

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di benralizumab* in 1 mL.

Penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 30 mg di benralizumab* in 1 mL.

*Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione (iniezione) in siringa preriempita

Soluzione per iniezione (iniezione) in penna preriempita (Fasenra Pen)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo, che può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Fasenra è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilico severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β -agonisti a lunga durata d'azione (vedere paragrafo 5.1).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (*Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Fasenra è indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti adulti con granulomatosi eosinofila con poliangite recidivante o refrattaria (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fasenra deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato benralizumab (vedere paragrafo 4.1).

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea ed informazioni riguardo ai segni e sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4), i pazienti senza storia nota di anafilassi o coloro che se ne prendono cura possono somministrare Fasenra se il loro medico lo ritiene opportuno, con follow-up medico se necessario. L'autosomministrazione deve essere considerata solo in pazienti che hanno già esperienza con il trattamento con Fasenra.

Posologia

Fasenra è destinato a un trattamento a lungo termine. La decisione di proseguire la terapia deve essere presa almeno con cadenza annuale in base alla gravità della malattia, al livello di controllo della malattia e alla conta ematica degli eosinofili.

Asma

La dose raccomandata di benralizumab è 30 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane, per le prime 3 dosi, e successivamente ogni 8 settimane.

EGPA

La dose raccomandata di benralizumab è di 30 mg per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

I pazienti che sviluppano manifestazioni di EGPA pericolose per la vita devono essere valutati in funzione della necessità di continuare la terapia, poiché Fasenra non è stato studiato in questa popolazione.

Dose dimenticata

Se un'iniezione non viene effettuata nella data prevista, la somministrazione deve riprendere al più presto con il regime indicato; non deve essere somministrata una dose doppia.

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con asma non sono state stabilite. I dati al momento limitati per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e i dati per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini di età inferiore a 6 anni con asma non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni affetti da EGPA non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Deve essere somministrato nella coscia o nell'addome. Se l'operatore sanitario o la persona che assiste somministra l'iniezione è possibile utilizzare anche la parte superiore del braccio. Non deve essere iniettato in zone in cui la cute è sensibile, contusa, eritematosa o indurita.

Le istruzioni complete per la somministrazione mediante siringa preriempita/penna preriempita sono riportate nelle 'Istruzioni per l'uso'.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario registrare chiaramente il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Esacerbazioni asmatiche

Fasenra non deve essere usato per il trattamento di esacerbazioni acute di asma.

I pazienti devono essere informati della necessità di consultare il medico in caso di persistenza di asma non controllato o peggioramento dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Si sconsiglia l'interruzione brusca del trattamento con corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con Fasenra. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se opportuna, deve essere graduale ed effettuata sotto la supervisione di un medico.

Reazioni di ipersensibilità

In seguito alla somministrazione di benralizumab (vedere paragrafo 4.8) sono insorte reazioni sistemiche acute incluse reazioni anafilattiche e di ipersensibilità (ad esempio orticaria, orticaria papulosa, eruzione cutanea). Queste reazioni possono comparire generalmente entro alcune ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno un esordio ritardato (entro alcuni giorni).

Una storia di anafilassi non correlata a benralizumab può essere un fattore di rischio per l'anafilassi in seguito alla somministrazione di Fasenra (vedere paragrafo 4.3). In accordo con la pratica clinica, i pazienti devono essere monitorati per un tempo sufficiente dopo la somministrazione di Fasenra.

In caso di comparsa di una reazione di ipersensibilità, il trattamento con Fasenra deve essere interrotto permanentemente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Infezione parassitaria (causata da Elminti)

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con note infezioni da elminti sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici. Non è noto se benralizumab possa influenzare la risposta di un paziente a infezioni da elminti.

I pazienti con infezioni da elminti preesistenti devono essere trattati prima di iniziare la terapia con benralizumab. Se i pazienti contraggono un'infezione durante il trattamento e non rispondono alla terapia antielmintica, la terapia con benralizumab deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione.

EGPA pericolosa per l'organo o pericolosa per la vita

Fasenra non è stato studiato in pazienti con manifestazioni attive di EGPA pericolose per l'organo o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 103 pazienti di età compresa tra i 12 e i 21 anni, con asma severo, la risposta immunitaria umorale indotta dal vaccino del virus influenzale stagionale non sembra essere influenzata dal trattamento con benralizumab. Non è previsto alcun effetto di benralizumab sui parametri farmacocinetici di medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso e i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella *clearance* di benralizumab. Non sono emerse evidenze a conferma dell'espressione di IL-5Rα sugli epatociti. La deplezione di eosinofili non causa alterazioni sistemiche croniche di citochine proinfiammatorie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di benralizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli anticorpi monoclonali, come benralizumab, sono trasportati attraverso la placenta linearmente con la progressione della gravidanza; pertanto, la potenziale esposizione del feto è probabilmente superiore durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fasenra durante la gravidanza. La somministrazione di questo medicinale in donne in gravidanza deve essere presa in considerazione soltanto se il beneficio previsto per la madre è superiore a qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se benralizumab o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno o animale. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fasenra tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti avversi del trattamento con benralizumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fasenra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di benralizumab nell'asma e nell'EGPA è simile.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento dell'asma sono la cefalea (8%) e la faringite (3%). La reazione avversa più comunemente segnalata nell'EGPA è la cefalea (17%). Sono stati riportati casi di reazione anafilattica di varia severità per benralizumab.

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse con benralizumab sono state riportate durante gli studi clinici nell'asma e nell'EGPA e dall'esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $1/1\ 000$); molto

raro (<1/10 000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono indicate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Faringite ^a	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità ^b	Comune
	Reazioni anafilattiche	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^c	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Reazione in sede di iniezione ^d	

- ^a. La faringite è stata definita usando i seguenti termini preferiti raggruppati: 'Faringite', 'Faringite batterica', 'Faringite virale', 'Faringite streptococcica'.
- ^b. Le reazioni di ipersensibilità sono state definite usando i seguenti termini preferiti raggruppati: 'Orticaria', 'Orticaria papulosa' ed 'Eruzione cutanea'. Per esempi delle manifestazioni associate riportate e una descrizione del tempo all'esordio, vedere paragrafo 4.4.
- ^c. Molto comune nello studio EGPA.
- ^d. Vedere 'Descrizione della reazione avversa selezionata'.

Descrizione della reazione avversa selezionata

Reazioni in sede di iniezione

Nel corso degli studi clinici sull'asma controllati versus placebo sono insorte reazioni in sede di iniezione (es. dolore, eritema, prurito, papule) nel 2,2% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di benralizumab, in confronto all'1,9% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Gli eventi sono stati di natura transitoria.

Sicurezza a lungo termine

In uno studio di estensione di 56 settimane (studio 4) in pazienti con asma provenienti dagli studi 1, 2 e 3, 842 pazienti sono stati trattati con Fasenra alla dose raccomandata e sono rimasti nello studio. Il profilo generale di sicurezza era simile agli studi sull'asma sopra descritti. Inoltre, in uno studio in aperto di estensione sulla sicurezza (studio 5) in pazienti con asma da studi precedenti, 226 pazienti sono stati trattati con Fasenra alla dose raccomandata per un massimo di 43 mesi. Combinato con il periodo di trattamento negli studi precedenti, questo corrisponde a un follow-up mediano di 3,4 anni (range 8,5 mesi - 5,3 anni). Il profilo di sicurezza durante questo periodo di follow-up è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Fasenra.

Popolazione pediatrica

I dati per i pazienti pediatrici sono limitati. 108 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma sono stati arruolati negli studi di fase 3 (studio 1: n=53, studio 2: n=55). Di questi, 46 hanno ricevuto placebo, 40 hanno ricevuto benralizumab per 3 dosi ogni 4 settimane e successivamente ogni 8 settimane, e 22 hanno ricevuto benralizumab ogni 4 settimane. I pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=86) degli studi 1 e 2 hanno continuato il trattamento con benralizumab nello studio 4 per un massimo di 108 settimane. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione di adolescenti erano simili a quelli negli adulti.

In uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica in aperto, non controllato, della durata di 48 settimane in un numero limitato di pazienti pediatrici (n=28) con asma severo non controllato, il

profilo di sicurezza per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni era simile a quello della popolazione adulta e adolescente (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di studi clinici, dosi fino a 200 mg sono state somministrate per via sottocutanea a pazienti affetti da asma eosinofilo, senza riscontrare evidenze di tossicità correlate alla dose.

Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di benralizumab. In tale caso, il paziente deve essere sottoposto a una terapia di supporto e a un monitoraggio appropriato, a seconda delle necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX10

Meccanismo d'azione

Benralizumab è un anticorpo monoclonale anti-eosinofilo afucosilato umanizzato (IgG1, kappa). Si lega specificamente alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5R α). Il recettore IL-5 è espresso specificamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori Fc γ RIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui cellule natural killer (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofila.

Effetti farmacodinamici

Effetto sugli eosinofili presenti nel sangue

Nei pazienti con asma, il trattamento con benralizumab causa una deplezione quasi totale degli eosinofili nel sangue entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose, che è mantenuta per tutta la durata del trattamento. La deplezione degli eosinofili nel sangue è associata a una riduzione delle proteine granulari eosinofile presenti nel siero, della neurotossina derivata dagli eosinofili [EDN] e della proteina cationica eosinofila [ECP], e a una diminuzione dei basofili nel sangue.

Nei pazienti con EGPA, la deplezione degli eosinofili ematici era coerente con l'effetto osservato negli studi sull'asma. La deplezione degli eosinofili ematici è stata osservata al primo punto temporale osservato, a 1 settimana di trattamento, ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

Effetto sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie

L'effetto di benralizumab sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie in pazienti asmatici con conte elevate degli eosinofili nell'espettorato (almeno 2,5%) è stato valutato nell'ambito di uno studio clinico di fase 1 randomizzato, controllato versus placebo, in doppio cieco, della durata

di 12 settimane, condotto con 100 o 200 mg di benralizumab somministrati per via sottocutanea. In questo studio clinico, è stata rilevata una diminuzione mediana degli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie pari al 96% a partire dalla visita basale nel gruppo di trattamento con benralizumab, in confronto a una riduzione del 47% nel gruppo placebo ($p=0,039$).

Efficacia clinica

Asma

L'efficacia di benralizumab è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, controllati versus placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 28-56 settimane, condotti in pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni.

In questi studi clinici, benralizumab è stato somministrato a una dose di 30 mg una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 4 o 8 settimane come terapia aggiuntiva al trattamento di base ed è stato valutato in confronto al placebo.

Nei due studi clinici sulle esacerbazioni, SIROCCO (studio 1) e CALIMA (studio 2), sono stati arruolati in totale 2 510 pazienti affetti da asma severo non controllato, di cui 64% donne, con un'età media di 49 anni. I pazienti avevano un'anamnesi positiva per 2 o più esacerbazioni asmatiche che hanno richiesto il trattamento con corticosteroidi orali o sistemici (media di 3) nel corso dei precedenti 12 mesi, un punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6) pari o superiore a 1,5 allo *screening* e ridotta funzionalità polmonare alla visita basale (volume espiratorio massimo in 1 secondo [FEV₁] medio predetto prima dell'uso del broncodilatatore del 57,5%) malgrado il trattamento regolare con alte dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) (studio 1) o con dosi medie o alte di ICS (studio 2) e un β -agonista a lunga durata d'azione (LABA); almeno un ulteriore medicinale di controllo è stato somministrato rispettivamente nel 51% e 41% di questi pazienti.

Nello studio sulla riduzione delle dosi dei corticosteroidi orali (OCS) ZONDA (studio 3) sono stati arruolati in totale 220 pazienti asmatici (61% donne; età media pari a 51 anni); erano sottoposti a un trattamento giornaliero con OCS (8-40 mg al giorno; mediana di 10 mg) in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di ICS e LABA in associazione con almeno un ulteriore medicinale di controllo per mantenere il controllo dell'asma nel 53% dei casi. Questo studio prevedeva un periodo di *run-in* di 8 settimane durante il quale l'OCS è stato titolato fino alla dose minima efficace senza perdere il controllo dell'asma. I pazienti avevano conte ematiche degli eosinofili ≥ 150 cellule/ μ L e un'anamnesi positiva per almeno un'esacerbazione nel corso dei precedenti 12 mesi.

Benché negli studi 1, 2 e 3 siano stati valutati 2 regimi posologici, il regime di dosaggio raccomandato prevede la somministrazione di benralizumab ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.2), dato che non è stato ottenuto alcun beneficio supplementare da una somministrazione più frequente. I risultati riportati di seguito sono relativi al regime di dosaggio raccomandato.

Studi clinici sulle esacerbazioni

L'*endpoint* primario era il tasso annuo di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative in pazienti con conte ematiche basali degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L che stavano assumendo alte dosi di ICS e LABA. L'esacerbazione asmatica clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dell'asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni e/o visite al pronto soccorso che hanno comportato l'impiego di corticosteroidi orali/sistemici e/o il ricovero in ospedale. Per i pazienti sottoposti alla terapia di mantenimento con OCS, è stato definito un aumento temporaneo delle dosi fisse di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni o una singola dose di corticosteroidi somministrata tramite iniezione depot.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con benralizumab hanno evidenziato riduzioni significative dei tassi annui di esacerbazione, in confronto al placebo, nei soggetti con conta ematica degli eosinofili

≥300 cellule/μL. Inoltre, la variazione del FEV₁ medio a partire dalla visita basale ha mostrato benefici già dopo 4 settimane ed è stata mantenuta fino alla fine del trattamento (Tabella 2).

Sono state riscontrate riduzioni dei tassi di esacerbazione a prescindere dalla conta basale degli eosinofili; tuttavia, conte basali crescenti degli eosinofili sono state identificate come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore al trattamento, in particolare per FEV₁.

Tabella 2. Risultati relativi al tasso annuo di esacerbazioni e alla funzione polmonare al termine del trattamento degli studi 1 e 2 in base alla conta degli eosinofili

	Studio 1		Studio 2	
	Benralizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
Conta ematica degli eosinofili ≥300 cellule/μL ^a	n=267	n=267	n=239	n=248
Esacerbazioni clinicamente significative				
Tasso	0,74	1,52	0,73	1,01
Differenza	-0,78		-0,29	
Rate ratio (IC 95%)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
Valore di p	<0,001		0,019	
FEV ₁ prima dell'uso del broncodilatatore (L)				
Media basale	1,660	1,654	1,758	1,815
Miglioramento dal basale	0,398	0,239	0,330	0,215
Differenza (IC 95%)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
Valore di p	0,001		0,010	
Conta ematica degli eosinofili <300 cellule/μL ^b	n=131	n=140	n=125	n=122
Esacerbazioni clinicamente significative				
Tasso	1,11	1,34	0,83	1,38
Differenza	-0,23		-0,55	
Rate ratio (IC 95%)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV ₁ prima dell'uso del broncodilatatore (L)				
Variazione media	0,248	0,145	0,140	0,156
Differenza (IC 95%)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

^a. Popolazione *intent-to-treat* (pazienti trattati con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥300 cellule/μL).

^b. Potenza insufficiente per rilevare una differenza di trattamento nei pazienti con conte ematiche degli eosinofili <300 cellule/μL.

Negli studi 1 e 2 combinati è stata riscontrata una riduzione numericamente superiore del tasso di esacerbazioni e miglioramenti superiori di FEV₁ con conte ematiche basali crescenti degli eosinofili.

Il tasso di esacerbazioni che hanno comportato il ricovero in ospedale e/o visite al pronto soccorso per i pazienti trattati con benralizumab, in confronto al placebo, era 0,09 *versus* 0,25 nello studio 1 (rate ratio: 0,37; IC 95%: 0,20;0,67; p≤0,001) e 0,12 *versus* 0,10 nello studio 2 (rate ratio: 1,23; IC 95%: 0,64-2,35; p=0,538). Nello studio 2 è stato registrato un numero troppo esiguo di eventi nel braccio di trattamento con placebo per poter trarre conclusioni sulle esacerbazioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale o visite al pronto soccorso.

In entrambi gli studi clinici 1 e 2, i pazienti trattati con benralizumab hanno evidenziato riduzioni statisticamente significative dei sintomi dell'asma (*Total Asthma Score*), in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Un miglioramento simile, a favore dell'impiego di benralizumab, è stato riscontrato nei questionari ACQ-6 e *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older* (AQLQ(S)+12) (Tabella 3).

Tabella 3. Differenza di trattamento in termini di variazione media dei punteggi totali relativi ai sintomi dell'asma a partire dalla visita basale, ACQ-6 e AQLQ(s)+12 alla fine del trattamento - Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L

	Studio 1		Studio 2	
	Benralizumab (n ^a =267)	Placebo (n ^a =267)	Benralizumab (n ^a =239)	Placebo (n ^a =248)
Punteggio totale dei sintomi dell'asma ^b				
Media basale	2,68	2,74	2,76	2,71
Miglioramento dal basale	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Differenza (IC 95%)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
Valore di p	0,012		0,019	
ACQ-6				
Media basale	2,81	2,90	2,80	2,75
Miglioramento dal basale	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Differenza (IC 95%)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Media basale	3,93	3,87	3,87	3,93
Miglioramento dal basale	1,56	1,26	1,56	1,31
Differenza (IC 95%)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

^a. Il numero di pazienti (n) varia leggermente a causa del numero di soggetti i cui dati erano disponibili per ogni variabile. I risultati riportati sono basati sugli ultimi dati disponibili per ogni variabile.

^b. Scala di valutazione dei sintomi dell'asma: punteggio totale da 0 (minimo) a 6 (massimo); punteggi relativi ai sintomi diurni e notturni dell'asma da 0 (minimo) a 3 (massimo). I singoli punteggi diurni e notturni erano simili.

Analisi di sottogruppi in base all'anamnesi positiva per esacerbazioni precedenti

Le analisi di sottogruppi degli studi clinici 1 e 2 hanno identificato pazienti con un'anamnesi positiva per un numero maggiore di esacerbazioni precedenti come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore al trattamento. Quando vengono considerati da soli o in combinazione con la conta ematica basale degli eosinofili, questi fattori consentono inoltre di identificare i soggetti che possono ottenere una risposta superiore dal trattamento con benralizumab (Tabella 4).

Tabella 4. Tasso di esacerbazioni e funzionalità polmonare (FEV₁) alla fine del trattamento in base al numero di esacerbazioni insorte nel corso dell'anno precedente. Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L

	Studio 1		Studio 2	
	Benralizumab (N=267)	Placebo (N=267)	Benralizumab (N=239)	Placebo (N=248)
Basale di 2 esacerbazioni				
n	164	149	144	151
Tasso di esacerbazioni	0,57	1,04	0,63	0,62
Differenza	-0,47		0,01	
Rate ratio (IC 95%)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Variazione media di FEV ₁ prima del broncodilatatore	0,343	0,230	0,266	0,236
Differenza (IC 95%)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
Basale di 3 o più esacerbazioni				
n	103	118	95	97
Tasso di esacerbazioni	0,95	2,23	0,82	1,65
Differenza	-1,28		-0,84	
Rate ratio (IC 95%)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Variazione media di FEV ₁ prima del broncodilatatore	0,486	0,251	0,440	0,174
Differenza (IC 95%)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Studi sulla riduzione delle dosi di corticosteroidi orali

ZONDA (studio clinico 3), uno studio controllato con placebo, e PONENTE (studio clinico 6), uno studio a braccio singolo, in aperto, hanno valutato l'effetto di benralizumab sulla riduzione dell'uso di OCS come terapia di mantenimento.

Nello studio clinico 3, l'*endpoint* primario era la riduzione in percentuale della dose finale di OCS a partire dalla visita basale nel corso delle settimane 24-28, mantenendo nel contempo il controllo dell'asma. Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati dello studio 3.

Tabella 5. Effetto di benralizumab sulla riduzione delle dosi di OCS nello studio 3

	Benralizumab (N=73)	Placebo (N=75)
Test della somma dei ranghi di Wilcoxon (metodo di analisi primaria)		
Riduzione % mediana della dose giornaliera di OCS a partire dal basale (IC 95%)	75 (60; 88)	25 (0; 33)
Valore di p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon	<0,001	
Modello a odds proporzionali (analisi di sensibilità)		
Riduzione in percentuale di OCS dalla visita basale alla settimana 28		
Riduzione ≥90%	27 (37%)	9 (12%)
Riduzione ≥75%	37 (51%)	15 (20%)
Riduzione ≥50%	48 (66%)	28 (37%)
Riduzione >0%	58 (79%)	40 (53%)
Nessuna variazione o nessuna riduzione di OCS	15 (21%)	35 (47%)
Odds ratio (IC 95%)	4,12 (2,22; 7,63)	

	Benralizumab (N=73)	Placebo (N=75)
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/giorno*	22 (52%)	8 (19%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	4,19 (1,58; 11,12)	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤5 mg/giorno	43 (59%)	25 (33%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	2,74 (1,41; 5,31)	
Tasso di esacerbazioni	0,54	1,83
<i>Rate ratio</i> (IC 95%)	0,30 (0,17; 0,53)	
Tasso di esacerbazioni che hanno richiesto ricovero in ospedale/visita al pronto soccorso	0,02	0,32
<i>Rate ratio</i> (IC 95%)	0,07 (0,01; 0,63)	

*Soltanto i pazienti che assumevano una dose basale ottimizzata di OCS pari o inferiore a 12,5 mg avevano i requisiti necessari per ottenere una riduzione della dose di OCS del 100% durante lo studio.

La funzione polmonare, il punteggio relativo ai sintomi dell'asma, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 sono stati valutati anche nello studio clinico 3 e hanno evidenziato risultati simili a quelli conseguiti negli studi clinici 1 e 2.

Lo studio clinico 6 ha arruolato 598 pazienti adulti con asma severo (conta degli eosinofili nel sangue ≥ 150 cellule/ μ L in entrata o ≥ 300 cellule/ μ L negli ultimi 12 mesi se la conta degli eosinofili nel sangue in entrata era < 150 cellule/ μ L) che erano dipendenti da corticosteroidi orali. Gli endpoint primari erano la proporzione di pazienti che hanno eliminato l'OCS mantenendo il controllo dell'asma e la proporzione di pazienti che hanno raggiunto una dose finale di OCS inferiore o uguale a 5 mg mantenendo il controllo dell'asma e tenendo conto della funzione surrenale. La percentuale di pazienti che ha eliminato l'OCS di mantenimento è stata del 62,9%. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una dose di OCS inferiore o uguale a 5 mg (mantenendo il controllo dell'asma e non limitati dalla funzione surrenale) è stata dell'81,9%. Gli effetti sulla riduzione dell'OCS erano simili indipendentemente dalla conta degli eosinofili nel sangue all'inizio dello studio (compresi i pazienti con eosinofili nel sangue < 150 cellule/ μ L) e mantenuti per un periodo aggiuntivo da 24 a 32 settimane. Il tasso di esacerbazione annualizzato nello studio clinico 6 era paragonabile a quello riportato negli studi precedenti.

Studi di estensione a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di benralizumab sono state valutate in uno studio di estensione BORA di fase 3, di 56 settimane (studio 4). Lo studio ha arruolato 2 123 pazienti, 2 037 pazienti adulti e 86 pazienti adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) dagli studi 1, 2 e 3. Lo studio 4 ha valutato l'effetto a lungo termine di benralizumab sul tasso annuale di esacerbazioni, la funzione polmonare, ACQ-6, AQLQ(S)+12 e il mantenimento della riduzione di OCS ai due regimi di dosaggio studiati negli studi precedenti.

Al regime di dosaggio raccomandato, la riduzione nel tasso annuale di esacerbazioni osservato nei precedenti studi 1 e 2 controllati con placebo (in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L che stavano assumendo ICS ad alte dosi) è stata mantenuta per il secondo anno di trattamento (Tabella 6). Nei pazienti che hanno ricevuto benralizumab nei precedenti studi 1 e 2, il 73% è stato privo di esacerbazioni nello studio di estensione 4.

Tabella 6. Esacerbazioni su un periodo di trattamento prolungato^a

	Placebo^b (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Studio 1 e 2	Studio 1 e 2	Studio 4	Studio 1, 2 e 4^c
Tasso	1,23	0,65	0,48	0,56

^a. Pazienti che sono entrati nello studio 4 dai precedenti studi 1 e 2 con una conta ematica basale degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L e che stavano assumendo ICS ad alte dosi.

^b. I pazienti placebo negli studi 1 e 2 sono inclusi fino alla fine dello studio precedente (Settimana 48 nello studio 1, Settimana 56 nello studio 2).

^c. Durata totale del trattamento: 104 - 112 settimane.

Un simile mantenimento dell'effetto è stato osservato durante lo studio 4 nella funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (Tabella 7).

Tabella 7. Variazione dal basale per funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12^a

	Studio 1 e 2 Basale^b	Studio 1 e 2 EOT^c	Studio 4 EOT^d
Pre-broncodilatatore FEV₁ (L)			
n	318	305	290
Media basale (SD)	1 741 (0,621)	--	--
Variazione dal basale (SD) ^e	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Media basale (SD)	2,74 (0,90)	--	--
Variazione dal basale (SD) ^e	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Media basale (SD)	3,90 (0,99)	--	--
Variazione dal basale (SD) ^e	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= numero di pazienti con dati al time point. SD=deviazione standard.

^a. Conta ematica basale degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μ L e assunzione di ICS ad alte dosi: benralizumab somministrato al regime di dosaggio raccomandato.

^b. L'analisi integrata del basale degli Studi 1 e 2 comprende adulti e adolescenti.

^c. L'analisi integrata alla fine del trattamento (EOT) dello Studio 1 (Settimana 48) e dello Studio 2 (Settimana 56).

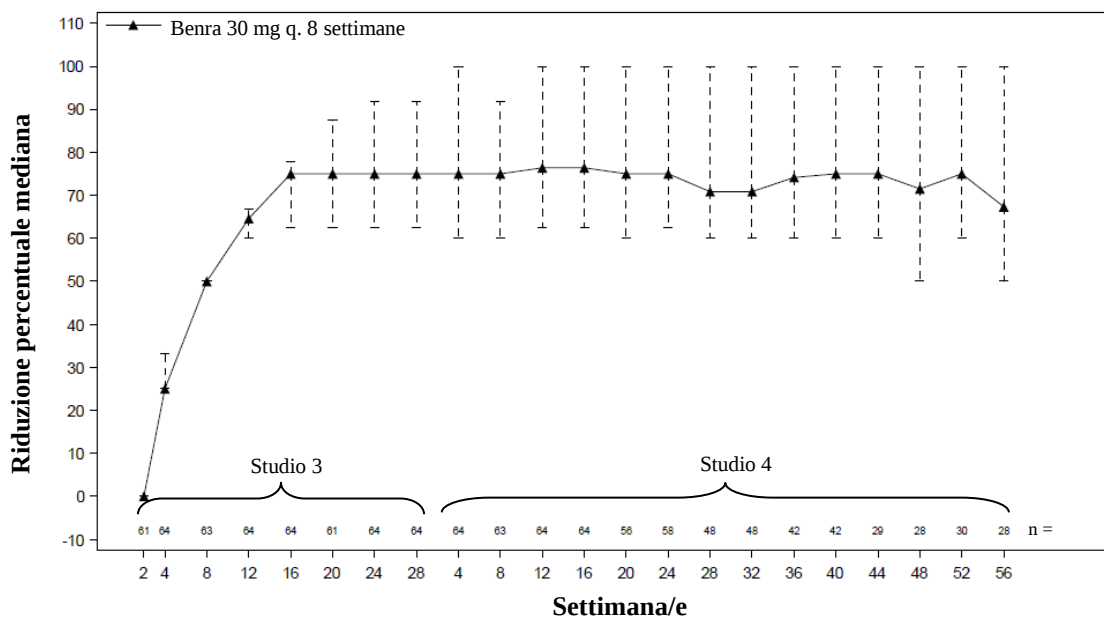
^d. La EOT per lo Studio 4 era la Settimana 48 (l'ultimo time point per i dati di adulti e adolescenti).

^e. Il basale negli Studi 1 e 2 è precedente al trattamento con benralizumab.

L'efficacia nello Studio 4 è stata anche valutata in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili < 300 cellule/ μ L ed era coerente con gli studi 1 e 2.

Il mantenimento della riduzione della dose giornaliera di OCS è stato osservato anche durante lo studio di estensione nei pazienti arruolati dallo Studio 3 (Figura 1).

Figura 1. Riduzioni percentuali mediane dell'OCS giornaliero nel tempo (Studio 3 e 4)^a



- a. Pazienti del precedente Studio 3 che hanno continuato il trattamento con benralizumab nello Studio 4. Ai pazienti è stato permesso di entrare in un secondo studio di estensione dopo un minimo di 8 settimane nello studio 4 senza avere completato il periodo di estensione di 56 settimane.

Nello Studio 5, un secondo studio di estensione sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafo 4.8), il tasso di esacerbazione annualizzato (0,47) nei pazienti che ricevevano il regime di dosaggio approvato era paragonabile a quello riportato nei precedenti Studi 1, 2 (0,65) e 4 (0,48).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

L'efficacia di benralizumab è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di non inferiorità, della durata di trattamento di 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con EGPA. Un totale di 140 pazienti è stato randomizzato a ricevere 30 mg di benralizumab o 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti arruolati avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria ed erano in terapia stabile con OCS (OCS; da $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/die di prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa la ciclofosfamide). La dose giornaliera mediana di OCS basale era di 10 mg e il 36% stava assumendo una terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore. I pazienti con EGPA attiva pericolosa per l'organo o pericolosa per la vita sono stati esclusi dallo studio.

Remissione

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti in remissione, definita come Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 (nessuna vasculite attiva) più dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg/die, sia alla Settimana 36 che alla Settimana 48. Come mostrato nella Tabella 8, benralizumab ha dimostrato la non inferiorità rispetto a mepolizumab per l'endpoint primario. Nella Tabella 8 sono riportati anche i risultati relativi alla durata della remissione e alle componenti della remissione.

Tabella 8. Remissione e componenti della remissione nell'EGPA

	Remissione (OCS ≤ 4 mg/die+ BVAS=0)		OCS ≤ 4 mg/die		BVAS=0	
	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70
Pazienti in remissione sia alla Settimana 36 che alla Settimana 48						
Pazienti, n (%) ^c	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)

Differenze nel tasso di remissione (%) ^c (IC 95%) (<i>p</i> -value)	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}	
Durata maturata su 52 settimane, n (%)						
0 settimane ^f	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
da >0 a <12 settimane	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
da 12 a <24 settimane	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
da 24 a <36 settimane	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 settimane	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=numero di pazienti in analisi.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg somministrato ogni 4 settimane.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg somministrato ogni 4 settimane.

c. Percentuali aggiustate dal modello.

d. Utilizzato per test di superiorità.

e. Non formalmente testato in una procedura di test di molteplicità pre-specificata.

f. Non ha raggiunto la remissione in nessun momento.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione entro le prime 24 settimane di trattamento e che sono rimasti in remissione fino alla Settimana 52 è stata del 42% per benralizumab e del 37% per mepolizumab (differenza nel tasso di risposta del 5,54%; IC 95%: -9,30; 20,37; *p*-value nominale 0,46).

Utilizzando una definizione di remissione alternativa di BVAS=0 più prednisolone/prednisone ≤7,5 mg/die, è stata osservata un'efficacia coerente tra i gruppi per questi endpoint.

I pazienti hanno raggiunto l'endpoint primario di remissione nei sottogruppi con caratteristiche demografiche e basali prespecificate.

Recidiva

L'hazard ratio per il tempo alla prima recidiva (vasculite, asma o sino-nasale) è stato 0,98 (IC 95%: 0,53; 1,82; *p*-value nominale 0,95). La recidiva è stata osservata nel 30% dei pazienti trattati con benralizumab e nel 30% dei pazienti trattati con mepolizumab. Il tasso annualizzato di recidiva è stato pari a 0,50 per i pazienti trattati con benralizumab rispetto a 0,49 per i pazienti trattati con mepolizumab (rate ratio 1,03; IC 95%: 0,56; 1,90; *p*-value nominale 0,93). Le tipologie di recidiva erano coerenti per i pazienti trattati con benralizumab o mepolizumab.

Corticosteroidi orali

La dose media giornaliera di OCS durante le settimane dalla 48 alla 52 è riportata nella Tabella 9. È stata osservata una riduzione del 100% della dose di OCS nel 41% dei pazienti trattati con benralizumab rispetto al 26% di quelli trattati con mepolizumab (differenza 15,69%; IC 95%: 0,67; 30,71; *p*-value nominale 0,04).

Tabella 9. Dose media giornaliera di corticosteroidi orali durante le settimane da 48 a 52 nell'EGPA

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

N=numero di pazienti in analisi.

a. Benralizumab 30 mg somministrato ogni 4 settimane.

b. Mepolizumab 300 mg somministrato ogni 4 settimane.

Questionario di controllo dell'asma-6 (ACQ-6)

La variazione media dell'ACQ-6 rispetto al basale è stata -0,57 per benralizumab rispetto a -0,61 per mepolizumab (differenza 0,05; IC 95%: -0,18; 0,27; *p*-value nominale 0,67).

Immunogenicità

Nel complesso, una risposta anticorpale anti-farmaco (*Anti-Drug Antibody*, ADA) emergente dal trattamento è insorta in 107 pazienti con asma su 809 (13%) trattati con benralizumab secondo il regime posologico raccomandato durante il periodo di trattamento di 48-56 settimane degli studi clinici sulle esacerbazioni di fase 3 controllati con placebo. Nella maggior parte dei casi, gli anticorpi erano neutralizzanti e persistenti. Gli anticorpi anti-benralizumab sono stati associati a un aumento della *clearance* di benralizumab e ad un incremento dei livelli ematici degli eosinofili nei pazienti con alti titoli ADA, in confronto ai soggetti negativi per gli anticorpi; in rari casi, i livelli ematici degli eosinofili sono tornati ai livelli osservati prima del trattamento. Sulla base dell'attuale *follow-up* del paziente non sono emerse evidenze a conferma di un'associazione tra ADA ed efficacia o sicurezza.

In seguito a un secondo anno di trattamento di questi pazienti con asma dagli studi di fase 3 controllati con placebo, ulteriori 18 su 510 (4%) avevano da poco sviluppato anticorpi emersi dal trattamento. Complessivamente, nei pazienti che erano positivi agli ADA negli studi precedenti, i titoli sono rimasti stabili o sono diminuiti nel secondo anno di trattamento. Non sono state osservate evidenze di un'associazione tra ADA ed efficacia o sicurezza.

Nei pazienti con EGPA, la risposta ADA emergente dal trattamento si è sviluppata in 6 pazienti su 67 (9%) trattati con benralizumab durante il periodo di trattamento di fase 3 di 52 settimane con controllo attivo. L'attività anticorpale neutralizzante è stata rilevata in uno dei pazienti ADA positivi.

Popolazione pediatrica

Asma

Negli studi clinici di fase 3 sono stati arruolati 108 adolescenti affetti da asma, di età compresa tra 12 e 17 anni (studio 1: n=53; studio 2: n=55). Di questi, 46 soggetti hanno assunto il placebo, 40 hanno ricevuto benralizumab per 3 dosi ogni 4 settimane e successivamente ogni 8 settimane, e 22 hanno ricevuto benralizumab ogni 4 settimane. In questi studi clinici, il tasso di esacerbazioni asmatiche nei pazienti adolescenti trattati con benralizumab, somministrato secondo il regime posologico raccomandato, è stato 0.70 (n=40; IC 95%: 0,42; -1,18), in confronto a 0,41 per il placebo (n=46; IC 95%: 0,23;0,73) [rate ratio: 1,70; IC 95%: 0,78;3,69].

I pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (n=86) degli Studi 1 e 2 hanno continuato il trattamento con benralizumab nello Studio 4 per un massimo di 108 settimane. L'efficacia e la sicurezza erano coerenti con gli studi precedenti.

In uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica in aperto, non controllato, della durata di 48 settimane in un numero limitato di pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (n=28) con asma severo non controllato, l'entità della deplezione degli eosinofili nel sangue era simile a quella degli adulti e degli adolescenti.

Non è possibile trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia sull'asma nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con benralizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con benralizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'EGPA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di benralizumab riportate di seguito sono basate sulle analisi farmacocinetiche della popolazione degli studi sull'asma. I parametri farmacocinetici di benralizumab sono risultati proporzionali alla dose in seguito alla somministrazione sottocutanea di un *range* di dosi pari a 2-200 mg in pazienti asmatici.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea in pazienti asmatici, l'emivita di assorbimento era 3,5 giorni. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la biodisponibilità assoluta stimata era pari approssimativamente al 59% e non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante in termini di biodisponibilità relativa nella somministrazione nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Distribuzione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume centrale e periferico di distribuzione di benralizumab era rispettivamente 3,1 L e 2,5 L per un soggetto di 70 kg.

Biotrasformazione

Benralizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente diffusi nel corpo e non confinati nel tessuto epatico.

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, benralizumab ha evidenziato un profilo farmacocinetico lineare e nessuna evidenza di una via di *clearance* mediata dal recettore *target*. La *clearance* (CL) sistemica stimata per benralizumab era 0,29 L/d. Nei pazienti con EGPA, la *clearance* sistemica stimata dal modello era 0,22 L/d. In seguito a somministrazione sottocutanea, l'emivita di eliminazione era approssimativamente 15,5 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha influito sulla *clearance* di benralizumab. Tuttavia non ci sono dati disponibili in pazienti con età superiore ai 75 anni.

Popolazione pediatrica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione e ai dati degli studi clinici, i parametri farmacocinetici di benralizumab nei bambini e negli adolescenti con asma di età compresa tra 6 e 17 anni sono risultati comparabili con quelli degli adulti dopo aver tenuto conto del peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Sesso, etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcun effetto significativo del sesso e dell'etnia sulla *clearance* di benralizumab.

Compromissione renale

Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto dell'insufficienza renale su benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* di benralizumab era simile nei soggetti con valori di *clearance* della creatinina compresi tra 30 e 80 mL/min e nei pazienti con funzione renale normale. Il numero di dati disponibili per i soggetti con valori di *clearance* della creatinina inferiori a 30 mL/min è limitato; tuttavia, benralizumab non viene eliminato per via renale.

Compromissione epatica

Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto della compromissione epatica su benralizumab. Gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso la via epatica; la variazione della funzione epatica non influisce presumibilmente sulla *clearance* di benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i biomarcatori della funzione epatica basale (ALT, AST e bilirubina) non hanno prodotto alcun effetto clinicamente rilevante sulla *clearance* di benralizumab.

Interazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, medicinali cosomministrati comunemente (montelukast, paracetamolo, inibitori della pompa protonica, macrolidi e teofillina/aminofillina) non hanno prodotto alcun effetto sulla *clearance* di benralizumab nei pazienti asmatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dato che benralizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati realizzati studi di genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia negli animali

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea in scimmie cinomolghie è stata associata a riduzioni delle conte di eosinofili nel sangue periferico e nel midollo osseo, senza riscontrare reperti tossicologici.

Gravidanza

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto su scimmie cinomolghie durante il periodo della gestazione, non sono stati osservati effetti materni, embrio-fetali o postnatali correlati all'impiego di benralizumab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi dedicati sugli animali. Non è stata riscontrata alcuna compromissione dei parametri riproduttivi di scimmie cinomolghie di sesso maschile e femminile in correlazione all'impiego di benralizumab. L'esame dei parametri di fertilità surrogata (che comprendevano i pesi dell'organo e l'istopatologia dei tessuti riproduttivi) in animali trattati con benralizumab non ha suggerito alcuna compromissione della fertilità. Tuttavia nella prole di scimmie a cui era stato somministrato durante la gravidanza è stata riscontrata una riduzione degli eosinofili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 20 (E 432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Fasenra può essere mantenuto a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare. Non agitare. Non esporre a fonti di calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Soluzione di 1 mL contenuta in una siringa preriempita monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12,7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo dello stantuffo rivestito con Fluorotec in un dispositivo di sicurezza passivo.

Confezione contenente 1 siringa preriempita.

Penna preriempita

Soluzione di 1 mL contenuta in una penna preriempita sterile, monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12,7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo rivestito con Fluorotec in una penna preriempita.

Confezione contenente 1 penna preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, lasciare che la siringa o la penna preriempita raggiunga una temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C, lasciando la confezione fuori dal frigorifero per circa 30 minuti.

Prima della somministrazione, controllare visivamente Fasenra per verificare l'assenza di particelle e alterazioni del colore. Fasenra ha un aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo, e può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco. Non usare Fasenra se il liquido è

torbido, presenta alterazioni di colore oppure se contiene particelle di grandi dimensioni o particelle estranee.

Informazioni aggiuntive e istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Fasenra mediante siringa preriempita o penna preriempita sono riportate nel foglio illustrativo e nelle 'Istruzioni per l'uso'.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1252/001 1 siringa preriempita
EU/1/17/1252/002 1 penna preriempita

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018
Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Stati Uniti d’America

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Regno Unito

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l’indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all’autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
benralizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 30 mg di benralizumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere le istruzioni per l'uso e il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Data di scadenza:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare, agitare o esporre a fonti di calore.

Conservare la siringa preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1252/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fasenra 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**SIRINGA PRERIEMPITA CONFEZIONATA IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
benralizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo
Conservare in frigorifero.
Non congelare, agitare o esporre a fonti di calore.
Conservare la siringa preriempita nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fasenra 30 mg
iniezione
benralizumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in penna preriempita
benralizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna preriempita contiene 30 mg di benralizumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione

1 penna preriempita

Ogni confezione contiene 1 Fasenra Pen

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere le istruzioni per l'uso e il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Data di scadenza:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare, agitare o esporre a fonti di calore.

Conservare la penna preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/17/1252/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fasenra 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fasenra 30 mg
iniezione
benralizumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

AstraZeneca

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita benralizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fasenra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fasenra
3. Come usare Fasenra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fasenra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fasenra e a cosa serve

Cos'è Fasenra

Fasenra contiene il principio attivo benralizumab, che è un anticorpo monoclonale, ovvero un tipo di proteina che riconosce una sostanza specifica presente nel corpo come bersaglio e si attacca ad essa. Il bersaglio di benralizumab è una proteina chiamata recettore dell'interleuchina-5 che si trova soprattutto su un tipo di globuli bianchi chiamato eosinofili.

A cosa serve Fasenra

Asma

Fasenra è usato per il trattamento dell'**asma eosinofilico severo** in soggetti adulti. L'asma eosinofilico è un tipo di asma in cui i pazienti hanno troppi eosinofili nel sangue o nei polmoni.

Fasenra è usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'asma (corticosteroidi inalatori ad alte dosi e altri medicinali antiasmatici) quando la condizione non è ben controllata solo da questi medicinali.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Fasenra è usato per trattare l'EGPA negli adulti. L'EGPA è una condizione in cui le persone hanno troppi eosinofili nel sangue e nei tessuti e hanno anche una forma di vasculite. Ciò significa che c'è un'inflammatione dei vasi sanguigni. Questa condizione colpisce più comunemente i polmoni e i seni paranasali, ma spesso colpisce altri organi come la pelle, il cuore e i reni.

Come agisce Fasenra

Gli eosinofili sono globuli bianchi coinvolti nell'inflammatione dell'asma e dell'EGPA. Attaccandosi agli eosinofili, Fasenra aiuta a ridurre il numero e l'inflammatione.

Quali sono i benefici derivanti dall'uso di Fasenra

Asma

Fasenra può ridurre il numero di attacchi di asma che sta manifestando, aiutandola a respirare meglio e a ridurre i sintomi dell'asma. Se sta assumendo medicinali chiamati 'corticosteroidi orali', l'uso di Fasenra può anche permettere di ridurre la dose giornaliera o di interrompere il trattamento con i corticosteroidi orali necessari per controllare l'asma.

EGPA

Fasenra può ridurre i sintomi e prevenire le riacutizzazioni dell'EGPA. Questo medicinale può anche consentirle di ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui ha bisogno per controllare i sintomi.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fasenra

Non usi Fasenra:

- se è **allergico** a benralizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). **Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista** se pensa di rientrare in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista prima di usare Fasenra:

- se ha un'**infezione parassitaria** o se vive in una zona in cui le infezioni parassitarie sono comuni oppure se intende recarsi in una regione che comporta tale rischio. Questo medicinale può indebolire la sua capacità di combattere alcuni tipi di infezioni parassitarie.
- se ha manifestato **in passato una reazione allergica a seguito di un'iniezione o al medicinale** (vedere paragrafo 4 per i sintomi di una reazione allergica).

Inoltre, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista se sta usando Fasenra:

- se l'**asma rimane non controllato o peggiora** durante il trattamento con questo medicinale.
- se manifesta sintomi di una **reazione allergica** (vedere paragrafo 4). Nei pazienti trattati con questo medicinale sono insorte reazioni allergiche.

Fasenra **non è un medicinale di salvataggio**. Non usarlo per trattare un attacco d'asma improvviso.

Presti attenzione ai segni di gravi reazioni allergiche

Fasenra può potenzialmente causare gravi reazioni allergiche. Deve prestare attenzione ai segni di queste reazioni (come orticaria, eruzione cutanea, problemi respiratori, svenimento, vertigini, sensazione di stordimento e/o gonfiore del viso, lingua o bocca) durante l'assunzione di Fasenra.

È importante che Lei parli con il medico su come riconoscere i primi sintomi di gravi reazioni allergiche e su come gestire queste reazioni se insorgono.

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, ogni volta che si riceve una nuova confezione di Fasenra, registrare il nome e il numero di lotto riportati sulla scatola esterna e sull'etichetta della siringa preriempita e fornire queste informazioni quando si segnalano eventuali effetti indesiderati.

Altri medicinali per l'asma o l'EGPA

Non interrompa improvvisamente l'assunzione o modifichi la dose degli altri medicinali per la sua condizione una volta iniziato il trattamento con Fasenra.

Se la sua risposta al trattamento lo permette, il medico può provare a ridurre la dose di alcuni di questi medicinali, specialmente quelli chiamati 'corticosteroidi'. Ciò deve avvenire gradualmente e sotto la supervisione diretta del medico.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, prima di usare Fasenra.

Bambini e adolescenti

Non somministrare il medicinale a soggetti di età inferiore ai 18 anni perché la sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono noti in questa popolazione.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o allattamento, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non usi Fasenra se è incinta salvo diversa indicazione del medico. Non è noto se Fasenra possa nuocere al feto.

Non è noto se i componenti di Fasenra possano passare nel latte materno. **Se sta allattando o intende allattare, consulti il medico.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Fasenra alteri la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Fasenra contiene Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,06 mg di polisorbato 20 (di origine vegetale) in ogni siringa preriempita da 30 mg. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Fasenra

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Asma

La dose raccomandata è un'iniezione da 30 mg. Riceverà le prime 3 iniezioni ogni 4 settimane. Successivamente, le iniezioni da 30 mg saranno ogni 8 settimane.

EGPA

La dose raccomandata è un'iniezione di 30 mg ogni 4 settimane.

Fasenra è somministrato tramite un'iniezione praticata sotto la cute (per via sottocutanea). Lei e il medico o l'infermiere dovete decidere se Lei debba iniettarsi Fasenra da solo/a. Lei non deve iniettarsi Fasenra da solo/a se non ha avuto precedenti esperienze con il trattamento con Fasenra, o se ha avuto reazioni allergiche con Fasenra.

Lei o la persona che La assiste dovete ricevere una formazione sul modo corretto di iniettare Fasenra. Legga attentamente le 'Istruzioni per l'uso' per la siringa preriempita prima di utilizzare Fasenra.

Se si dimentica di usare Fasenra

Se ha dimenticato di iniettarsi una dose di Fasenra si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Fasenra

Non interrompa il trattamento con Fasenra salvo diversa indicazione del medico. L'interruzione o la sospensione del trattamento con Fasenra possono causare la ricomparsa dei sintomi e di attacchi di asma.

Contatti il medico in caso di peggioramento dei sintomi dell'asma durante le iniezioni di Fasenra.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi

Consulti immediatamente il medico se ritiene di avere una reazione allergica. Queste reazioni possono comparire entro alcune ore o alcuni giorni dopo l'iniezione.

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

- anafilassi
i sintomi generalmente includono:
 - gonfiore del viso, lingua o bocca
 - problemi respiratori
 - svenimento, vertigini, sensazione di stordimento (a causa di un calo della pressione sanguigna)

Comune (può interessare **fino a 1 persona su 10**):

- reazioni di ipersensibilità (orticaria, eruzione cutanea)

Altri effetti indesiderati

Comune (può interessare **fino a 1 persona su 10**):

- mal di testa
- faringite (mal di gola)
- febbre (temperatura alta)
- reazione nel sito di iniezione (per esempio dolore, arrossamento, prurito, gonfiore in prossimità del punto in cui è stata praticata l'iniezione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fasenra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Fasenra è solo monouso.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo "Scad."

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

La siringa può essere mantenuta a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero, Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito e la data di smaltimento deve essere scritta sulla confezione.

Non agitare, congelare o esporre a fonti di calore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fasenra

Il principio attivo è benralizumab. Una siringa preriempita da 1 mL contiene 30 mg di benralizumab.

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 20 (E 432) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Fasenra e contenuto della confezione

Fasenra è una soluzione contenuta in una siringa di vetro trasparente. Il suo colore può variare da incolore a giallo. Può contenere particelle.

Fasenra è disponibile in una confezione contenente 1 siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Regno Unito

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Istruzioni per l'uso

Fasenra 30mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
benralizumab

Per iniezione sottocutanea

Siringa preriempita monouso

Prima di usare la Sua siringa preriempita Fasenra il Suo operatore sanitario deve mostrare a Lei o alla persona che La assiste come usarla correttamente.

Legga queste 'Istruzioni per l'uso' prima di iniziare a utilizzare la Sua siringa preriempita Fasenra e ogni volta che riceve una ricarica. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il Suo operatore sanitario riguardo le Sue condizioni mediche o il Suo trattamento.

Se Lei o la persona che La assiste avete una qualsiasi domanda si rivolga al Suo operatore sanitario.

Informazioni importanti

Conservare Fasenra in frigorifero tra 2°C e 8°C nella sua scatola fino a quando Lei non è pronto/a per utilizzarlo. Fasenra può essere mantenuto a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito.

Non utilizzare la siringa preriempita Fasenra se:

- è stata congelata
- è caduta a terra o è danneggiata
- è stato rotto il sigillo di sicurezza sulla scatola
- la data di scadenza (Scad.) è passata

Non:

- agitare la siringa preriempita
- condividere o riutilizzare la siringa preriempita

Se si verifica uno dei casi di cui sopra, gettare via la siringa in un contenitore per oggetti taglienti resistente alle forature e utilizzare una nuova siringa preriempita.

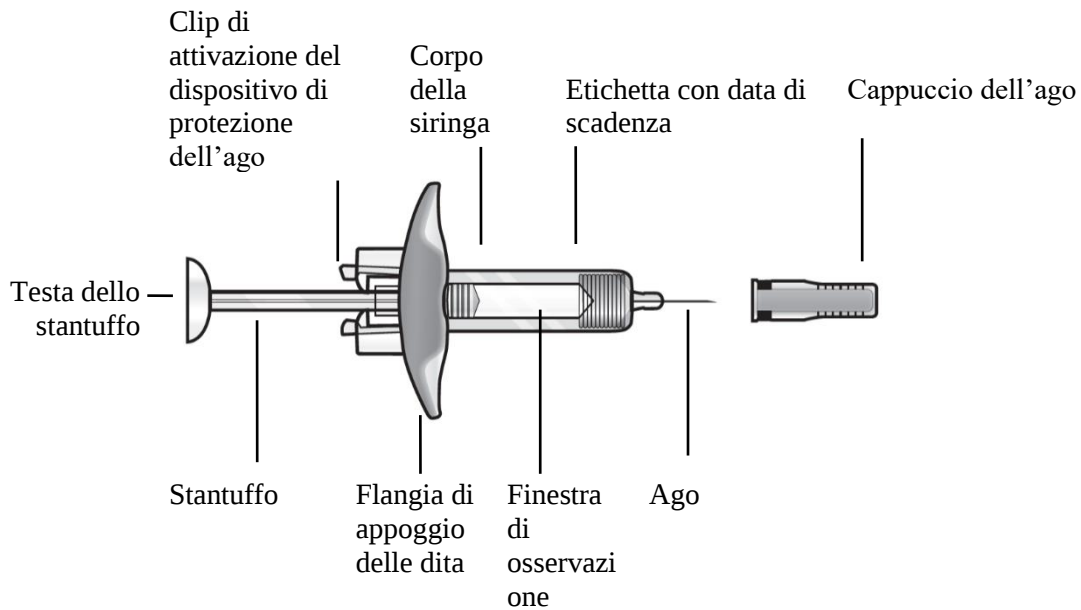
Ogni siringa preriempita Fasenra contiene una dose di Fasenra ed è monouso.

Tenere Fasenra e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

La siringa preriempita Fasenra

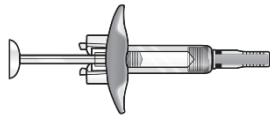
Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando non si raggiunge il passo 6 di queste istruzioni e si è pronti ad iniettare Fasenra.

Non toccare il clip di attivazione del dispositivo di protezione dell'ago per evitare di attivare troppo presto il dispositivo di sicurezza (protezione dell'ago).



Passo 1 – Radunare i materiali di consumo

- 1 siringa preriempita Fasenra dal frigorifero
- 1 salvietta imbevuta di alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza
- 1 contenitore per oggetti taglienti resistente alle forature.
(Vedere Passo 9 – Smaltire la siringa preriempita usata)



Siringa preriempita



Salvietta imbevuta di alcol



Batuffolo di cotone o garza



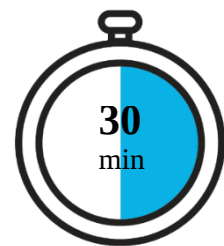
Contenitore per oggetti taglienti

Passo 2 – Prepararsi a utilizzare la sua siringa preriempita

Controllare la data di scadenza (Scad.). Non utilizzare se la data di scadenza è passata.

Prima della somministrazione, lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente di 20-25 °C lasciando la confezione fuori dal frigorifero per circa 30 minuti.

Non riscaldare la siringa preriempita in nessun altro modo. Per esempio, non riscaldarla in un microonde o con acqua calda o mettendola vicino ad altre fonti di calore. Utilizzare Fasenra entro 14 giorni dalla rimozione dal frigorifero.



Passo 3 - Controllare il liquido

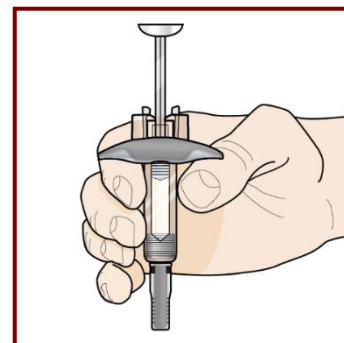
Afferrare il corpo della siringa (non lo stantuffo) per rimuovere la siringa preriempita.

Guardare il liquido attraverso la finestra di osservazione. Il liquido deve essere limpido e da incolore e giallo. Può contenere piccole particelle bianche.

Non iniettare Fasenra se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se contiene particelle di grandi dimensioni.

Si potrebbero vedere piccole bolle d'aria nel liquido. Ciò è normale.

Non deve fare nulla a riguardo.



Passo 4 – Scegliere il sito di iniezione

Il sito di iniezione raccomandato è la parte anteriore della coscia.

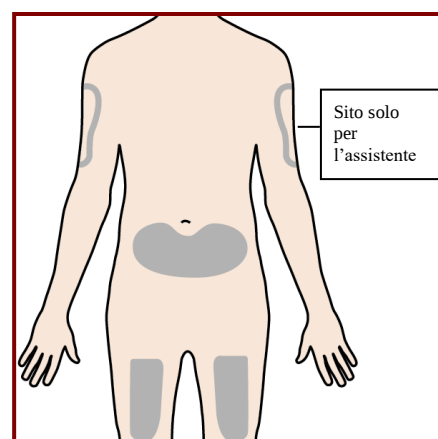
Si può anche usare la parte inferiore dell'addome.

Non iniettare:

- nell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- dove la pelle è tenera, contusa, squamosa o dura
- in cicatrici o pelle danneggiata
- attraverso l'abbigliamento

Una persona che La assiste può iniettare nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome. **Non** cercare di iniettare nel braccio da soli.

Per ciascuna iniezione, scegliere un sito differente a una distanza di almeno 3 cm dall'ultima iniezione.



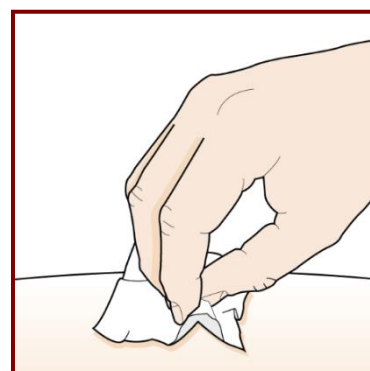
Passo 5 – Pulire il sito di iniezione

Lavarsi bene le mani con acqua e sapone.

Pulire il sito di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol con un movimento circolare. Lasciare asciugare all'aria.

Non toccare l'area pulita prima di iniettare.

Non ventilare o soffiare sull'area pulita.



Passo 6 – Tirare via il cappuccio dell'ago

Tenere il corpo della siringa con una mano e con attenzione tirare con fermezza il cappuccio dell'ago con l'altra mano.

Non tenere lo stantuffo o la testa dello stantuffo mentre si toglie il cappuccio dell'ago.

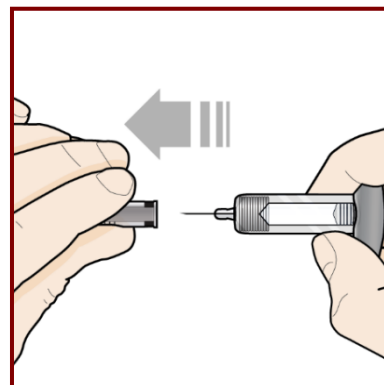
Mettere da parte il cappuccio dell'ago per gettarlo via in un secondo momento.

Si può vedere una goccia di liquido all'estremità dell'ago. Ciò è normale.

Non utilizzare la siringa se è caduta senza che il cappuccio dell'ago sia al suo posto o se l'ago è danneggiato o sporco.

Non toccare l'ago o permettere che tocchi alcuna superficie.

Procedere ai passi successivi, senza indugio.



Passo 7 - Iniettare Fasenra

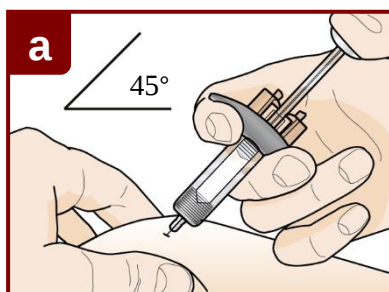
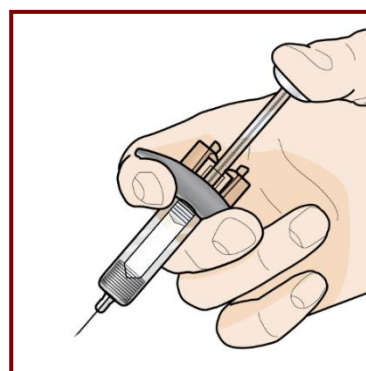
Tenere la siringa preriempita in una mano come mostrato.

Usando l'altra mano pizzicare e tenere delicatamente l'area della cute dove si vuole iniettare. Ciò crea una superficie più stabile.

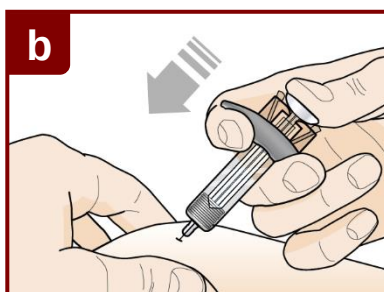
Non premere sullo stantuffo finché l'ago non sia completamente inserito nella cute.

Non tirare indietro lo stantuffo in alcun momento.

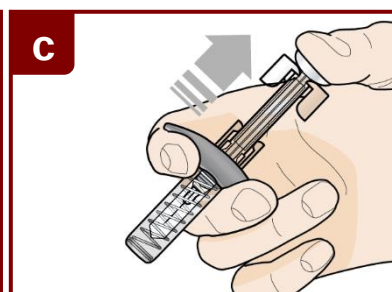
Iniettare Fasenra seguendo i passi delle figure **a**, **b** e **c**.



Con un movimento rapido e deciso inserire l'ago nella pelle pizzicata.
Inserire l'ago a un angolo di 45 gradi.



Usare il pollice per spingere verso il basso la testa dello stantuffo.
Continuare a spingere finché non si abbassa del tutto. Questo per assicurarsi di iniettare tutto il medicinale.



Mantenere il pollice premuto sulla testa dello stantuffo mentre si estrae l'ago dalla cute.
Diminuire lentamente la pressione sullo stantuffo fino a quando il dispositivo di protezione non copre l'ago.

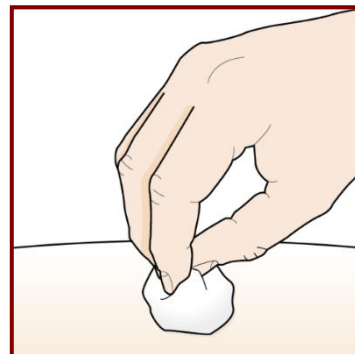
Passo 8 – Controllare il sito di iniezione

Potrebbe esserci una piccola quantità di sangue o liquido dove è avvenuta l'iniezione. Questo è normale.

Mantenere delicatamente la pressione sulla cute con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento si ferma.

Non strofinare il sito di iniezione.

Se necessario, coprire il sito di iniezione con una piccola fasciatura.



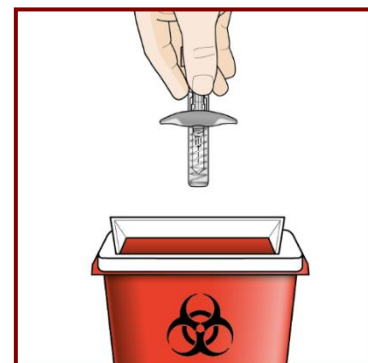
Passo 9 – Smaltire la siringa preriempita usata

- Ogni siringa preriempita contiene una singola dose di Fasenra e **non può essere riutilizzata**.
- Mettere la siringa preriempita usata **in un contenitore per materiali taglienti** resistente alle forature subito dopo l'uso.

Non gettare la siringa preriempita nei rifiuti domestici.

Non rimettere il cappuccio alla siringa preriempita.

Gettare via il cappuccio e gli altri materiali di consumo usati nei rifiuti domestici.



Linee guida per lo smaltimento

Smaltire il contenitore pieno secondo le istruzioni dell'operatore sanitario o del farmacista.

Non riciclare il contenitore usato per oggetti taglienti.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Fasenra 30 mg soluzione iniettabile in penna preriempita benralizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fasenra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fasenra
3. Come usare Fasenra Pen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fasenra Pen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fasenra e a cosa serve

Cos'è Fasenra

Fasenra contiene il principio attivo benralizumab, che è un anticorpo monoclonale, ovvero un tipo di proteina che riconosce una sostanza specifica presente nel corpo come bersaglio e si attacca ad essa. Il bersaglio di benralizumab è una proteina chiamata recettore dell'interleuchina-5 che si trova soprattutto su un tipo di globuli bianchi chiamato eosinofili.

A cosa serve Fasenra

Asma

Fasenra è usato per il trattamento dell'**asma eosinofilico severo** in soggetti adulti. L'asma eosinofilico è un tipo di asma in cui i pazienti hanno troppi eosinofili nel sangue o nei polmoni.

Fasenra è usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'asma ('corticosteroidi inalatori' ad alte dosi e altri medicinali antiasmatici) quando la condizione non è ben controllata solo da questi medicinali.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Fasenra è usato per trattare l'EGPA negli adulti. L'EGPA è una condizione in cui le persone hanno troppi eosinofili nel sangue e nei tessuti e hanno anche una forma di vasculite. Ciò significa che c'è un'inflammatione dei vasi sanguigni. Questa condizione colpisce più comunemente i polmoni e i seni paranasali, ma spesso colpisce altri organi come la pelle, il cuore e i reni.

Come agisce Fasenra

Gli eosinofili sono globuli bianchi coinvolti nell'inflammatione dell'asma e dell'EGPA. Attaccandosi agli eosinofili, Fasenra aiuta a ridurre il numero e l'inflammatione.

Quali sono i benefici derivanti dall'uso di Fasenra

Asma

Fasenra può ridurre il numero di attacchi di asma che sta manifestando, aiutandola a respirare meglio e a ridurre i sintomi dell'asma. Se sta assumendo medicinali chiamati 'corticosteroidi orali', l'uso di Fasenra può anche permettere di ridurre la dose giornaliera o di interrompere il trattamento con i corticosteroidi orali necessari per controllare l'asma.

EGPA

Fasenra può ridurre i sintomi e prevenire le riacutizzazioni dell'EGPA. Questo medicinale può anche consentirle di ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui ha bisogno per controllare i sintomi.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fasenra

Non usi Fasenra:

- se è **allergico** a benralizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). **Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista** se pensa di rientrare in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista prima di usare Fasenra:

- se ha un'**infezione parassitaria** o se vive in una zona in cui le infezioni parassitarie sono comuni oppure se intende recarsi in una regione che comporta tale rischio. Questo medicinale può indebolire la sua capacità di combattere alcuni tipi di infezioni parassitarie.
- se ha manifestato **in passato una reazione allergica a seguito di un'iniezione o al medicinale** (vedere paragrafo 4 per i sintomi di una reazione allergica).

Inoltre, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista se sta usando Fasenra:

- se l'**asma rimane non controllato o peggiora** durante il trattamento con questo medicinale.
- se manifesta sintomi di una **reazione allergica** (vedere paragrafo 4). Sono insorte reazioni allergiche in pazienti trattati con questo medicinale.

Fasenra **non è un medicinale di salvataggio**. Non usarlo per trattare un attacco d'asma improvviso.

Presti attenzione ai segni di gravi reazioni allergiche

Fasenra può potenzialmente causare gravi reazioni allergiche. Deve prestare attenzione ai segni di queste reazioni (come orticaria, eruzione cutanea, problemi respiratori, svenimento, vertigini, sensazione di stordimento e/o gonfiore del viso, lingua o bocca) mentre sta prendendo Fasenra.

È importante che Lei parli con il Suo medico su come riconoscere i primi sintomi di gravi reazioni allergiche e su come gestire queste reazioni se insorgono.

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, ogni volta che si riceve una nuova confezione di Fasenra, registrare il nome e il numero di lotto riportati sulla scatola esterna e sull'etichetta della penna preimpressa e fornire queste informazioni quando si segnalano eventuali effetti indesiderati.

Altri medicinali per l'asma o l'EGPA

Non interrompa improvvisamente l'assunzione o modifichi la dose degli altri medicinali per la sua condizione una volta iniziato il trattamento con Fasenra.

Se la sua risposta al trattamento lo permette, il medico può provare a ridurre la dose di alcuni di questi medicinali, specialmente quelli chiamati 'corticosteroidi'. Ciò deve avvenire gradualmente e sotto la supervisione diretta del medico.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, prima di usare Fasenra.

Bambini e adolescenti

Non somministrare il medicinale a soggetti di età inferiore ai 18 anni perché la sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono noti in questa popolazione.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o allattamento, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non usi Fasenra se è incinta salvo diversa indicazione del medico. Non è noto se Fasenra possa nuocere al feto.

Non è noto se i componenti di Fasenra possano passare nel latte materno. **Se sta allattando o intende allattare, consulti il medico.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Fasenra alteri la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Fasenra contiene Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,06 mg di polisorbato 20 (di origine vegetale) in ogni penna preriempita da 30 mg. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Fasenra Pen

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Asma

La dose raccomandata è un'iniezione da 30 mg. Riceverà le prime 3 iniezioni ogni 4 settimane. Successivamente le iniezioni da 30 mg saranno ogni 8 settimane.

EGPA

La dose raccomandata è un'iniezione di 30 mg ogni 4 settimane.

Fasenra è somministrato tramite un'iniezione praticata sotto la cute (per via sottocutanea). Lei e il medico o l'infermiere dovete decidere se Lei debba iniettarsi Fasenra da solo/a. Lei non deve iniettarsi Fasenra da solo/a se non ha avuto precedenti esperienze con il trattamento con Fasenra, o se ha avuto reazioni allergiche con Fasenra.

Lei o la persona che La assiste dovete ricevere una formazione sul modo corretto di iniettare Fasenra. Legga attentamente le 'Istruzioni per l'uso' per Fasenra Pen prima di utilizzare Fasenra.

Se si dimentica di usare Fasenra

Se ha dimenticato di iniettarsi una dose di Fasenra si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere il prima possibile.

Interruzione del trattamento con Fasenra

Non interrompa il trattamento con Fasenra salvo diversa indicazione del medico. L'interruzione o la sospensione del trattamento con Fasenra possono causare la ricomparsa dei sintomi e degli attacchi di asma.

Contatti il medico in caso di peggioramento dei sintomi dell'asma durante le iniezioni di Fasenra.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi

Consulti immediatamente il medico se ritiene di avere una reazione allergica. Queste reazioni possono comparire entro alcune ore o alcuni giorni dopo l'iniezione.

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

- anafilassi
 - i sintomi generalmente includono:
 - gonfiore del viso, lingua o bocca
 - problemi respiratori
 - svenimento, vertigini, sensazione di stordimento (a causa di un calo della pressione sanguigna)

Comune (può interessare **fino a 1 persona su 10**):

- reazioni di ipersensibilità (orticaria, eruzione cutanea)

Altri effetti indesiderati

Comune (può interessare **fino a 1 persona su 10**):

- mal di testa
- faringite (mal di gola)
- febbre (temperatura alta)
- reazione nel sito di iniezione (per esempio dolore, arrossamento, prurito, gonfiore in prossimità del punto in cui è stata praticata l'iniezione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fasenra Pen

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Fasenra Pen è solo monouso.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

La Fasenra Pen può essere mantenuta a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito e la data di smaltimento deve essere scritta sulla confezione.

Non agitare, congelare o esporre a fonti di calore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fasenra Pen

Il principio attivo è benralizumab. Una penna preriempita da 1 mL contiene 30 mg di benralizumab.

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato, polisorbato 20 (E 432) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Fasenra e contenuto della confezione

Fasenra è una soluzione da incolore a gialla. Può contenere particelle.

Fasenra è disponibile in una confezione contenente 1 penna preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
Regno Unito

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

benralizumab

Per iniezione sottocutanea

Penna preriempita monouso

Prima di usare Fasenra Pen il Suo operatore sanitario deve mostrare a Lei o alla persona che La assiste come usarla correttamente.

Legga queste 'Istruzioni per l'uso' prima di iniziare a utilizzare la Sua Fasenra Pen e ogni volta che riceve una ricarica. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il Suo operatore sanitario riguardo le Sue condizioni mediche o il Suo trattamento.

Se Lei o la persona che La assiste avete una qualsiasi domanda si rivolga al Suo operatore sanitario.

Informazioni importanti

Conservare Fasenra in frigorifero tra 2 °C e 8 °C nella sua scatola fino a quando Lei non sia pronto/a per utilizzarlo. Fasenra può essere mantenuto a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito.

Non utilizzare Fasenra Pen se:

- è stata congelata
- è caduta a terra o è danneggiata
- è stato rotto il sigillo di sicurezza sulla scatola
- la data di scadenza (Scad.) è passata

Non:

- agitare Fasenra Pen
- condividere o riutilizzare Fasenra Pen

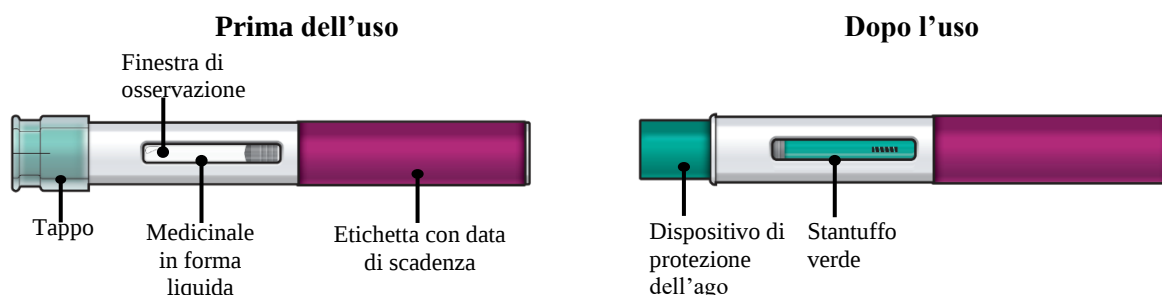
Se si verifica uno dei casi di cui sopra, gettare via Fasenra Pen in un contenitore per oggetti taglienti resistente alle forature e utilizzare una nuova Fasenra Pen.

Ogni Fasenra Pen contiene una dose di Fasenra ed è monouso.

Tenere Fasenra e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

La Fasenra Pen

Non rimuovere il cappuccio fino a quando non si sia raggiunto il passo 6 di queste istruzioni e non si sia pronti a iniettare Fasenra.



Passo 1 – Radunare i materiali di consumo

- 1 Fasenra Pen dal frigorifero
- 1 salvietta imbevuta di alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza
- 1 contenitore per oggetti taglienti resistente alle forature.
(Vedere Passo 10 – Smaltire la Fasenra Pen usata in modo sicuro)



Fasenra Pen



Salvietta imbevuta di
alcol



Batuffolo di cotone o
garza



Contenitore per oggetti
taglienti

Passo 2 – Prepararsi a utilizzare la Sua Fasenra Pen

Controllare la data di (Scad.) scadenza. Non utilizzare se la data di scadenza è passata.

Prima della somministrazione, lasciare che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente di 20-25 °C lasciando la confezione fuori dal frigorifero per circa 30 minuti.

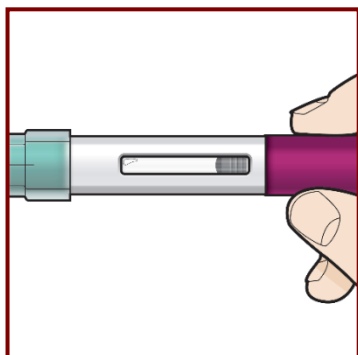
Non riscaldare la Fasenra pen in nessun altro modo. Per esempio, non riscaldarla in un microonde, con acqua calda o mettendola vicino ad altre fonti di calore.

Utilizzare Fasenra entro 14 giorni dalla rimozione dal frigorifero.

Non rimuovere il tappo fino a quando non si sia raggiunto il passo 6.



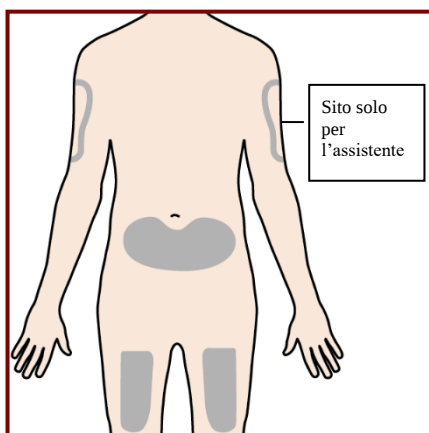
Passo 3 – Controllare il liquido



Guardare il liquido nella Fasenra Pen attraverso la finestra di osservazione. Il liquido deve essere limpido e da incolore a giallo. Può contenere piccole particelle bianche.

Non iniettare Fasenra se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se contiene particelle di grandi dimensioni. Si potrebbero vedere piccole bolle d'aria nel liquido. Ciò è normale. Non si deve fare nulla a riguardo.

Passo 4 – Scegliere il sito di iniezione



Il sito di iniezione raccomandato è la parte anteriore della coscia. Si può anche usare la parte inferiore dell'addome.

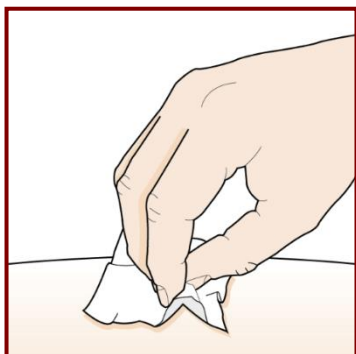
Non iniettare:

- nell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- dove la pelle è tenera, contusa, squamosa o dura
- in cicatrici o pelle danneggiata
- attraverso l'abbigliamento

Una persona che La assiste può iniettare nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome. **Non** cercare di iniettare nel braccio da soli.

Per ciascuna iniezione, scegliere un sito differente a una distanza di almeno 3 cm dall'ultima iniezione.

Passo 5 – Pulire il sito di iniezione

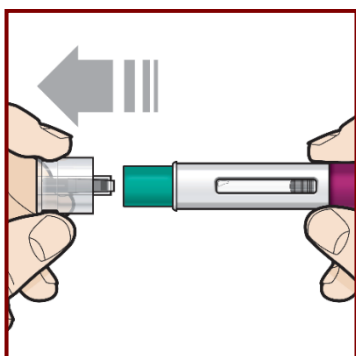


Lavarsi bene le mani con acqua e sapone.
Pulire il sito di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol con un movimento circolare. Lasciare asciugare all'aria.

Non toccare l'area pulita prima di iniettare.

Non ventilare o soffiare sull'area pulita.

Passo 6 – Tirare via il tappo



Tenere la Fasenra Pen con una mano. Con attenzione tirare con fermezza il tappo con l'altra mano.

Mettere da parte il tappo per gettarlo via in un secondo momento. Il dispositivo di protezione dell'ago verde è ora esposto. Serve a evitare che l'ago venga toccato.

Non cercare di toccare l'ago o di premere con il dito il dispositivo di protezione dell'ago.

Non cercare di rimettere il tappo della Fasenra Pen. Si potrebbe causare un'iniezione troppo anticipata o danneggiare l'ago.

Completare i passi successivi subito dopo avere rimosso il tappo.

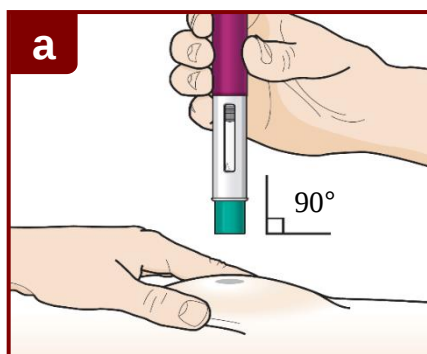
Passo 7 - Iniettare Fasenra

Seguire le istruzioni dell'operatore sanitario in merito alle modalità di iniezione. Si può sia pizzicare delicatamente il sito di iniezione che fare l'iniezione senza pizzicare la cute.

Iniettare Fasenra seguendo i passi delle figure **a**, **b**, **c** e **d**.

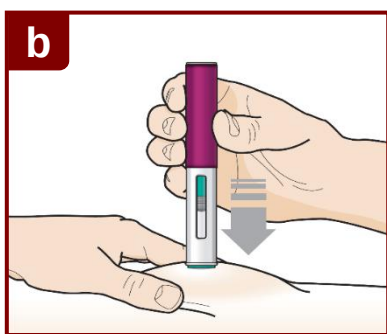
Tenere ferma la Fasenra Pen per l'intera iniezione.

Non modificare la posizione della Fasenra Pen dopo l'inizio dell'iniezione.



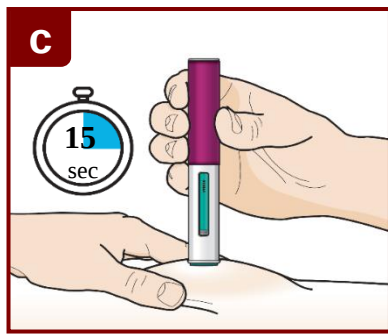
Posizionare la Fasenra Pen sul sito di iniezione.

Posizionare il dispositivo di protezione dell'ago della Fasenra Pen in modo piatto rispetto alla cute (angolo di 90 gradi). Assicurarsi di potere vedere la finestra di osservazione.



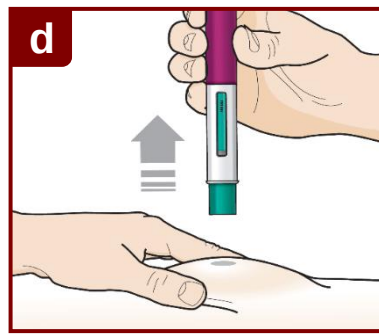
Premere con decisione.

Si sentirà un clic. Un 'clic' indica che l'iniezione è iniziata. Lo stantuffo verde si muoverà verso il basso nella finestra di osservazione durante l'iniezione.



Tenere premuto saldamente per 15 secondi.

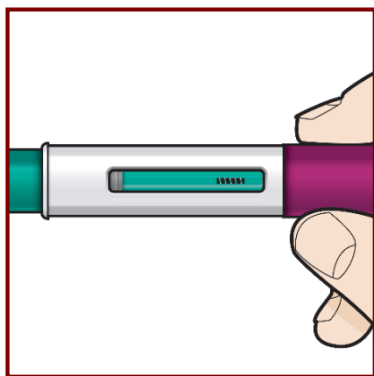
Si sentirà un secondo 'clic'. Il secondo clic indica che l'iniezione è terminata. Lo stantuffo verde riempirà la finestra di osservazione.



Sollevare la Fasenra Pen verso l'alto.

Il dispositivo di protezione dell'ago scivolerà verso il basso e si bloccherà in posizione sopra l'ago.

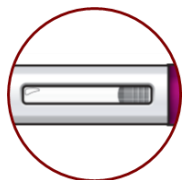
Passo 8 – Controllare la finestra di osservazione



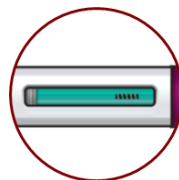
Controllare la finestra di osservazione per assicurarsi che tutto il liquido sia stato iniettato.

Se lo stantuffo verde non riempie la finestra di osservazione si potrebbe non avere ricevuto la dose completa. Se ciò accade o in caso di altri dubbi, rivolgersi al proprio operatore sanitario.

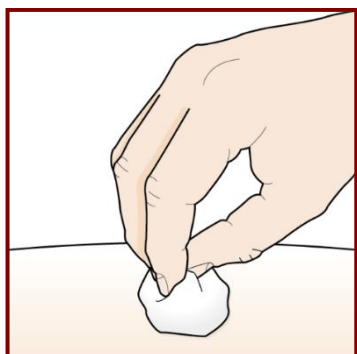
Prima
dell'iniezione



Dopo
l'iniezione



Passo 9 – Controllare il sito di iniezione



Potrebbe esserci una piccola quantità di sangue o liquido dove è avvenuta l'iniezione. Questo è normale.

Mantenere delicatamente la pressione sulla cute con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento si ferma.

Non strofinare il sito di iniezione.

Se necessario coprire il sito di iniezione con una piccola fasciatura.

Passo 10 – Smaltire in modo sicuro la Fasenra Pen usata



- Ogni Fasenra Pen contiene una singola dose di Fasenra e **non può essere riutilizzata**.
- Mettere la Fasenra Pen usata **in un contenitore per materiali taglienti** resistente alle forature subito dopo l'uso.

Non gettare la Fasenra Pen nei rifiuti domestici.

Gettare via il tappo e gli altri materiali di consumo usati nei rifiuti domestici.

Linee guida per lo smaltimento

Smaltire il contenitore pieno secondo le istruzioni dell'operatore sanitario o del farmacista.

Non riciclare il contenitore usato per oggetti taglienti.