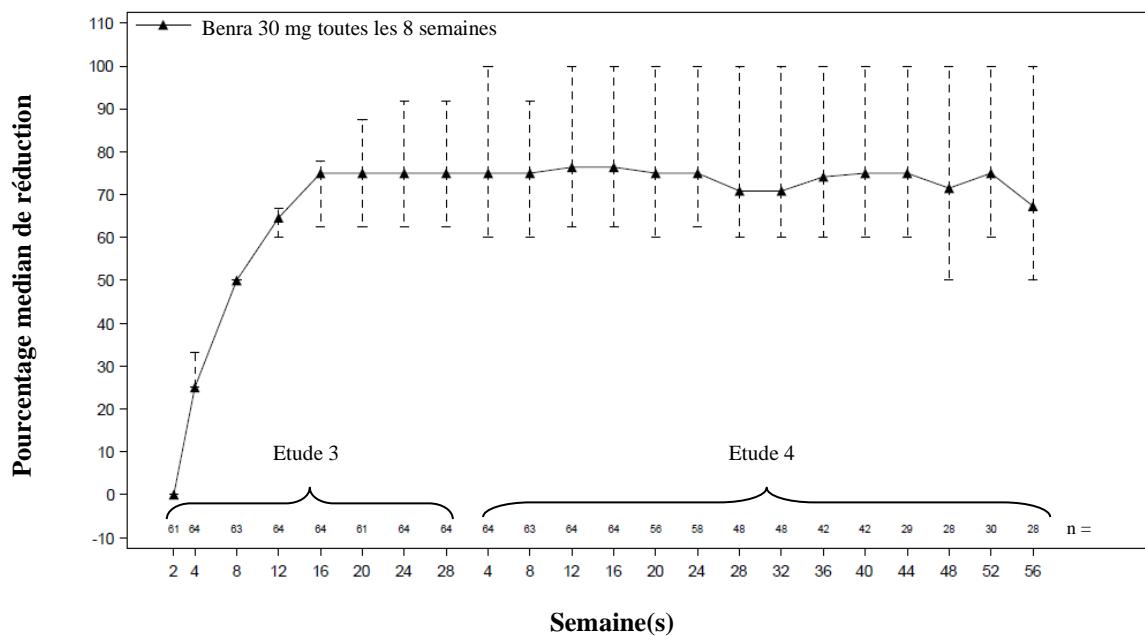
d. La fin du traitement pour l'étude 4 était la semaine 48 (dernier point pour les données chez les adultes et les adolescents).

e. L'inclusion est la période avant le traitement par le benralizumab dans les études 1 et 2.

L'efficacité dans l'étude 4 a également été évaluée chez des patients présentant un taux sanguin d'éosinophiles < 300 cellules/ μ L à l'inclusion dans les études 1 et 2. Elle était du même ordre que celle observée dans les études 1 et 2.

Le maintien de la réduction de la dose quotidienne de la corticothérapie orale (CSO) a également été observé au cours de l'étude d'extension chez les patients préalablement inclus dans l'étude 3 (**Figure 1**).

Figure 1. Pourcentage médian de réduction de la dose quotidienne de la corticothérapie orale au cours du temps (Etudes 3 et 4)^a



- a. Les patients de l'étude 3 initiale ayant poursuivi le traitement par le benralizumab dans l'étude 4. Les patients ont été autorisés à participer à une deuxième étude d'extension après un minimum de 8 semaines dans l'étude 4 sans avoir terminé la période d'extension préalable de 56 semaines.

Dans l'étude 5, une deuxième étude d'extension de tolérance à long terme (voir rubrique 4.8), le taux annualisé d'exacerbations (0,47) chez les patients recevant le schéma posologique approuvé était comparable à celui rapporté dans les précédentes études 1, 2 (0,65) et 4 (0,48).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

L'efficacité du benralizumab a été évaluée dans un essai clinique randomisé de non-infériorité, en double aveugle, contrôlée contre substance active, d'une durée de traitement de 52 semaines, chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de GEPA. Un total de 140 patients a été randomisé pour recevoir soit 30 mg de benralizumab, soit 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients inclus avaient des antécédents de forme récidivante ou réfractaire de la maladie et recevaient une dose stable de corticostéroïdes oraux (CSO ; $\geq 7,5$ à ≤ 50 mg/jour de prednisolone/prednisone), avec ou sans traitement immunosupresseur à une dose stable (à l'exclusion du cyclophosphamide). La médiane de la dose quotidienne de CSO était de 10 mg et 36% des patients recevaient un traitement immunosupresseur. Les doses de CSO ont été réduites selon l'appréciation de l'investigateur. Les patients atteints de GEPA active menaçant un organe ou mettant en jeu le pronostic vital ont été exclus de l'essai.

Rémission

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission, définie par un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 (pas de vascularite active) et une dose de prednisolone/prednisone ≤ 4 mg/jour, aux semaines 36 et 48. Comme le montre le Tableau 8, le benralizumab a démontré sa non-infériorité par rapport au mépolizumab pour le critère d'évaluation principal. Les résultats pour la durée cumulée en rémission et les composantes de la rémission sont également présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Rémission et composantes de la rémission dans la GEPA

| | Rémission (CSO ≤ 4 mg/jour + BVAS=0) | | CSO ≤ 4 mg/jour | | BVAS=0 | |
|--|-------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | Benra ^a N=70 | Mépo ^b N=70 | Benra ^a N=70 | Mépo ^b N=70 | Benra ^a N=70 | Mépo ^b N=70 |
| | | | | | | |

| Patients en rémission aux Semaines 36 et 48 | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|---------|
| Patients, n (%) ^c | 40 (58) | 40 (57) | 42 (61) | 41 (58) | 58 (83) | 59 (84) |
| Différences de taux de rémission (%) ^c (IC à 95 %) (valeur de p) | 1,21 (-14,12 ; 16,53) (0,88) ^d | | 2,64 (-12,67 ; 17,95) (0,74) ^{d e} | | -1,17 (-13,27 ; 10,94) (0,85) ^{d e} | |
| Durée cumulée sur 52 semaines, n (%) | | | | | | |
| 0 semaines ^f | 9 (13) | 15 (21) | 9 (13) | 12 (17) | 0 | 0 |
| > 0 à < 12 semaines | 13 (19) | 10 (14) | 11 (16) | 12 (17) | 0 | 2 (3) |
| De 12 à < 24 semaines | 8 (11) | 8 (11) | 9 (13) | 8 (11) | 2 (3) | 2 (3) |
| De 24 à < 36 semaines | 20 (29) | 19 (27) | 19 (27) | 18 (26) | 6 (9) | 7 (10) |
| ≥ 36 semaines | 20 (29) | 18 (26) | 22 (31) | 20 (29) | 62 (89) | 59 (84) |

N = nombre de patients dans l'analyse.

- a. Benralizumab (Benra) 30 mg administrés toutes les 4 semaines.
- b. Mépolizumab (Mépo) 300 mg administrés toutes les 4 semaines.
- c. Pourcentages ajustés du modèle.
- d. Utilisé pour les tests de supériorité.
- e. Non formellement testé dans une procédure de test de multiplicité prédéfinie.
- f. N'a obtenu aucune rémission à aucun moment.

La proportion de patients en rémission au cours des 24 premières semaines de traitement et qui restaient en rémission jusqu'à la semaine 52 était de 42 % pour le benralizumab et de 37 % pour le mépolizumab (différence de taux de réponse de 5,54 %, IC à 95 % : -9,30 ; 20,37, valeur de p 0,46).

En utilisant une définition alternative de rémission avec un BVAS=0 et une dose de prednisolone/prednisone \leq 7,5 mg/jour, une efficacité identique entre les groupes a été observée pour ces critères d'évaluation.

Les patients ont atteint le critère principal de rémission dans tous les sous-groupes démographiques et ce quelques soient les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Rechute

Le rapport de risque pour le délai avant la première rechute (vascularite, asthme ou naso-sinusienne) était de 0,98 (IC à 95 % : 0,53 ; 1,82, valeur de p nominale 0,95). Une rechute a été observée chez 30 % des patients sous benralizumab et 30 % des patients sous mépolizumab. Le taux de rechutes annualisé était de 0,50 pour les patients recevant du benralizumab *versus* 0,49 pour les patients recevant du mépolizumab (ratio de taux 1,03 ; IC à 95 % : 0,56 ; 1,90, valeur de p nominale 0,93). Les types de rechute étaient similaires pour les patients recevant du benralizumab ou du mépolizumab.

Corticostéroïdes oraux

La dose quotidienne moyenne de CSO au cours des semaines 48 à 52 est présentée dans le tableau 9. Une réduction de 100 % de la dose de CSO a été observée chez 41 % des patients recevant du benralizumab par rapport à 26 % de ceux recevant du mépolizumab (différence de 15,69 %, IC à 95 % : 0,67, 30,71, valeur de p nominale 0,04).

Tableau 9. Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes oraux au cours des semaines 48 à 52 dans la GEPA

| | Nombre (%) de patients | |
|---------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| | Benralizumab^a (N=70) | Mépolizumab^b (N=70) |
| 0 mg | 29 (41) | 19 (27) |
| >0 to \leq 4,0 mg | 19 (27) | 30 (43) |

| | | |
|-----------------------|---------|---------|
| >4,0 to \leq 7,5 mg | 15 (21) | 13 (19) |
| >7,5 mg | 7 (10) | 8 (11) |

N = nombre de patients dans l'analyse.

a. Benralizumab 30 mg administrés toutes les 4 semaines.

b. Mépolizumab 300 mg administrés toutes les 4 semaines.

Questionnaire de contrôle de l'asthme-6 (ACQ-6)

La variation moyenne du ACQ-6 par rapport à la valeur initiale était de -0,57 pour le benralizumab contre -0,61 pour le mépolizumab (différence 0,05, IC à 95 % : -0,18, 0,27, valeur de p nominale 0,67).

Immunogénicité

Au total, une réponse d'anticorps anti-médicament (ADA) apparue sous traitement s'est développée chez 107 des 809 (13 %) patients asthmatiques traités par le benralizumab selon le schéma posologique recommandé, dans les essais cliniques de phase 3 contrôlés contre placebo ayant évalué l'efficacité sur la réduction des exacerbations, avec des durées de traitement de 48 à 56 semaines. La plupart des anticorps étaient neutralisants et persistants. Les anticorps anti-benralizumab ont été associés à une augmentation de la clairance du benralizumab et une augmentation des taux d'éosinophiles sanguins chez les patients ayant des titres élevés d'ADA comparativement aux patients négatifs pour les anticorps. Dans de rares cas, les taux d'éosinophiles sanguins sont revenus aux valeurs avant traitement. Selon les données de suivi actuellement disponibles, il n'existe pas d'argument pour l'existence d'une association entre les taux d'ADA et l'efficacité ou la tolérance.

Après une deuxième année de traitement de ces patients asthmatiques dans le cadre des études cliniques de phase 3 contrôlées contre placebo, 18 autres patients sur 510 (4 %) présentaient de nouveaux anticorps apparus au cours du traitement. Dans l'ensemble, les taux sont restés stables ou ont diminué au cours de la deuxième année de traitement chez les patients dont les ADA étaient positifs dans les études précédentes. Il n'existe pas d'argument pour l'existence d'une relation entre les taux d'ADA et l'efficacité ou la tolérance.

Chez les patients atteints de GEPA, une réponse ADA apparue au cours du traitement s'est développée chez 6 des 67 patients (9 %) traités par benralizumab au cours de la période de traitement de 52 semaines contrôlée par traitement actif de phase 3. Une activité d'anticorps neutralisants a été détectée chez l'un des patients positifs à l'ADA.

Population pédiatrique

Asthme

Cent-huit adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans les études de phase III (étude 1 : n=53, étude 2 : n=55). Parmi les 108 patients, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines et 22 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines. Dans ces études, le taux d'exacerbations de l'asthme chez les adolescents traités par le benralizumab administré selon le schéma posologique recommandé était de 0,70 (n = 40, IC à 95 % : 0,42, 1,18) contre 0,41 pour le placebo (n = 46, IC à 95 % : 0,23, 0,73) [ratio de taux 1,70, IC à 95 % : 0,78, 3,69].

Les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) issus des études 1 et 2 ont poursuivi le traitement par le benralizumab dans l'étude 4 jusqu'à 108 semaines. L'efficacité et la tolérance étaient similaires à celles des études précédentes.

Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients âgés de 6 à 11 ans (n = 28) présentant un asthme sévère

non contrôlé, l'amplitude de la diminution des éosinophiles sanguins était similaire à celle des adultes et des adolescents.

Aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité sur l'asthme dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le benralizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le benralizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la GEPA (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du benralizumab ci-dessous sont basées sur les analyses pharmacocinétiques de population issues des essais sur l'asthme. La pharmacocinétique du benralizumab administré par voie sous-cutanée à des patients asthmatiques a été proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 2 mg et 200 mg.

Absorption

Après administration sous-cutanée à des patients asthmatiques, la demi-vie d'absorption était de 3,5 jours. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue a été estimée à environ 59 % et il n'a pas été noté de différence cliniquement pertinente de biodisponibilité relative avec l'administration dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, le volume de distribution central et périphérique du benralizumab est estimé à respectivement 3,1 L et 2,5 L chez un individu de 70 kg.

Biotransformation

Le benralizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans l'organisme et non limitées au tissu hépatique.

Élimination

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, le benralizumab a montré une pharmacocinétique linéaire et il ne semble pas y avoir de voie de clairance médiée par un récepteur cible. La clairance (Cl) systémique estimée du benralizumab a été de 0,29 L/j. Chez les patients atteints de GEPA, le modèle a estimé que la clairance systémique était de 0,22 L/j. Après l'administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination était d'environ 15,5 jours.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différence de clairance du benralizumab entre les patients âgés par rapport à la population générale. Toutefois, aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Population pédiatrique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population et les données des études cliniques, la pharmacocinétique du benralizumab chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme était cohérente avec celle des adultes après prise en compte du poids corporel le cas échéant (voir rubrique 4.2).

Sexe, origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué l'absence d'effet significatif du sexe et de l'origine ethnique sur la clairance du benralizumab.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur le benralizumab n'a été conduite. Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du benralizumab était comparable chez les sujets ayant des valeurs de clairance de la créatinine comprises entre 30 et 80 mL/min et les patients ayant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les sujets dont les valeurs de clairance de la créatinine sont inférieures à 30 mL/min sont limitées. Toutefois, le benralizumab ne subit pas de clairance rénale.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été conduit d'étude clinique spécifique chez l'insuffisant hépatique. Les anticorps monoclonaux IgG sont en majorité éliminés par voie hépatique. Une modification de la fonction hépatique ne devrait donc pas influencer la clairance du benralizumab. Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, les biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) à l'inclusion n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la clairance du benralizumab.

Interaction

Au vu des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, les médicaments couramment administrés de façon concomitante (montelukast, paracétamol, inhibiteurs de la pompe à protons, macrolides et théophylline/aminophylline) n'ont eu aucun effet sur la clairance du benralizumab chez les patients asthmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le benralizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie en administration répétée chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intraveineuse et sous-cutanée de benralizumab à des singes Cynomolgus a été associée à une réduction des nombres d'éosinophiles dans le sang périphérique et la moelle osseuse, sans effet toxique.

Grossesse

Dans une étude de développement pré et postnatal chez le singe Cynomolgus, le benralizumab n'a eu aucun effet sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal ou le développement postnatal.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez les animaux. Aucune altération liée au benralizumab n'a été observée en ce qui concerne les paramètres de la reproduction du singe Cynomolgus mâle et femelle. L'examen de paramètres de substitution pour la fertilité (notamment le poids des organes et l'histopathologie des tissus reproducteurs) chez les animaux traités par le benralizumab n'a suggéré aucune altération de la fertilité. Cependant, dans les progénitures des singes ayant reçu une dose pendant la grossesse, il y avait une réduction des éosinophiles plasmatiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Fasenra peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours.

Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas exposer à la chaleur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

Un mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique en verre de type I avec une aiguille sertie en acier inoxydable de calibre 29 gauge (12,7 mm), un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston recouvert d'un film de FluoroTec dans un dispositif de sécurité passif.

Boîte contenant 1 seringue préremplie.

Style prérempli

Un mL de solution dans un stylo prérempli stérile, à usage unique en verre de type I avec une aiguille sertie en acier inoxydable de calibre 29 gauge (12,7 mm), un protège-aiguille rigide et un bouchon recouvert d'un film de FluoroTec dans un stylo prérempli.

Boîte contenant 1 stylo prérempli.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, laissez la seringue préremplie ou le stylo prérempli atteindre la température ambiante de 20 °C à 25 °C en laissant la boîte en dehors du réfrigérateur pendant environ 30 minutes.

Inspecter visuellement Fasenra à la recherche de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Fasenra est une solution claire à opalescente, incolore à jaune, et peut contenir quelques particules translucides ou blanches à presque blanches.

Ne pas utiliser Fasenra si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient de grosses particules ou des particules étrangères.

Des informations et instructions supplémentaires pour la préparation et l'administration de Fasenra à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont données dans la notice et dans la rubrique « Instructions pour l'administration ».

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie
EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08 Janvier 2018
Date du dernier renouvellement : 15 Septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
United States

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B.CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR - SERINGUE PRÉREmplie****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie
benralizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée.

Lire les instructions pour l'administration et la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPtion**

EXP

Date d'élimination :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler, agiter ou exposer à la chaleur.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1252/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

SERINGUE PRÉREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie
benralizumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Utilisation sous-cutanée

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler, agiter ou exposer à la chaleur.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Fasenra 30 mg
solution injectable
benralizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON EXTERIEUR – STYLO PREREMPLI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli
benralizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Solution injectable**

1 stylo prérempli

Chaque boîte contient 1 Fasenra Pen

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Injection sous-cutanée.

Lire les instructions pour l'administration et la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Date d'élimination :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler, agiter ou exposer à la chaleur.

Conserver le stylo prérempli dans le carton extérieur afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1252/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Fasenra 30 mg
Solution injectable
benralizumab
Utilisation sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie benralizumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fasenra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fasenra
3. Comment utiliser Fasenra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Fasenra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fasenra et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Fasenra

Fasenra contient la substance active benralizumab, qui est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent certaines substances cibles spécifiques présentes dans le corps et qui se fixent à elles. La cible du benralizumab est une protéine appelée récepteur de l'interleukine 5, qui est retrouvée en particulier sur un type de globule blanc appelé éosinophile.

Dans quel cas Fasenra est-il utilisé

Asthme

Fasenra est utilisé chez les patients adultes pour traiter l'**asthme sévère à éosinophiles**. L'asthme à éosinophiles est un type d'asthme où les patients ont un nombre trop élevé d'**éosinophiles** (un type de globules blancs) dans le sang ou les poumons.

Fasenra est utilisé conjointement avec d'autres médicaments pour traiter l'asthme (fortes doses de « corticoïdes inhalés » plus d'autres médicaments contre l'asthme) lorsque la maladie est mal contrôlée par ces autres médicaments administrés seuls.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

Fasenra est utilisé pour traiter la GEPA chez les patients adultes. La GEPA est une maladie où les patients ont trop d'éosinophiles dans le sang et les tissus et ont également une forme de vascularite. Cela signifie qu'il y a une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette maladie affecte le plus souvent les poumons et les sinus, mais aussi d'autres organes tels que la peau, le cœur et les reins.

Mode de fonctionnement

Les éosinophiles sont des globules blancs impliqués dans l'inflammation dans l'asthme et la GEPA. En se fixant aux éosinophiles, Fasenra aide à réduire leur nombre et l'inflammation.

Quels sont les bénéfices de l'utilisation de Fasenra

Asthme

Fasenra peut réduire le nombre de vos crises d'asthme, vous aider à mieux respirer et diminuer vos symptômes d'asthme. Si vous prenez des médicaments appelés « corticoïdes oraux », Fasenra peut

également permettre de réduire la dose quotidienne ou d'arrêter les corticoïdes oraux dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme.

GEPA

Fasenra peut réduire les symptômes et prévenir les poussées de GEPA. Ce médicament peut également vous permettre de réduire la dose quotidienne de corticoïdes oraux dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fasenra

N'utilisez jamais Fasenra :

- Si vous êtes **allergique** au benralizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). **Demandez conseil à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien** si vous pensez que cela s'applique à vous.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Fasenra :

- si vous présentez une **infection parasitaire** ou si vous vivez dans une région où les infections parasitaires sont fréquentes ou que vous voyagez dans une telle région. Ce médicament est susceptible de réduire votre capacité à combattre certains types d'infections parasitaires.
- si vous avez déjà présenté une **réaction allergique à une injection ou à un médicament par le passé** (voir rubrique 4 pour connaître les symptômes d'une réaction allergique).

Adressez-vous également à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère quand on vous donnera Fasenra :

- Si votre **asthme reste non contrôlé ou s'aggrave** durant le traitement par ce médicament.
- Si vous présentez de quelques symptômes d'une **réaction allergique** (voir rubrique 4). Des réactions allergiques sont survenues chez des patients recevant ce médicament.

Fasenra n'est **pas un traitement de secours**. Ne l'utilisez pas pour traiter une crise d'asthme soudaine.

Soyez vigilant aux signes de réactions allergiques graves

Fasenra peut potentiellement causer des réactions allergiques graves. Vous devez surveiller si des signes de ces réactions surviennent (comme l'urticaire, les éruptions cutanées, les problèmes respiratoires, les évanouissements, les vertiges, la sensation d'étourdissements et/ou le gonflement du visage, de la langue ou de la bouche) lorsque vous prenez Fasenra.

Il est important que votre médecin vous explique comment reconnaître les symptômes précoce des réactions allergiques graves et comment gérer ces réactions si elles surviennent.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, enregistrez le nom et le numéro de lot, figurant sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de la seringue préremplie, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage de Fasenra et fournissez ces informations lorsque vous signalez tout effet indésirable.

Autres médicaments pour le traitement de l'asthme ou de la GEPA

N'arrêtez pas brutalement de prendre ou ne modifiez pas la dose de vos autres médicaments destinés à prévenir l'affection une fois que vous avez démarré Fasenra.

Si votre réponse au traitement le permet, votre médecin peut essayer de réduire la dose de certains de ces médicaments, en particulier ceux appelés « corticoïdes ». Cela doit être fait progressivement et sous la surveillance de votre médecin.

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou que vous pourriez prendre tout autre médicament avant d'utiliser Fasenra.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 18 ans car la sécurité et les bénéfices de ce médicament ne sont pas connus dans cette population.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas Fasenra si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous dit de l'utiliser. On ne sait pas si Fasenra pourrait être nocif pour votre bébé.

On ne sait pas si les principes actifs de Fasenra peuvent passer dans le lait maternel. **Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est improbable que Fasenra ait un impact sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Fasenra contient du polysorbate 20

Ce médicament contient 0,06 mg de polysorbate 20 (d'origine végétale) dans chaque seringue préremplie de 30 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Fasenra

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, vérifiez avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Asthme

La dose recommandée par injection est de 30 mg. Les 3 premières injections sont administrées toutes les 4 semaines puis toutes les 8 semaines.

GEPA

La dose recommandée est une injection de 30 mg toutes les 4 semaines.

Fasenra est administré par une injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Vous et votre médecin ou infirmier/ère déciderez si vous pouvez vous injecter Fasenra vous-même.

Vous ne devez pas vous injecter Fasenra vous-même si vous n'avez jamais reçu Fasenra précédemment et/ou si vous avez déjà eu une réaction allergique avec Fasenra.

Vous ou votre soignant devez recevoir toutes les explications sur la bonne façon d'injecter Fasenra. Lisez attentivement les « Instructions pour l'administration » de la seringue préremplie avant d'utiliser Fasenra.

Si vous oubliez d'utiliser Fasenra

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Fasenra, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère dès que possible.

Si vous arrêtez d'utiliser Fasenra

N'arrêtez pas le traitement par Fasenra sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Fasenra pourrait se traduire par la réapparition de vos symptômes et crises d'asthme.

En cas d'aggravation de vos symptômes d'asthme au cours du traitement par Fasenra, **contactez votre médecin.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves

Consultez immédiatement un médecin si vous pensez avoir une réaction allergique. De telles réactions peuvent survenir dans les heures ou les jours suivant l'injection.

Indéterminés (fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réaction anaphylactique

Les symptômes incluent habituellement :

- gonflement du visage, de la langue ou de la bouche
- difficultés respiratoires
- évanouissements, sensation vertigineuse, sensation d'étourdissement (en raison d'une chute de la tension artérielle)

Fréquents (pouvant toucher **jusqu'à 1 personne sur 10**) :

- réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée)

Autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant toucher **jusqu'à 1 personne sur 10**)

- maux de tête
- pharyngite (maux de gorge)
- fièvre (température élevée)
- réaction au site d'injection (par exemple, douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement à proximité de l'endroit où l'injection a été réalisée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fasenra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Fasenra est à usage unique.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

La seringue peut être conservée à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté et la date d'élimination doit être inscrite sur le carton.

Ne pas agiter, congeler ou exposer à la chaleur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Fasenra

- La substance active est le benralizumab. Une seringue préremplie d'1 mL de solution contient 30 mg de benralizumab.
- Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 (E 432) et l'eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Fasenra et contenu de l'emballage extérieur

Fasenra est une solution contenue dans une seringue en verre transparent. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune. Il peut contenir des particules.

Fasenra se présente dans 1 boîte contenant 1 seringue préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Royaume-Uni

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Instructions pour l'administration

Fasenra 30 mg

Solution injectable en seringue préremplie
benralizumab

Pour injection sous-cutanée

Seringue préremplie à usage unique

Avant d'utiliser votre seringue préremplie de Fasenra, votre médecin doit vous montrer à vous ou votre soignant comment l'utiliser correctement.

Lisez les “Instructions pour l’administration” avant de commencer à utiliser votre seringue préremplie de Fasenra et à chaque fois que vous recevrez une nouvelle dose. De nouvelles informations peuvent y figurer. Ces informations ne remplacent néanmoins pas une discussion avec votre médecin sur votre état de santé ou de votre traitement.

Si vous ou votre soignant avez des questions, discutez-en avec votre médecin.

Information importante

Conserver Fasenra au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son carton jusqu'à ce que vous soyiez prêt à l'utiliser. Fasenra peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

NE PAS utiliser votre seringue préremplie de Fasenra si :

- elle a été congelée,
- elle est tombée ou a été endommagée,
- le sceau de sécurité sur le carton a été brisé,
- la date de péremption (EXP) est dépassée.

NE PAS :

- agiter votre seringue préremplie,
- partager ou réutiliser votre seringue préremplie.

Si l'une de ces situations se produit, jetez la seringue dans un récipient résistant à la perforation et utilisez une nouvelle seringue préremplie.

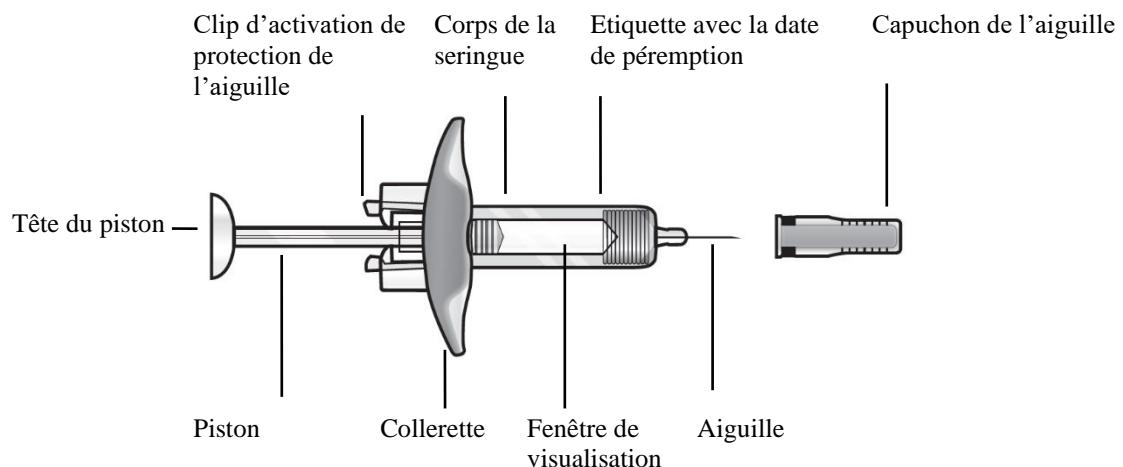
Chaque seringue préremplie de Fasenra contient 1 dose de Fasenra à usage unique.

Conservez Fasenra et les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre seringue préremplie de Fasenra

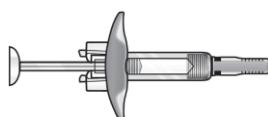
Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille avant d'avoir atteint l'étape 6 de ces instructions et d'être prêt à injecter Fasenra.

Ne pas toucher les clips d'activation de protection de l'aiguille afin d'éviter l'activation prématurée du système de protection de l'aiguille.



Etape 1 – Rassembler les éléments

- 1 seringue préremplie de Fasenra sortant du réfrigérateur
 - 1 compresse d'alcool
 - 1 boule de coton ou compresse
 - 1 récipient résistant à la perforation.
- (Voir étape 9 – Eliminer la seringue préremplie usagée)



Seringue préremplie



Compresse d'alcool



Boule de coton ou compresse



Récipient résistant à la perforation

Etape 2 – Préparer l'administration de la seringue préremplie

Vérifiez la date de péremption (EXP). Ne pas utiliser si la date de péremption est passée.

Avant l'administration, laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante de 20 °C à 25 °C en laissant la boîte en dehors du réfrigérateur pendant environ 30 minutes.

Ne pas réchauffer la seringue préremplie d'une autre façon. Par exemple, ne pas réchauffer dans un micro-ondes ou avec de l'eau chaude, ou le poser près d'autres sources de chaleur.

Utiliser Fasenra dans les 14 jours qui suivent sa sortie du réfrigérateur.

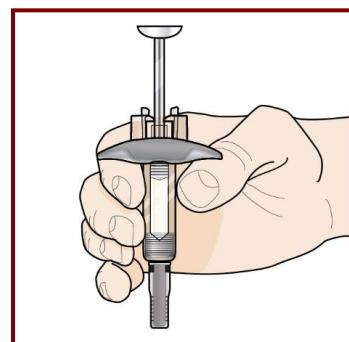


Etape 3 – Inspecter le liquide

Saisissez le corps de la seringue (pas le piston) pour retirer la seringue préremplie.

Inspectez le liquide à travers la fenêtre de visualisation. Le liquide doit être clair et incolore à jaune. Il peut contenir de petites particules blanches.

Ne pas injecter Fasenra si le liquide est trouble, présente un changement de coloration ou s'il contient de grosses particules. Vous pouvez voir une petite bulle d'air dans le liquide. Cela est normal. Vous n'avez rien besoin de faire.



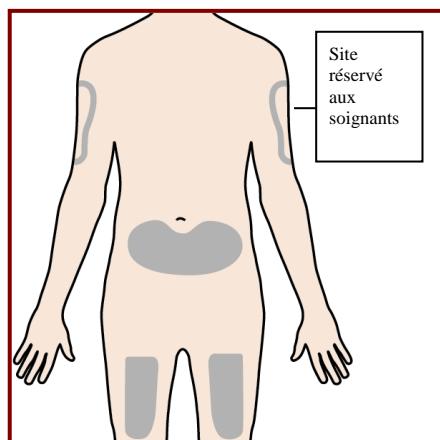
Etape 4 – Choisir le site d'injection

Le site d'injection recommandé est l'avant de la cuisse.

Vous pouvez également utiliser la partie inférieure de votre abdomen.

Ne pas injecter :

- dans la zone de 5 cm autour de votre nombril,
- dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie,
- au niveau des cicatrices ou de la peau endommagée,
- à travers les vêtements.



Un soignant peut réaliser votre injection dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. **Ne pas** essayer de vous injecter vous-même dans le bras.

Pour chaque injection, choisissez un site différent à au moins 3 cm de l'endroit où vous vous êtes injecté la dernière fois.

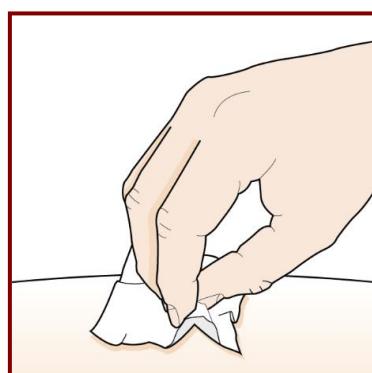
Etape 5 – Nettoyer le site d'injection

Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon.

Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool d'un mouvement circulaire. Laissez sécher à l'air.

Ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection.

Ne pas ventiler ou souffler sur la zone nettoyée.



Etape 6 – Retirer le capuchon de l'aiguille

Tenez le corps de la seringue avec une main et tirez avec précaution de manière bien droite le capuchon de l'aiguille avec votre autre main.

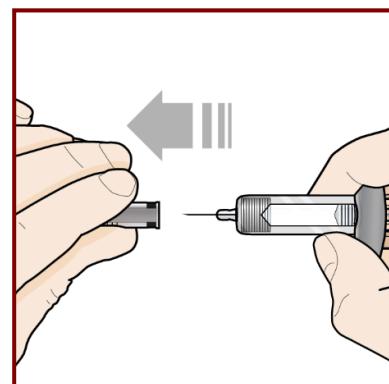
Ne pas tenir le piston ou la tête du piston lors du retrait du capuchon de l'aiguille.

Mettez le couvercle de l'aiguille de côté pour le jeter plus tard.

Vous pouvez voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.

N'utilisez pas la seringue si elle est tombée sans le capuchon de l'aiguille ou si l'aiguille est endommagée ou sale.

Ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez toucher aucune surface. Passez tout de suite à l'étape suivante.



Etape 7 - Injecter Fasenra

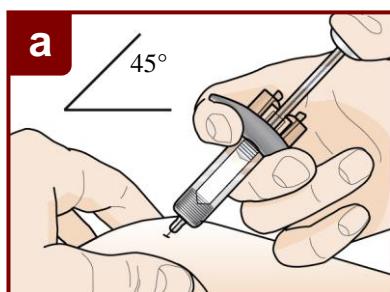
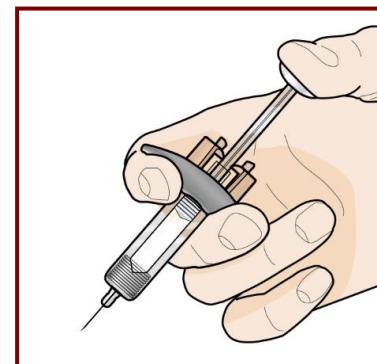
Tenez la seringue préremplie dans une main comme indiqué sur le dessin.

Utilisez votre autre main pour pincer doucement et tenir la zone de la peau où vous voulez injecter. Ceci crée une surface plus ferme.

N'appuyez pas sur le piston tant que l'aiguille n'est pas complètement insérée dans la peau.

Ne tirez jamais en arrière sur le piston.

Injectez Fasenra en suivant les étapes des figures **a**, **b** et **c**.



Réalisez un mouvement rapide comme avec une fléchette pour insérer l'aiguille dans la peau pincée.

Insérez l'aiguille avec un angle de 45 degrés.



Utilisez votre pouce pour pousser sur la tête du piston. Continuez à pousser jusqu'à ce qu'il descende le plus loin possible. Ceci afin de vous assurer que vous vous injectez tout le médicament.



Gardez votre pouce appuyé sur la tête du piston pendant que vous retirez l'aiguille de la peau. Remontez lentement le piston jusqu'à ce que le système de protection de l'aiguille recouvre l'aiguille.

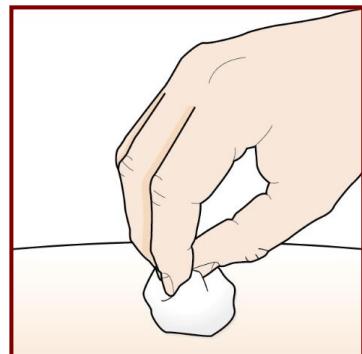
Etape 8 – Vérifier le site d'injection

Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide à l'endroit où vous avez injecté le produit. Cela est normal.

Maintenez doucement la pression sur votre peau à l'aide d'un coton ou d'une compresse jusqu'à ce que le saignement cesse.

Ne frottez pas le site d'injection.

Au besoin, recouvrez le site d'injection d'un petit pansement.



Etape 9 – Eliminer la seringue préremplie usagée

- Chaque seringue préremplie contient une seule dose de Fasenra et **ne peut être réutilisée**.
- Mettez votre seringue préremplie usagée dans un **récipient résistant à la perforation** immédiatement après usage.

Ne jetez pas la seringue préremplie avec vos ordures ménagères.

Ne refermez pas la seringue préremplie.

Vous pouvez jeter le bouchon et les autres fournitures usagées avec vos ordures ménagères.



Instructions d'élimination du récipient

Jetez le récipient plein selon les instructions de votre médecin ou votre pharmacien.

Ne recyclez pas votre récipient résistant à la perforation usagé.

Notice : Information du patient

Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli benralizumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fasenra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fasenra
3. Comment utiliser Fasenra Pen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Fasenra Pen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fasenra et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Fasenra

Fasenra contient la substance active benralizumab, qui est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent certaines substances cibles spécifiques présentes dans le corps et qui se fixent à elles. La cible du benralizumab est une protéine appelée récepteur de l'interleukine 5, qui est retrouvée en particulier sur un type de globule blanc appelé éosinophile.

Dans quel cas Fasenra est-il utilisé

Asthme

Fasenra est utilisé chez les patients adultes pour traiter l'**asthme sévère à éosinophiles**. L'asthme à éosinophiles est un type d'asthme où les patients ont un nombre trop élevé d'éosinophiles (un type de globules blancs) dans le sang ou les poumons.

Fasenra est utilisé conjointement avec d'autres médicaments pour traiter l'asthme (fortes doses de « corticoïdes inhalés » plus d'autres médicaments contre l'asthme) lorsque la maladie est mal contrôlée par ces autres médicaments administrés seuls.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

Fasenra est utilisé pour traiter la GEPA chez les patients adultes. La GEPA est une maladie où les patients ont trop d'éosinophiles dans le sang et les tissus et ont également une forme de vascularite. Cela signifie qu'il y a une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette maladie affecte le plus souvent les poumons et les sinus, mais aussi d'autres organes tels que la peau, le cœur et les reins.

Mode de fonctionnement

Les éosinophiles sont des globules blancs impliqués dans l'inflammation dans l'asthme et la GEPA. En se fixant aux éosinophiles, Fasenra aide à réduire leur nombre et l'inflammation.

Quels sont les bénéfices de l'utilisation de Fasenra

Asthme

Fasenra peut réduire le nombre de vos crises d'asthme, vous aider à mieux respirer et diminuer vos symptômes d'asthme. Si vous prenez des médicaments appelés « corticoïdes oraux », Fasenra peut

également permettre de réduire la dose quotidienne ou d'arrêter les corticoïdes oraux dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme.

GEPA

Fasenra peut réduire les symptômes et prévenir les poussées de GEPA. Ce médicament peut également vous permettre de réduire la dose quotidienne de corticoïdes oraux dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fasenra

N'utilisez jamais Fasenra :

- Si vous êtes **allergique** au benralizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). **Demandez conseil à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien** si vous pensez que cela s'applique à vous.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Fasenra :

- si vous présentez une **infection parasitaire** ou si vous vivez dans une région où les infections parasitaires sont fréquentes ou que vous voyagez dans une telle région. Ce médicament est susceptible de réduire votre capacité à combattre certains types d'infections parasitaires.
- si vous avez déjà présenté une **réaction allergique à une injection ou à un médicament par le passé** (voir rubrique 4 pour connaître les symptômes d'une réaction allergique).

Adressez-vous également à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère quand vous recevrez Fasenra :

- Si votre **asthme reste non contrôlé ou s'aggrave** durant le traitement par ce médicament.
- Si vous présentez de quelques symptômes d'une **réaction allergique** (voir rubrique 4). Des réactions allergiques sont survenues chez des patients recevant ce médicament.

Fasenra n'est **pas un traitement de secours**. Ne l'utilisez pas pour traiter une crise d'asthme soudaine.

Soyez vigilant aux signes de réactions allergiques graves

Fasenra peut potentiellement causer des réactions allergiques graves. Vous devez surveiller si des signes de ces réactions surviennent (comme l'urticaire, les éruptions cutanées, les problèmes respiratoires, les évanouissements, les vertiges, la sensation d'étourdissements et/ou le gonflement du visage, de la langue ou de la bouche) lorsque vous prenez Fasenra.

Il est important que votre médecin vous explique comment reconnaître les symptômes précoce des réactions allergiques graves et comment gérer ces réactions si elles surviennent.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, enregistrez le nom et le numéro de lot, figurant sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de la seringue préremplie, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage de Fasenra et fournissez ces informations lorsque vous signalez tout effet indésirable.

Autres médicaments pour le traitement de l'asthme ou de la GEPA

N'arrêtez pas brutalement de prendre ou ne modifiez pas la dose de vos autres médicaments destinés à prévenir l'affection une fois que vous avez démarré Fasenra.

Si votre réponse au traitement le permet, votre médecin peut essayer de réduire la dose de certains de ces médicaments, en particulier ceux appelés « corticoïdes ». Cela doit être fait progressivement sous la surveillance de votre médecin.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament avant d'utiliser Fasenra.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 18 ans car la sécurité et les bénéfices de ce médicament ne sont pas connus dans cette population.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas Fasenra si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous dit de l'utiliser. On ne sait pas si Fasenra pourrait être nocif pour votre bébé.

On ne sait pas si les principes actifs de Fasenra peuvent passer dans le lait maternel. **Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est improbable que Fasenra ait un impact sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Fasenra contient du polysorbate 20

Ce médicament contient 0,06 mg de polysorbate 20 (d'origine végétale) dans chaque stylo prérempli de 30 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Fasenra Pen

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Asthme

La dose recommandée par injection est de 30 mg. Les 3 premières injections sont administrées toutes les 4 semaines puis toutes les 8 semaines.

GEPA

La dose recommandée est une injection de 30 mg toutes les 4 semaines.

Fasenra est administré par une injection juste sous la peau (voie sous-cutanée). Vous et votre médecin ou infirmier/ère décidez si vous pouvez vous injecter Fasenra vous-même.

Vous ne devez pas vous injecter Fasenra vous-même si vous n'avez jamais reçu Fasenra précédemment et/ou si vous avez déjà eu une réaction allergique avec Fasenra.

Vous ou votre soignant devez recevoir toutes les explications sur la bonne façon d'injecter Fasenra. Lisez attentivement les « Instructions pour l'administration » du Fasenra Pen avant d'utiliser Fasenra.

Si vous oubliez d'utiliser Fasenra

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Fasenra, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère dès que possible.

Si vous arrêtez d'utiliser Fasenra

N'arrêtez pas le traitement par Fasenra sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Fasenra pourrait se traduire par la réapparition de vos symptômes et crises d'asthme.

En cas d'aggravation de vos symptômes d'asthme au cours du traitement par Fasenra, **contactez votre médecin.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves

Consultez immédiatement un médecin si vous pensez avoir une réaction allergique. De telles réactions peuvent survenir dans les heures ou les jours suivant l'injection.

Indéterminés (fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réaction anaphylactique
Les symptômes incluent habituellement :
 - gonflement du visage, de la langue ou de la bouche
 - difficultés respiratoires
 - évanouissements, sensation vertigineuse, sensation d'étourdissement (en raison d'une chute de la tension artérielle)

Fréquents (pouvant toucher **jusqu'à 1 personne sur 10**) :

- réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée)

Autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant toucher **jusqu'à 1 personne sur 10**)

- maux de tête
- pharyngite (maux de gorge)
- fièvre (température élevée)
- réaction au site d'injection (par exemple, douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement à proximité de l'endroit où l'injection a été réalisée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fasenra Pen

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Fasenra Pen est à usage unique.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Le Fasenra Pen peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté, et la date d'élimination doit être inscrite sur le carton.

Ne pas agiter, congeler ou exposer à la chaleur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Fasenra Pen

- La substance active est le benralizumab. Un stylo prérempli d'1 mL de solution contient 30 mg de benralizumab.
- Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 (E 432) et l'eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Fasenra et contenu de l'emballage extérieur

Fasenra est une solution incolore à jaune. Il peut contenir des particules.

Fasenra se présente dans 1 boîte contenant 1 stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Royaume-Uni

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Malta
Associated Drug Co. Ltd

Tlf.: +45 43 66 64 62

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Tηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Instructions pour l'administration

Fasenra 30 mg

Solution injectable en stylo prérempli

benralizumab

Pour injection sous-cutanée

Stylo prérempli à usage unique

Avant d'utiliser votre Fasenra Pen, votre médecin doit vous montrer à vous ou votre soignant comment l'utiliser correctement.

Lisez les “Instructions pour l'administration” avant de commencer à utiliser votre Fasenra Pen et à chaque fois que vous recevrez une nouvelle dose. De nouvelles informations peuvent y figurer. Ces informations ne remplacent néanmoins pas une discussion avec votre médecin sur votre état de santé ou de votre traitement.

Si vous ou votre soignant avez des questions, discutez-en avec votre médecin.

Information importante

Conserver Fasenra au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son carton jusqu'à ce que vous soyiez prêt à l'utiliser.

Fasenra peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Après sa sortie du réfrigérateur, Fasenra doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

NE PAS utiliser votre Fasenra Pen si :

- il a été congelé,
- il est tombé ou a été endommagé,
- le sceau de sécurité sur le carton a été brisé,
- la date de péremption (EXP) est passée.

NE PAS :

- agiter votre Fasenra Pen,
- partager ou réutiliser votre Fasenra Pen.

Si l'une de ces situations se produit, jetez le Fasenra Pen dans un récipient résistant à la perforation et utilisez un nouveau Fasenra Pen.

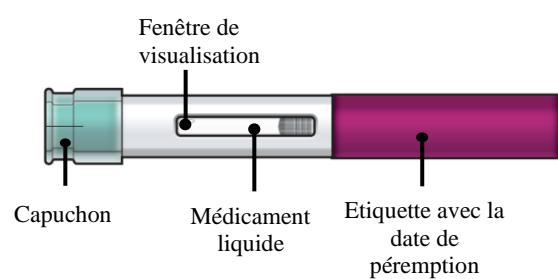
Chaque Fasenra Pen contient 1 dose de Fasenra à usage unique.

Conservez Fasenra et les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

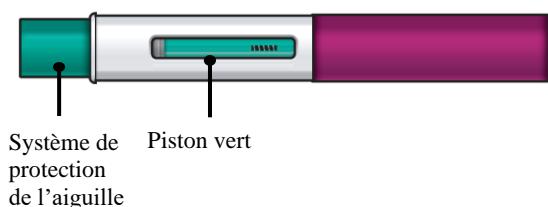
Votre Fasenra Pen

Ne pas retirer le capuchon avant d'avoir atteint l'étape 6 de ces instructions et d'être prêt à injecter Fasenra.

Avant utilisation



Après utilisation



Etape 1 – Rassembler les éléments

- 1 Fasenra Pen sortant du réfrigérateur

- 1 compresse d'alcool
- 1 boule de coton ou compresse
- 1 récipient résistant à la perforation.

(Voir étape 10 – Eliminer le Fasenra Pen usagé en toute sécurité)



Fasenra Pen



Compresse d'alcool



Boule de coton ou
compresse



Récipient résistant à la
perforation

Etape 2 – Préparer l'administration de votre Fasenra Pen

Vérifiez la date de péremption (EXP). Ne pas utiliser si la date de péremption est passée.

Avant l'administration, laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante de 20 °C à 25 °C en laissant la boîte en dehors du réfrigérateur pendant environ 30 minutes.

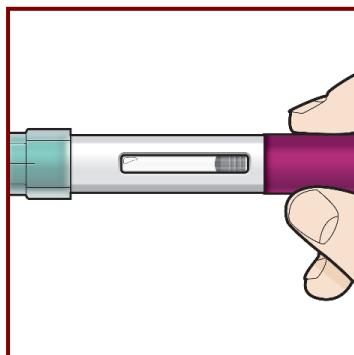
Ne pas réchauffer le Fasenra Pen d'une autre façon. Par exemple, ne pas réchauffer dans un micro-ondes ou avec de l'eau chaude, ou le poser près d'une autre source de chaleur.

Utiliser Fasenra dans les 14 jours qui suivent sa sortie du réfrigérateur.

Ne pas retirer le capuchon avant d'avoir atteint l'étape 6.



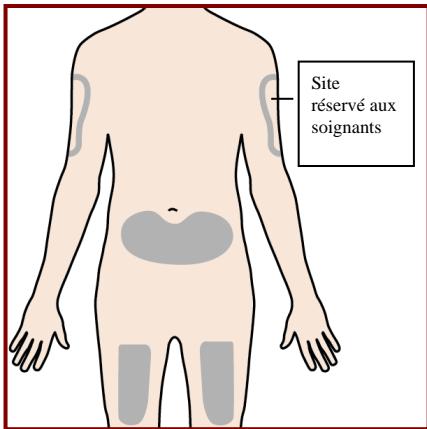
Etape 3 – Inspecter le liquide



Inspectez le liquide dans le Fasenra Pen à travers la fenêtre de visualisation. Le liquide doit être clair et incolore à jaune. Il peut contenir de petites particules blanches.

Ne pas injecter Fasenra si le liquide est trouble, présente un changement de coloration ou s'il contient de grosses particules. Vous pouvez voir une petite bulle d'air dans le liquide. Cela est normal. Vous n'avez rien besoin de faire.

Etape 4 – Choisir le site d'injection



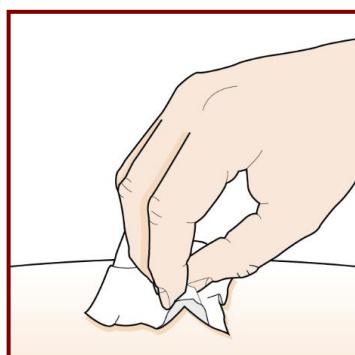
Le site d'injection recommandé est l'avant de la cuisse.
Vous pouvez également utiliser la partie inférieure de votre abdomen.

Ne pas injecter :

- dans la zone de 5 cm autour de votre nombril,
- dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou dure,
- au niveau des cicatrices ou de la peau endommagée,
- à travers les vêtements.

Un professionnel de santé peut réaliser votre injection dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. **Ne pas** essayer de vous injecter vous-même dans le bras.
Pour chaque injection, choisissez un autre site à au moins 3 cm de l'endroit où vous vous êtes injecté la dernière fois.

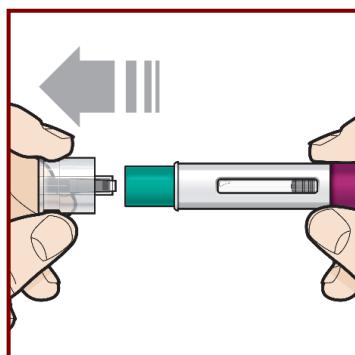
Etape 5 – Nettoyer le site d'injection



Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon.
Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool dans un mouvement circulaire. Laissez sécher à l'air.

Ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection.
Ne pas ventiler ou souffler sur la zone nettoyée.

Etape 6 – Retirer le capuchon



Tenez le Fasenra Pen dans une main. Tirez doucement le capuchon de manière bien droite avec l'autre main.

Mettez le capuchon de côté pour le jeter plus tard.

Le système de protection vert de l'aiguille est maintenant exposé. Il est là pour vous empêcher de toucher l'aiguille.

N'essayez pas de toucher l'aiguille ou de pousser le système de protection de l'aiguille avec votre doigt.

N'essayez pas de remettre le capuchon sur le Fasenra Pen. Vous pourriez provoquer l'injection trop tôt ou endommager l'aiguille.

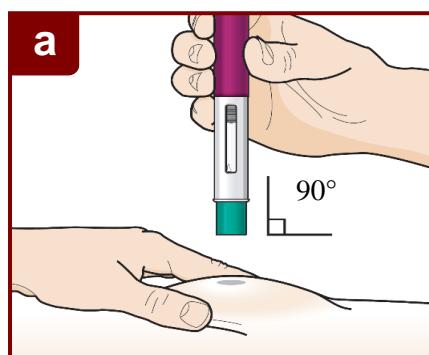
Effectuez les étapes suivantes immédiatement après avoir retiré le capuchon.

Etape 7 - Injecter Fasenra

Suivez les instructions de votre professionnel de santé sur la façon dont vous devez réaliser l'injection. Vous pouvez soit pincer doucement la peau au point d'injection, soit faire l'injection sans pincer la peau.

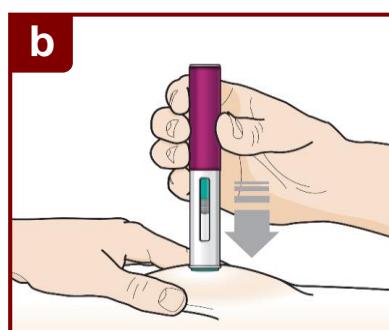
Injectez Fasenra en suivant les étapes des figures **a**, **b**, **c** et **d**.

Maintenez le Fasenra Pen en place pendant toute la durée de l'injection.
Ne modifiez pas la position du Fasenra Pen après le début de l'injection.



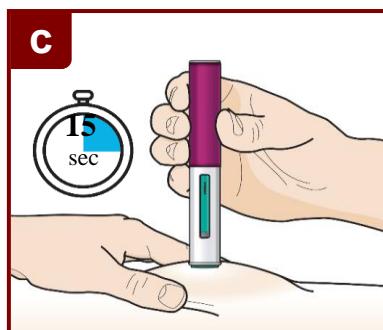
Placez le Fasenra Pen au point d'injection.

Placez le système de protection de l'aiguille du Fasenra Pen à plat contre votre peau (angle de 90 degrés). Assurez-vous que vous pouvez voir la fenêtre de visualisation



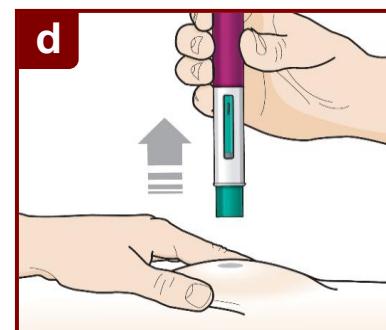
Appuyez fermement vers le bas.

Vous entendrez un clic. Un "clic" vous indique que l'injection a commencé. Le piston vert se déplacera vers le bas dans la fenêtre de visualisation pendant l'injection.



Maintenez fermement pendant 15 secondes.

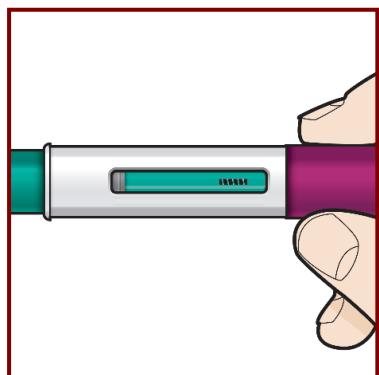
Vous entendrez un deuxième "clic". Le deuxième clic vous indique que l'injection est terminée. Le piston vert remplira la fenêtre de visualisation.



Soulevez le Fasenra Pen à la verticale.

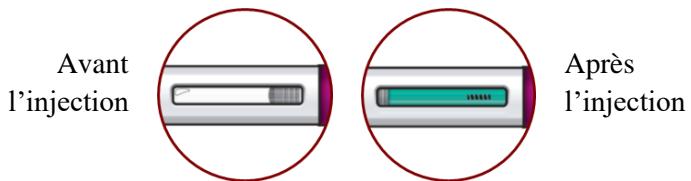
Le système de protection de l'aiguille glissera vers le bas et se verrouillera en place sur l'aiguille.

Etape 8 - Vérifier la fenêtre de visualisation

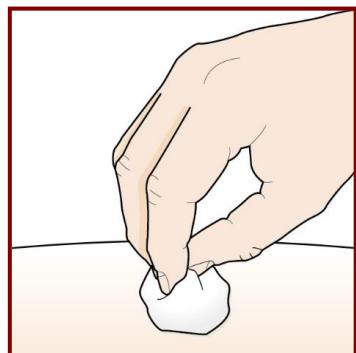


Vérifiez la fenêtre de visualisation afin de vous assurer que tout le liquide a bien été injecté.

Si le piston vert ne remplit pas la fenêtre de visualisation, il se peut que vous n'ayez pas reçu la dose complète. Si cela se produit ou si vous rencontrez d'autres problèmes,appelez votre professionnel de santé.



Etape 9 – Vérifier le site d'injection



Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide à l'endroit où vous avez fait l'injection. Cela est normal.

Maintenez doucement la pression sur votre peau à l'aide d'un coton ou d'une compresse jusqu'à ce que le saignement cesse.

Ne frottez pas le site d'injection.

Au besoin, recouvrez le site d'injection d'un petit pansement.

Etape 10 – Eliminer le Fasenra Pen usagé en toute sécurité



- Chaque Fasenra Pen contient une seule dose de Fasenra et **ne peut être réutilisé**.
- Mettez votre Fasenra Pen usagé dans un **récipient résistant à la perforation** immédiatement après usage.

Ne jetez pas le Fasenra Pen avec vos ordures ménagères.

Jetez le bouchon et les autres fournitures usagées avec vos ordures ménagères.

Instructions d'élimination

Jetez le récipient plein selon les instructions de votre médecin ou votre pharmacien.

Ne recyclez pas votre récipient résistant à la perforation usagé.