

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **FASENRA**[®]

benralizumab injectable

30 mg/mL en solution pour injection sous-cutanée

Pr **FASENRA PEN**^{MC}

benralizumab injectable

30 mg/mL en solution pour injection sous-cutanée

Anti-éosinophile
(Anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-5)

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Midlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'approbation initiale :
22 février 2018

Date de révision :
10 février 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 225080

FASENRA[®] est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Mises en garde et précautions – Sensibilité et résistance (7)	02/2019
Effets indésirables – Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance (8.3)	02/2019
Renseignements destinés aux patients	05/2019
Indication (1.0)	02/2019
Posologie et administration – Considérations posologiques (3.1)	02/2019
Posologie et administration – Posologie recommandée et ajustement posologique (3.2)	02.2019
Posologie et administration – Administration (3.3)	02/2019
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	02/2019
Effets indésirables – Effets indésirables observés au cours des études cliniques (8.2)	02.2019
Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament (9.2)	02/2019
Mode d'action et pharmacologie clinique – Pharmacodynamie (10.2)	02/2019
Conservation, stabilité et élimination (12.0)	02/2019
Renseignements pharmaceutiques (13.0)	02.2019
Études cliniques – Étude de prolongation à long terme (14.3)	02/2019
Mode d'emploi – Seringue préremplie	02/2019
Mode d'emploi – Auto-injecteur	02/2019

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants et adolescents	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
3.3 Administration	5
3.4 Dose oubliée	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 DESCRIPTION	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	8

7.1.1	Femmes enceintes	8
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3	Enfants et adolescents.....	8
7.1.4	Personnes âgées.....	9
8	EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1	Aperçu des effets indésirables	9
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.3	Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1	Aperçu	12
9.2	Interactions médicament-médicament	12
9.3	Interactions médicament-aliments	12
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.5	Interactions médicament-examens de laboratoire	13
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d’action	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Plan de l’étude et caractéristiques démographiques des participants.....	18
14.2	Résultats de l’étude	21
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	28
	MODE D’EMPLOI – SERINGUE PRÉREMPLIE.....	33
	MODE D’EMPLOI – AUTO-INJECTEUR.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FASENRA (benralizumab injectable) est indiqué en traitement d'entretien d'appoint chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique sévère.

FASENRA n'est pas indiqué pour le traitement d'autres troubles éosinophiliques ni pour faire céder un bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

1.1 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : FASENRA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité de FASENRA n'ont pas été établies chez les patients âgés de 12 à 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il y a peu de données sur l'utilisation de FASENRA chez les patients de 65 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale relative à l'efficacité ou à l'innocuité de FASENRA chez les patients âgés et les patients adultes traités par FASENRA dans le cadre des études cliniques. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une sensibilité chez certaines personnes plus âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

FASENRA (benralizumab injectable) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au benralizumab ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

FASENRA (benralizumab injectable) est prévu pour une utilisation sous-cutanée seulement.

Le traitement par FASENRA doit être instauré par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère.

Après avoir reçu une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée et de l'information sur les signes et les symptômes liés aux réactions d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), les patients ou leurs aidants peuvent administrer FASENRA si leur médecin le juge approprié et effectue un suivi médical, si nécessaire. L'administration de FASENRA par les patients ou leurs aidants ne doit être envisagée que s'ils ont fait preuve de leur capacité à administrer FASENRA.

La surveillance des patients est recommandée après l'administration d'agents biologiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de FASENRA est de 30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite par voie sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Le haut du bras peut être utilisé si l'injection est effectuée par un professionnel de la santé ou un aidant.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : FASENRA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité de FASENRA n'ont pas été établies chez les patients âgés de 12 à 18 ans (voir ÉTUDES CLINIQUES). Aucune étude n'a été menée chez des enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

3.3 Administration

Un patient peut s'auto-injecter FASENRA ou l'aidant du patient peut administrer FASENRA si le professionnel de la santé le juge approprié. Ce dernier doit veiller à ce que l'instauration du traitement et le suivi des patients soient effectués de manière appropriée. Une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée au moyen de la seringue préremplie ou de l'auto-injecteur (FASENRA PEN) doit être donnée en suivant les instructions du MODE D'EMPLOI.

Il faut dire aux patients de surveiller les signes d'anaphylaxie et d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si, après l'auto-administration, ils soupçonnent une réaction anaphylactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance).

Ne pas administrer FASENRA dans un endroit où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou dure.

Avant l'administration, réchauffer FASENRA en plaçant le produit à température ambiante. Cela prend généralement 30 minutes lorsque le produit est réfrigéré.

Des renseignements et des instructions supplémentaires sur la préparation et l'administration de FASENRA avec la seringue préremplie ou l'auto-injecteur (FASENRA PEN) sont fournis dans le MODE D'EMPLOI.

3.4 Dose oubliée

Si une dose est omise ou si le patient est incapable de se présenter à un rendez-vous pour l'une des injections, la dose manquée devrait être administrée dès que possible.

4 SURDOSAGE

Des doses pouvant atteindre 200 mg ont été administrées par voie sous-cutanée dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients atteints d'asthme sans indication d'effets toxiques liés à la dose.

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose avec FASENRA (benralizumab injectable). En cas de surdose, il faut surveiller le patient au cas où il présenterait des signes ou des symptômes d'effets indésirables et lui administrer un traitement symptomatique de soutien approprié.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Par injection sous-cutanée	30 mg/mL en solution dans : <ul style="list-style-type: none">• une seringue préremplie uniservice de 1 mL• un auto-injecteur uniservice de 1 mL	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 20 et eau pour injection

Seringue préremplie

FASENRA (benralizumab injectable) est offert dans un emballage contenant une seringue préremplie uniservice stérile.

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL (30 mg/mL). La seringue préremplie a un corps en verre de type I et est munie d'une aiguille d'acier inoxydable de 12,7 mm de calibre 29, d'un protège-aiguille rigide et d'un bouchon-piston recouvert d'une pellicule de FluoroTec, assemblés dans un dispositif de protection passif pour prévenir les piqûres d'aiguille.

Auto-injecteur

FASENRA est offert dans un emballage contenant un auto-injecteur uniservice stérile (FASENRA PEN).

Chaque auto-injecteur contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL (30 mg/mL). L'auto-injecteur a un corps en verre de type I et est muni d'une aiguille d'acier inoxydable de 12,7 mm de calibre 29, d'un protège-aiguille rigide et d'un bouchon recouvert d'une pellicule de FluoroTec.

6 DESCRIPTION

FASENRA (benralizumab injectable) est un anticorps monoclonal (IgG1, kappa) ciblé et humanisé qui se lie sélectivement à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R α) humain, et cette liaison est caractérisée par une faible constante de dissociation. Le benralizumab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par des techniques d'ADN recombinant. Le poids moléculaire du benralizumab est d'environ 150 000 daltons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes d'asthme aigu ou aggravation de la maladie : FASENRA (benralizumab injectable) ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus ou des exacerbations aiguës de l'asthme. **Il ne faut pas utiliser FASENRA pour le traitement du bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique.**

On doit recommander aux patients de consulter un médecin si leurs symptômes d'asthme ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par FASENRA.

Réduction des doses de corticostéroïdes :

Il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de corticostéroïdes après avoir amorcé le traitement par FASENRA. La réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes généraux de sevrage et/ou révéler des atteintes qui étaient auparavant réprimées par une corticothérapie à action générale. S'il y a lieu de réduire les doses de corticostéroïdes, ces réductions doivent être faites de manière graduelle et sous la supervision d'un médecin.

Infection

Les éosinophiles peuvent participer à la réaction immunologique déclenchée par certaines infections helminthiques. Les patients qui présentaient des infections helminthiques connues ont été exclus des essais cliniques. On ignore si FASENRA peut influencer la réponse du patient aux infections helminthiques. Les patients atteints d'une infection helminthique préexistante doivent être traités pour cette infection avant d'amorcer le traitement par FASENRA.

Si les patients deviennent infectés tandis qu'ils reçoivent un traitement par FASENRA et qu'ils ne répondent pas au traitement antihelminthique, il faut cesser temporairement le traitement par FASENRA jusqu'à ce que l'infection se soit résorbée.

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité (p.ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée) sont survenues après l'administration de FASENRA. Ces réactions pourraient se produire au cours des heures ayant suivi l'administration du médicament, mais elles sont survenues tardivement dans certains cas (c.-à-d. après quelques jours). Si une réaction d'hypersensibilité survient, l'administration de FASENRA doit être interrompue (voir CONTRE-INDICATIONS).

Santé sexuelle

Fertilité : Il n'y a pas de données sur l'effet de FASENRA sur la fertilité humaine. Une étude réalisée chez le singe n'a révélé aucun effet sur les organes reproducteurs ou les paramètres de la reproduction (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de FASENRA n'a fait l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte. Dans les essais cliniques, il y a eu trop peu de grossesses pour tirer des conclusions sur les effets du médicament sur la santé maternelle et fœtale ainsi que sur les paramètres du développement. Une étude réalisée chez le singe a montré que le benralizumab est pharmacologiquement actif chez les petits qui y ont été exposés durant l'organogenèse jusqu'à la parturition. Une exposition générale au benralizumab et une réduction du nombre d'éosinophiles ont été observées chez les petits des animaux exposés. Les études sur les animaux n'ont pas révélé d'effets additionnels sur la gestation ou sur le développement du nouveau-né et du nourrisson (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les études sur les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez les humains; par conséquent, on ne sait pas si FASENRA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

FASENRA ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes pendant qu'elles reçoivent FASENRA et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Registre des grossesses

Un registre des grossesses a été créé afin de surveiller les résultats maternels et fœtaux chez les femmes enceintes exposées à FASENRA. Les professionnels de la santé sont encouragés à y inscrire leurs patientes, et les femmes enceintes sont invitées à s'y inscrire elles-mêmes en composant le 1-877-311-8972 ou en visitant le site <http://mothertobaby.org/ongoing-study/fasenra/>.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant la présence de FASENRA dans le lait maternel humain, ni sur les effets du produit chez le nourrisson allaité ou encore sur ses effets sur la production de lait. Une décision s'impose, soit cesser l'allaitement, soit s'abstenir d'utiliser le benralizumab ou en cesser l'administration, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et des bienfaits du médicament pour la santé de la mère.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : FASENRA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité de FASENRA n'ont pas été établies chez les patients âgés de 12 à 18 ans (voir ÉTUDES CLINIQUES). Peu d'adolescents (N = 108) ont été inscrits aux études pivots sur FASENRA et les exacerbations de l'asthme. Aucune étude n'a été menée chez des enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur le nombre total de patients ayant participé aux études cliniques sur le benralizumab, 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 0,4 %, de 75 ans ou plus. Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une sensibilité chez certaines personnes plus âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours des études cliniques réalisées chez des patients atteints d'asthme sévère de phénotype éosinophilique, les effets indésirables du médicament les plus souvent signalés durant le traitement ont été les céphalées, la pharyngite, la pyrexie et des réactions d'hypersensibilité.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les heures ou les jours qui suivent l'administration de FASENRA (benralizumab injectable), notamment : enflure du visage, de la bouche ou de la langue, évanouissements, étourdissements ou sensation de tête légère, urticaire, problèmes respiratoires et éruptions cutanées.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans trois études de phase III (SIROCCO, CALIMA et ZONDA), 1808 patients ont reçu au moins 1 dose de FASENRA (voir ÉTUDES CLINIQUES). Les données présentées ci-dessous rendent compte de l'exposition à FASENRA de 1663 patients atteints d'asthme sévère, dont 1556 patients exposés pendant au moins 24 semaines et 1387 patients exposés pendant au moins 48 semaines. Les données sur l'exposition à FASENRA aux fins de l'analyse de l'innocuité proviennent d'études de phase III (SIROCCO et CALIMA) contrôlées par placebo et d'une durée de 48 semaines (FASENRA toutes les 4 semaines [n = 841], FASENRA toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis toutes les 8 semaines [n = 822] et le placebo [n = 847]). Bien qu'un schéma posologique préconisant l'administration de FASENRA toutes les 4 semaines ait aussi été utilisé dans le cadre des essais cliniques, la posologie recommandée est l'administration toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis toutes les 8 semaines par la suite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence de 1 % ou plus sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 Manifestations indésirables survenues à une fréquence de 1 % ou plus sous FASENRA et dépassant de 1 % ou plus la fréquence observée sous placebo chez des patients atteints d'asthme éosinophilique sévère (études SIROCCO et CALIMA)

	FASENRA (n = 822) n (%)	Placebo n = 847 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	23 (3 %)	13 (2 %)
Infections et infestations		
Pharyngite	33 (4 %)	21 (2 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	30 (4 %)	19 (2 %)
Myalgie	16 (2 %)	7 (1 %)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	68 (8 %)	52 (6 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	27 (3 %)	17 (2 %)

Immunogénicité : À l'instar des autres anticorps monoclonaux, le traitement par FASENRA peut entraîner une réponse anticorps anti-médicament (AAM) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Immunogénicité). Cependant, il n'y a pas de corrélation évidente entre l'apparition d'AAM et l'efficacité ou les manifestations indésirables.

Étude de phase III sur la réduction des corticostéroïdes oraux (ZONDA)

Dans l'étude ZONDA, 73 patients ont reçu au moins une dose de FASENRA, conformément au schéma posologique recommandé, tout en prenant une dose quotidienne de corticostéroïde oral (CSO) (7,5 à 40 mg par jour) en plus d'un traitement d'entretien par un CSI à dose élevée et un BALA. Des fréquences de céphalées et de pyrexie numériquement plus élevées ont été rapportées dans ce groupe, comparativement à celui recevant le placebo. Les autres effets indésirables observés sous FASENRA se sont produits à une fréquence semblable à celle sous placebo. Les résultats relatifs à l'innocuité de l'étude ZONDA étaient semblables à ceux des études SIROCCO et CALIMA.

Les effets indésirables (manifestations considérées comme possiblement liées au traitement par le benralizumab) ont été mis en évidence à la suite de l'évaluation de toutes les données de deux essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo; ils comprenaient les suivants :

céphalées, pharyngite (définie par le groupe de termes privilégiés suivants : «pharyngite», «pharyngite bactérienne», «pharyngite virale», «pharyngite streptococcique»), pyrexie, réaction d'hypersensibilité (définie par le groupe de termes privilégiés suivants : «urticaire», «urticaire papuleuse» et «éruption cutanée») et réaction au point d'injection (toutes fréquentes : $\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

En plus des manifestations mentionnées dans le tableau 2, les manifestations indésirables rapportées moins fréquemment (définies par une fréquence inférieure à 1 % dans le groupe traité par FASENRA toutes les 8 semaines) dans les études SIROCCO et CALIMA et qui ont été signalées par au moins 2 patients recevant FASENRA toutes les 8 semaines, mais par aucun des patients recevant le placebo, sont présentées ci-dessous.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, lymphadénopathie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne

Troubles oculaires : hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique, frissons, sensation de froid, hyperpyrexie, hyperthermie, papule au point d'injection, douleur

Troubles hépatobiliaires : cholécystite

Troubles du système immunitaire : allergie alimentaire

Infections et infestations : appendicite, gingivite, sinusite virale

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : morsure d'arthropode, piqûre d'arthropode, lésion oculaire, lésion méniscale, plaie par arme blanche

Examens : résultat positif au test bactérien, hausse de la phosphatase alcaline sanguine

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, exostose

Troubles du système nerveux : névralgie

Troubles psychiatriques : nervosité, crise de panique, trouble du sommeil

Troubles rénaux et urinaires : hématurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysménorrhée, kyste ovarien, douleur pelvienne, polype utérin

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypertrophie des cornets nasaux, inflammation des voies respiratoires

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique

Troubles vasculaires : hypertension essentielle, hématome, hypotension, lymphœdème, hypotension orthostatique, froideur périphérique

Étude de prolongation sur l'innocuité (BORA)

Chez un sous-ensemble sélectionné de patients atteints d'asthme éosinophilique sévère, qui étaient tolérants à FASENRA et qui ont participé à l'étude de prolongation BORA à simple insu et non contrôlée (n = 440) d'une durée de 56 semaines, le profil d'innocuité de FASENRA était conforme à celui observé dans les études contrôlées par placebo.

8.3 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Les effets indésirables additionnels suivants ont été notés après l'homologation de FASENRA.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie (p. ex. réaction anaphylactique, œdème de Quincke).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et les mécanismes de liaison aux protéines n'interviennent pas dans l'élimination du benralizumab. Il n'y a aucun signe d'expression de l'IL-5R α sur les hépatocytes et la déplétion des éosinophiles ne produit pas d'altération générale chronique des cytokines pro-inflammatoires.

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée.

On ne s'attend pas à un effet du benralizumab sur la pharmacocinétique de médicaments administrés en concomitance. Selon l'analyse de population, les médicaments fréquemment administrés en concomitance avec FASENRA n'ont eu aucun effet sur l'élimination du benralizumab chez les patients atteints d'asthme.

9.3 Interactions médicament-aliments

Étant donné que FASENRA est administré par injection sous-cutanée, il ne risque pas d'interagir avec des aliments.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été réalisée.

9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune étude officielle concernant les effets du médicament sur les examens de laboratoire n'a été réalisée.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FASENRA (benralizumab injectable) est un anticorps monoclonal (IgG1, kappa) ciblé, humanisé et afucosylé qui se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R α) humain avec une constante de dissociation de 16 pM. Le récepteur IL-5 est exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles. Les résultats des études *in vitro* ont également montré que l'absence de fucose dans le domaine Fc du benralizumab engendre une plus forte affinité de liaison (45,5 nM) pour les récepteurs Fc γ RIII, qui sont exprimés sur les cellules immunitaires effectrices telles que les cellules NK (*natural killer*). *In vitro*, le benralizumab entraîne l'apoptose des éosinophiles et des basophiles grâce à la stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

L'inflammation est une composante importante de la pathogenèse de l'asthme. Or, les éosinophiles ainsi que d'autres types de cellules (p. ex. mastocytes, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex. histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) interviennent dans l'inflammation de l'asthme. Le benralizumab réduit l'inflammation éosinophilique en stimulant l'ADCC; toutefois, le mode d'action précis du benralizumab dans l'asthme n'a pas encore été établi avec certitude.

10.2 Pharmacodynamie

Des réductions liées à la dose dans les taux d'éosinophiles dans le sang ont été observées à la suite de l'administration par voie s.c. du benralizumab chez des patients atteints d'asthme. Dans le cadre d'un essai de phase II de détermination de la dose d'une durée de 52 semaines, des patients asthmatiques ont reçu 1 de 3 doses de benralizumab (2 mg [n =81], 20 mg [n = 81] ou 100 mg [n = 222]) toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite, ou un placebo (n = 222). Lors de l'administration de la dernière dose (semaine 40), la concentration médiane d'éosinophiles dans le sang était de 170/mcL, 100/mcL, 50/mcL et 40/mcL dans les groupes recevant respectivement le placebo, 2, 20 et 100 mg de benralizumab, soit une diminution de 11 %, 68 %, 82 % et 79 % par rapport aux concentrations initiales.

Une diminution de la concentration des éosinophiles dans le sang a été observée 24 heures après l'administration du médicament dans un essai de phase II.

Durant les études de phase III portant sur les exacerbations de l'asthme, SIROCCO et CALIMA, l'administration s.c. du benralizumab à la dose recommandée a entraîné la réduction du taux d'éosinophiles dans le sang à un nombre absolu médian de 0 cellule/mcL, ce qui correspond à une réduction médiane de 100 % (voir ÉTUDES CLINIQUES). Ces déplétions presque complètes des éosinophiles dans le sang ont été observées dès la première mesure après 4 semaines de traitement et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement dans la cohorte dont la concentration initiale d'éosinophiles dans le sang était égale ou supérieure à 300/mcL et la cohorte dont la concentration initiale était inférieure à 300/mcL. Le maintien d'une déplétion presque complète des éosinophiles a été observé pendant toute l'étude de prolongation de 56 semaines (BORA), conformément aux essais antérieurs.

Le traitement par le benralizumab a également été associé à des réductions du taux de basophiles dans le sang. Dans l'essai de phase II de détermination de la dose, à la semaine 52 (12 semaines après la dernière dose), le nombre médian de basophiles dans le sang était passé à 42, 18, 17 et 46 cellules/mcL dans les groupes recevant respectivement 2 mg, 20 mg et 100 mg de benralizumab et le placebo, comparativement à des valeurs initiales de 45, 52, 46 et 40 cellules/mcL.

Immunogénicité

Dans l'ensemble, une réponse anticorps anti-médicament (AAM) est apparue en cours de traitement chez 107 des 809 patients (13 %) traités par FASENRA selon le schéma posologique recommandé pendant la période de traitement de phase III et contrôlée par placebo de 48 à 56 semaines. Au total, 12 % des patients traités par FASENRA (94 sur 809) ont produit des anticorps neutralisants. La présence d'anticorps anti-benralizumab était associée à une élimination accrue du benralizumab et à des taux d'éosinophiles dans le sang plus élevés chez les patients présentant un titre élevé d'AAM comparativement aux patients exempts d'anticorps. Aucune association entre la présence d'AAM et l'efficacité ou l'innocuité n'a été observée.

Chez un sous-ensemble sélectionné de patients atteints d'asthme éosinophilique sévère, qui étaient tolérants à FASENRA et qui ont participé à l'étude de prolongation BORA à simple insu et non contrôlée d'une durée de 56 semaines, des anticorps sont apparus en cours de traitement chez 18 patients de plus sur 510 (4 %). Chez les patients porteurs d'AAM dans les essais précédents, les titres d'anticorps sont demeurés stables au cours de la deuxième année de traitement. Conformément aux résultats des essais antérieurs, aucune association entre la présence d'AAM et l'efficacité ou l'innocuité n'a été observée.

Les données reflètent le pourcentage de patients dont les résultats indiquaient la présence d'anticorps anti-benralizumab lors de dosages particuliers. La fréquence de production d'AAM observée dépend fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la méthode de dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte de l'échantillon, les médicaments concomitants et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions de la comparaison de la fréquence d'anticorps anti-benralizumab à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du benralizumab était environ proportionnelle à la dose chez les patients asthmatiques à la suite de l'administration sous-cutanée dans un éventail posologique allant de 20 à 200 mg.

Absorption : La demi-vie d'absorption du benralizumab après son administration sous-cutanée à des patients asthmatiques était d'environ 3,5 jours. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue estimée était d'environ 59 % et il n'y avait aucune différence d'importance clinique dans la biodisponibilité relative en fonction de l'administration dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les volumes central et périphérique de distribution du benralizumab étaient de 3,1 L et 2,5 L, respectivement, pour une personne de 70 kg.

Métabolisme : Le benralizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans le corps et non limitées au tissu hépatique.

Élimination : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du benralizumab est linéaire et aucun signe n'a été observé pointant vers une voie d'élimination faisant intervenir le récepteur cible. La clairance générale (CL) estimée du benralizumab était de 0,29 L/jour. Après l'administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination était d'environ 15,5 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents (> 18 ans) : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'incidence sur l'élimination du benralizumab.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'incidence sur l'élimination du benralizumab.

Race ou sexe : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont révélé qu'il n'y a pas d'effet significatif de la race et du sexe sur l'élimination du benralizumab.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique officielle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet d'une atteinte rénale sur le benralizumab. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance du benralizumab était comparable chez les patients dont la clairance de la créatinine se situait entre 30 et 80 mL/minute et les patients ayant une fonction rénale normale. Il existe peu de données concernant les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute; cependant, le benralizumab n'est pas excrété par voie rénale.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique officielle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet d'une atteinte hépatique sur le benralizumab. Les anticorps monoclonaux IgG ne sont pas principalement éliminés par voie hépatique; une altération de la fonction hépatique ne devrait donc pas influencer sur l'élimination du benralizumab. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) au départ n'ont aucun effet d'importance clinique sur l'élimination du benralizumab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). FASENRA (benralizumab injectable) peut être conservé à température ambiante sans dépasser 25 °C pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté. Conserver l'auto-

injecteur FASENRA PEN ou la seringue préremplie dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas exposer à la chaleur. Jeter le médicament inutilisé dans un contenant destiné aux objets pointus et tranchants. Ne pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur l'étiquette; la date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas agiter. Ne pas utiliser le produit s'il a été congelé.

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Benralizumab

Nom chimique : Immunoglobuline G1, anti-(chaîne α du récepteur de l'interleukine-5 humain); dimère du disulfure entre la chaîne lourde de l'anticorps monoclonal humain-murin MEDI-563 et la chaîne α de l'anticorps monoclonal humain-murin MEDI-563.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le benralizumab est composé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères ayant un poids moléculaire total d'environ 150 kDa.

Formule développée : Le benralizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé afucosylé de type IgG1 κ d'environ 150 kDa, oligosaccharides compris. L'anticorps est composé de deux chaînes lourdes identiques d'environ 49 400 Da chacune et de deux chaînes légères identiques d'environ 23 500 Da chacune. Le benralizumab contient des oligosaccharides complexes biantennaires principalement N-liés à chaque chaîne lourde à l'Asn-301, sans fucose. La taille moyenne de l'oligosaccharide est d'environ 1500 Da par chaîne lourde.

Propriétés physicochimiques : Le benralizumab a un point isoélectrique (pI) de 8,4-8,9, une densité de 1,071 g/mL et un coefficient d'extinction (déterminé expérimentalement) de 1,43 (mg/mL)⁻¹cm⁻¹.

Caractéristiques du produit

FASENRA (benralizumab injectable) est un anticorps monoclonal (IgG1, kappa) ciblé et humanisé qui se lie sélectivement à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R α) humain, et cette liaison est caractérisée par une faible constante de dissociation. Le benralizumab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par des techniques d'ADN recombinant.

FASENRA est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide à opalescente, incolore à jaune pour injection sous-cutanée. Étant donné que FASENRA est une protéine, des particules translucides ou blanches à blanc cassé peuvent être présentes dans la solution. Chaque seringue préremplie uniservice et à dose unique contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL. Chaque auto-injecteur uniservice et à dose unique contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

Tableau 3 Résumé des caractéristiques démographiques des patients participant aux essais cliniques de phase III sur l'asthme

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe n (%)
D3250C00017 (SIROCCO)	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité du benralizumab chez les patients dont l'asthme sévère n'est pas maîtrisé	FASENRA 30 mg s.c. Placebo 2 schémas posologiques : Aux 4 semaines durant toute la période de traitement; les 3 premières doses aux 4 semaines et les suivantes aux 8 semaines 48 semaines	Aux 4 sem. : 399 Aux 8 sem. : 398 Placebo : 407 Total : 1204	49 ans (12-75)	Femmes : 796 (66 %) Hommes : 408 (34 %)
D3250C00018 (CALIMA)	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité du benralizumab chez les patients dont l'asthme sévère n'est pas maîtrisé	FASENRA 30 mg s.c. Placebo 2 schémas posologiques : Aux 4 semaines durant toute la période de traitement; les 3 premières doses aux 4 semaines et les suivantes aux 8 semaines 56 semaines	Aux 4 sem. : 425 Aux 8 sem. : 441 Placebo : 440 Total : 1306	49 ans (12-75)	Femmes : 807 (62 %) Hommes : 499 (38 %)

D3250C00020 (ZONDA)	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité du benralizumab dans la réduction de l'usage des corticostéroïdes oraux chez les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé	FASENRA 30 mg s.c. Placebo 2 schémas posologiques : Aux 4 semaines durant toute la période de traitement; les 3 premières doses aux 4 semaines et les suivantes aux 8 semaines 28 semaines	Aux 4 sem. : 72 Aux 8 sem. : 73 Placebo : 75 Total : 220	51 ans (20-75)	Femmes : 135 (61 %) Hommes : 85 (39 %)
------------------------	---	--	---	-------------------	---

s.c. = sous-cutané

Aspects démographiques et plan de l'étude

FASENRA (benralizumab injectable) a été mis au point pour le traitement des patients atteints d'asthme sévère de phénotype éosinophilique; par conséquent, le programme de développement clinique a été conçu pour étudier la capacité du benralizumab à réduire le taux annuel d'exacerbations de l'asthme, à améliorer la fonction pulmonaire, à atténuer les symptômes d'asthme et à réduire l'utilisation des corticostéroïdes oraux (CSO) chez des patients présentant un large éventail de concentrations initiales d'éosinophiles dans le sang périphérique.

L'innocuité et l'efficacité de FASENRA en traitement d'appoint chez des patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlés par placebo :

- deux essais parallèles de longue durée de 48 et de 56 semaines sur les exacerbations chez des adultes et des adolescents (12 ans et plus) (études SIROCCO et CALIMA, respectivement); et
- un essai de 28 semaines sur la réduction des CSO chez des adultes (18 ans et plus) (étude ZONDA).

Deux schémas posologiques ont été étudiés dans les trois essais, mais la posologie recommandée pour FASENRA est l'administration des 3 premières doses à intervalles de 4 semaines et des doses suivantes à intervalles de 8 semaines (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Seuls les résultats obtenus avec la posologie recommandée de FASENRA (c.-à-d. à intervalles de 8 semaines) et avec le placebo seront discutés.

Au total, 805, 881 et 148 patients ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement par FASENRA aux 3 semaines ou au placebo dans les études SIROCCO, CALIMA et ZONDA, respectivement (voir le tableau 3). Parmi ces patients, il y avait 84 adolescents (dans les études SIROCCO et CALIMA; 38 dans les groupes recevant FASENRA toutes les 8 semaines et 46 dans les groupes sous placebo).

Études SIROCCO et CALIMA

Les deux études à répartition aléatoire sur les exacerbations, SIROCCO et CALIMA, d'une durée respective de 48 et 56 semaines, comptaient au total 2510 patients (adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus) atteints d'asthme non maîtrisé. Les patients devaient avoir subi au moins 2 exacerbations de l'asthme nécessitant une corticothérapie orale ou générale au cours des 12 mois précédents, avoir un score d'au moins 1,5 à l'ACQ-6 à la sélection et présenter une fonction pulmonaire réduite au départ (volume expiratoire maximum/seconde [VEMS] avant l'administration d'un bronchodilatateur inférieur à 80 % chez les adultes et inférieur à 90 % chez les adolescents) malgré un traitement régulier par des corticostéroïdes par inhalation (CSI) à dose élevée (équivalent à > 500 mcg de propionate de fluticasone) (étude SIROCCO) ou des CSI à dose moyenne (équivalent à 500 mcg de propionate de fluticasone) ou élevée (étude CALIMA) et leur traitement de référence habituel. Les patients ont été stratifiés selon la région géographique, l'âge et le nombre d'éosinophiles dans le sang (supérieur ou égal à 300 cellules/mcL ou inférieur à 300 cellules/mcL). Les sujets ont été inscrits aux études SIROCCO et CALIMA sans égard à leur taux d'éosinophiles dans le sang au départ; toutefois, ils ont été stratifiés dans un rapport de 2:1 en fonction de leur taux d'éosinophiles, soit élevé (supérieur ou égal à 300 cellules/mcL) ou faible (inférieur à 300 cellules/mcL). Le but de cette stratification était d'enrichir l'échantillon en patients que l'on pensait plus susceptibles de répondre au benralizumab, tout en permettant la participation de sujets dont le taux d'éosinophiles dans le sang se situait sous la valeur seuil, afin de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement dans un large éventail de concentrations initiales d'éosinophiles dans le sang.

La population de l'évaluation de l'efficacité primaire (en intention de traiter [ITT]) était composée de patients ayant un nombre initial d'éosinophiles supérieur ou égal à 300 cellules/mcL au départ et qui prenaient un CSI à dose élevée et un BALA. Des analyses prédéterminées de l'efficacité ont également été effectuées chez des patients présentant une concentration initiale d'éosinophiles dans le sang inférieure à 300 cellules/mcL; cependant, ces analyses ont été considérées comme des analyses d'appoint puisqu'elles n'étaient pas contrôlées pour la multiplicité. Le critère d'évaluation principal dans les deux études était le rapport annuel des taux d'exacerbations de l'asthme par rapport au placebo dans la population de l'évaluation de l'efficacité primaire (ITT). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le VEMS et le score à l'ACQ-6.

Étude ZONDA

Dans l'étude de 28 semaines sur la réduction des corticostéroïdes oraux, 220 patients atteints d'asthme ont été inscrits; ces derniers recevaient une fois par jour un CSO (7,5 à 40 mg par jour) en plus de leur traitement régulier par un CSI à dose élevée et un BALA avec ou sans médicament(s) additionnel(s) pour la maîtrise de l'asthme. L'étude comprenait une période préliminaire de 8 semaines au cours de laquelle la dose de CSO a été graduellement réduite jusqu'à la dose minimale efficace sans perdre la maîtrise de l'asthme. Les patients devaient avoir un nombre d'éosinophiles dans le sang supérieur ou égal à 150 cellules/mcL et avoir subi au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédents.

Le principal critère d'évaluation était la réduction en pourcentage, par rapport au départ, de la dose finale de CSO administrée de la 24^e à la 28^e semaine qui permettait de conserver la maîtrise de l'asthme.

Tableau 4 Données démographiques et caractéristiques initiales des études sur l'asthme, y compris de la population en ITT

	Population totale			CSI à dose élevée et ≥ 300 cellules/mcL*	
	SIROCCO (N = 1204)	CALIMA (N = 1306)	ZONDA (N = 220)	SIROCCO (n = 809)	CALIMA (n = 728)
Âge moyen (ans)	49	49	51	49	49
Femmes (%)	66	62	61	65	61
Race blanche (%)	73	84	93	71	86
Durée de l'asthme, médiane (ans)	15	16	12	14	16
N'a jamais fumé	80	78	79	81	77
VEMS initial moyen avant bronchodilatation (L)	1,67	1,76	1,85	1,66	1,78
Valeur théorique du VEMS initial moyen en pourcentage	57	58	60	56	58
Nombre moyen d'exacerbations survenues au cours de l'année précédente	2	2	2	2	2
Score initial moyen à l'ACQ-6	2,8	2,7	2,6	2,8	2,8

*Population selon l'intention de traiter

14.2 Résultats de l'étude

Taux d'éosinophiles dans le sang supérieur ou égal à 300 cellules/mcL au départ :
Exacerbations

Le principal critère d'évaluation des études SIROCCO et CALIMA était le taux d'exacerbations de l'asthme d'importance clinique chez les patients ayant un nombre d'éosinophiles initial supérieur ou égal à 300 cellules/mcL et qui prenaient un CSI à dose élevée et un BALA. L'exacerbation de l'asthme d'importance clinique était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant l'emploi de corticostéroïdes oraux/à action générale pendant au moins 3 jours et/ou une consultation aux urgences nécessitant l'emploi de corticostéroïdes oraux/à action générale et/ou une hospitalisation. Dans le cas des patients recevant un traitement d'entretien par des corticostéroïdes oraux, une exacerbation de l'asthme d'importance clinique nécessitant l'emploi de corticostéroïdes oraux était définie comme une augmentation temporaire de la dose stable des corticostéroïdes oraux/à action générale pendant au moins 3 jours ou l'administration d'une dose unique de corticostéroïdes en suspension injectable.

Dans l'étude SIROCCO, 35 % des patients recevant FASENRA ont connu une exacerbation d'importance clinique comparativement à 51 % des patients sous placebo. FASENRA a significativement réduit le taux annuel d'exacerbations de l'asthme de 51 % (rapport des taux : 0,49 [IC à 95 % : 0,37; 0,64]; $p < 0,001$) comparativement au placebo (tableau 5). Dans l'étude CALIMA, 40 % des patients recevant FASENRA ont connu une exacerbation d'importance clinique comparativement à 51 % des patients sous placebo. FASENRA a significativement réduit le taux annuel d'exacerbations de l'asthme de 28 % comparativement au placebo (rapport des taux : 0,72 [IC à 95 % : 0,54; 0,95]; $p = 0,019$) (tableau 6).

Tableau 5 Taux d'exacerbations d'importance clinique dans l'étude SIROCCO (population en ITT)^{a,b}

Traitement	Exacerbations par année			
	Taux	Différence	Rapport des taux (IC à 95 %) ^c	Valeur p
Exacerbations d'importance clinique				
FASENRA (n = 267)	0,74	-0,78	0,49 (0,37; 0,64)	< 0,001
Placebo (n = 267)	1,52	--	--	--
Exacerbations nécessitant une hospitalisation/consultation aux urgences				
FASENRA (n = 267)	0,09	-0,16	0,37 (0,20; 0,67)	< 0,001 ^d
Placebo (n = 267)	0,25	--	--	--

- Patients ayant un nombre d'éosinophiles dans le sang au départ supérieur ou égal à 300 cellules/mcL et prenant des CSI à dose élevée.
- Analyse statistique au moyen d'un modèle binomial négatif comprenant les covariables suivantes : groupe de traitement, région, nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente et utilisation de corticostéroïdes par voie orale en traitement d'entretien.
- Rapport des taux annuels d'exacerbations de l'asthme sur une période de 48 semaines.
- La valeur p n'était pas contrôlée pour la multiplicité.

Tableau 6 Taux d'exacerbations d'importance clinique dans l'étude CALIMA (population en ITT)^{a,b}

Traitement	Exacerbations par année			
	Taux	Différence	Rapport des taux (IC à 95 %) ^c	Valeur p
Exacerbations d'importance clinique				
FASENRA (n = 239)	0,73	-0,29	0,72 (0,54; 0,95)	0,019
Placebo (n = 248)	1,01	--	--	--
Exacerbations nécessitant une hospitalisation/consultation aux urgences				
FASENRA (n = 239)	0,12	0,02	1,23 (0,64; 2,35)	0,538 ^d
Placebo (n = 248)	0,10	--	--	--

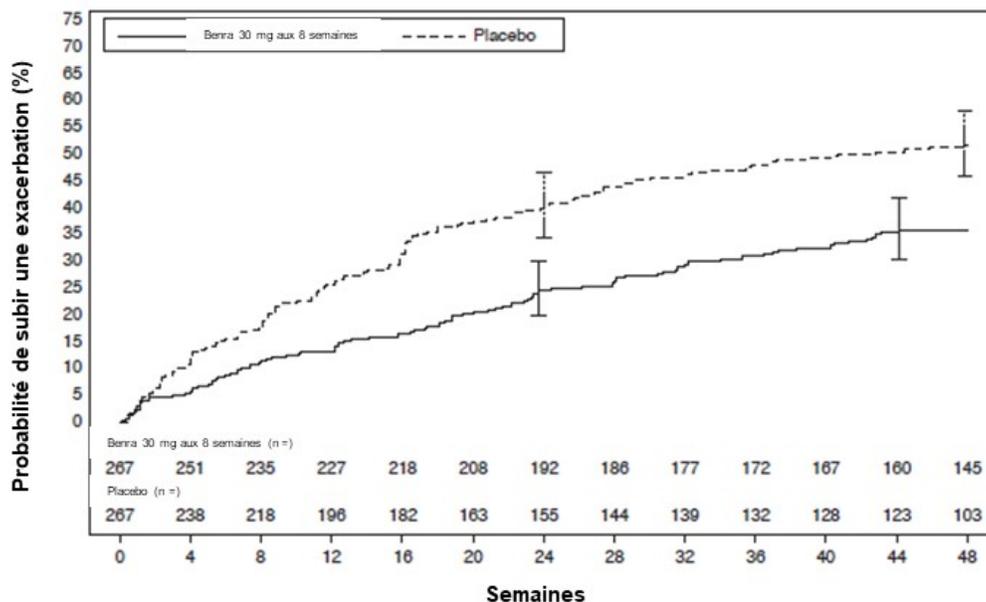
- Patients ayant un nombre d'éosinophiles dans le sang au départ supérieur ou égal à 300 cellules/mcL et prenant des CSI à dose élevée.
- Analyse statistique au moyen d'un modèle binomial négatif comprenant les covariables suivantes : groupe de traitement, région, nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente et utilisation de corticostéroïdes par voie orale en traitement d'entretien.

- c. Rapport des taux annuels d'exacerbations de l'asthme sur une période de 56 semaines.
- d. La valeur p n'était pas contrôlée pour la multiplicité.

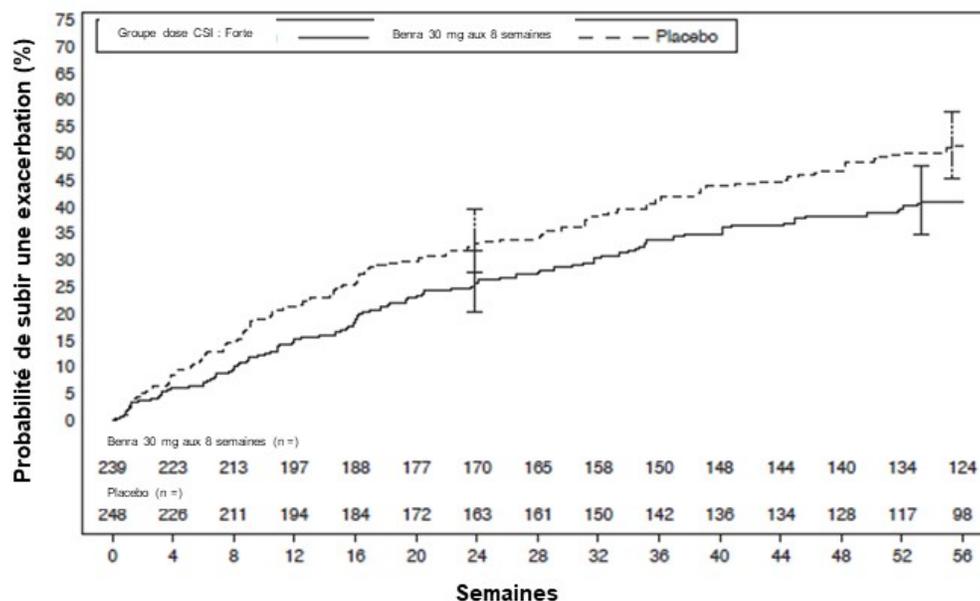
Dans les deux études, le temps écoulé jusqu'à la première exacerbation était significativement plus long chez les patients recevant FASENRA que chez ceux qui recevaient le placebo. Dans les études SIROCCO et CALIMA, le risque d'exacerbation de l'asthme a été réduit de 40 % (RRI [IC à 95 %] : 0,60 [0,46; 0,78]) et de 27 % (RRI [IC à 95 %] : 0,73 [0,55; 0,95]), respectivement (figure 1).

Figure 1 Courbes d'incidence cumulative de Kaplan-Meier pour le temps écoulé jusqu'à la première exacerbation, études SIROCCO et CALIMA

Étude SIROCCO



Étude CALIMA



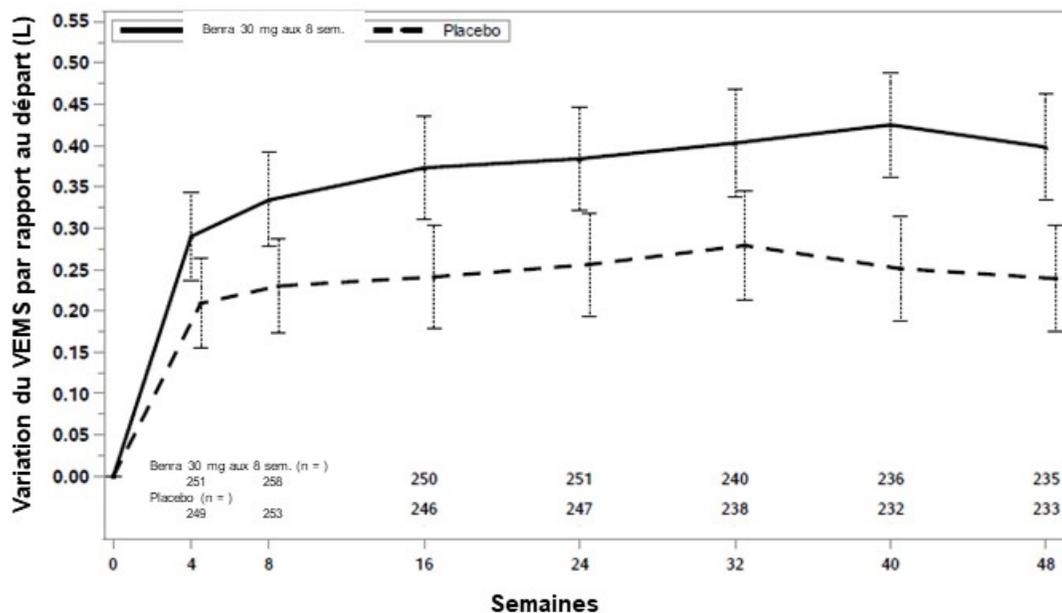
Dans l'étude SIROCCO, chez les patients ayant des antécédents de 3 exacerbations de l'asthme ou plus au cours de l'année précédente, le taux annuel d'exacerbations survenues entre le début et la semaine 48 a été de 0,95 dans le groupe traité par FASENRA (n = 103), comparativement à 2,23 dans le groupe recevant le placebo (n = 118). Dans l'étude CALIMA, chez les patients ayant des antécédents de 3 exacerbations de l'asthme ou plus au cours de l'année précédente, le taux annuel d'exacerbations de l'asthme survenues entre le début et la semaine 56 a été de 0,82 dans le groupe traité par FASENRA (n = 95), comparativement à 1,65 dans le groupe recevant le placebo (n = 97).

Fonction pulmonaire

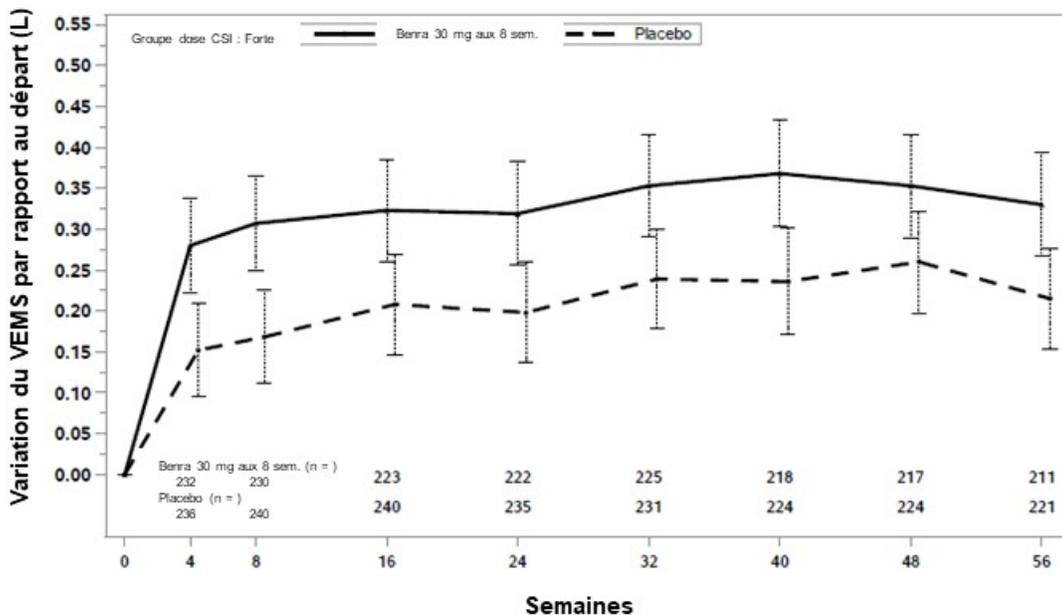
FASENRA a significativement amélioré le VEMS initial avant l'administration d'un bronchodilatateur comparativement au placebo. Dans l'étude SIROCCO, la variation moyenne par rapport au départ du VEMS avant l'administration d'un bronchodilatateur a été de 0,159 L (IC à 95 % : 0,068; 0,249; p < 0,001). Dans l'étude CALIMA, la variation moyenne par rapport au départ du VEMS avant l'administration d'un bronchodilatateur a été de 0,116 L (IC à 95 % : 0,028; 0,204; p < 0,010). Comparativement au placebo, FASENRA a procuré des améliorations systématiques de la variation du VEMS moyen par rapport à la valeur initiale (figure 2).

Figure 2 Variation moyenne du VEMS avant bronchodilatation par rapport à la valeur initiale (L) dans les études SIROCCO et CALIMA

Étude SIROCCO



Étude CALIMA



Symptômes d'asthme et qualité de vie

Dans l'étude SIROCCO, la variation moyenne du score au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (ACQ-6) observée entre le début et la semaine 48 était de -1,47 unité dans le groupe traité par FASENRA comparativement à -1,12 unité dans le groupe recevant le placebo. Dans l'étude CALIMA, la variation moyenne observée entre le début et la semaine 56 était de -1,49 unité dans le groupe traité par FASENRA et de -1,21 unité dans le groupe recevant le placebo. Dans l'étude SIROCCO, la variation moyenne du score au questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques de 12 ans et plus avec activités standardisées (AQLQ[s]+12) observée entre le début et la semaine 48 était de 1,56 unité dans le groupe traité par FASENRA comparativement à 1,25 unité dans le groupe recevant le placebo. Enfin, dans l'étude CALIMA, la variation moyenne observée entre le début et la semaine 56 s'établissait à 1,61 unité dans le groupe traité par FASENRA et à 1,32 unité dans le groupe recevant le placebo.

Taux d'éosinophiles dans le sang inférieur à 300 cellules/mcL au départ :

Dans l'étude SIROCCO, chez les patients ayant un taux d'éosinophiles dans le sang inférieur à 300 cellules/mcL au départ, le taux annuel d'exacerbations de l'asthme entre le début et la semaine 48 était de 1,11 dans le groupe traité par FASENRA (n = 131) comparativement à 1,34 dans le groupe recevant le placebo (n = 140) (rapport des taux = 0,83 [IC à 95 % : 0,59; 1,16]). Dans l'étude CALIMA, chez les patients ayant un taux d'éosinophiles dans le sang inférieur à 300 cellules/mcL au départ, le taux annuel d'exacerbations de l'asthme entre le début et la semaine 56 était de 0,83 dans le groupe traité par FASENRA (n = 125) comparativement à 1,38 dans le groupe recevant le placebo (n = 122) (rapport des taux = 0,60 [IC à 95 % : 0,42; 0,86]).

Réduction des corticostéroïdes oraux (étude ZONDA)

Le principal critère d'évaluation dans l'étude ZONDA était la réduction en pourcentage, par rapport au départ, de la dose finale de CSO administrée de la 24^e à la 28^e semaine qui permettait de conserver la maîtrise de l'asthme. La réduction médiane en pourcentage de la dose quotidienne de CSO par rapport à la valeur initiale était de 75 % chez les patients recevant la dose recommandée de FASENRA (IC à 95 % : 60; 88) comparativement à 25 % chez les patients ayant reçu le placebo (IC à 95 % : 0; 33). Des réductions de la dose de CSO de 50 % ou plus ont été observées chez 48 (66 %) patients traités par FASENRA comparativement à 28 (37 %) patients recevant le placebo. La proportion de patients dont la dernière dose moyenne était inférieure ou égale à 5 mg pendant les semaines 24 à 28 était de 59 % dans le groupe sous FASENRA et de 33 % dans le groupe sous placebo (risque relatif approché : 2,74, IC à 95 % : 1,41 à 5,31). Seuls les patients prenant une dose optimisée de CSO de 12,5 mg ou moins au départ étaient admissibles à une réduction de 100 % de leur dose de CSO durant l'étude. Dans ce groupe, 52,4 % (22 sur 42) des patients traités par FASENRA et 19 % (8 sur 42) des patients recevant le placebo ont obtenu une réduction de 100 % de leur dose de CSO.

Le taux d'exacerbations de l'asthme et le temps écoulé jusqu'à la première exacerbation étaient des critères d'évaluation secondaires. Dans cet essai de 28 semaines, une plus faible proportion de patients traités par FASENRA (23,3 %) (17 sur 73) que de patients recevant le placebo (52,0 %) (39 sur 75) ont subi ≥ 1 exacerbation de l'asthme. Quant au temps écoulé jusqu'à la première exacerbation de l'asthme, il s'est révélé plus long chez les patients traités par FASENRA que chez ceux qui recevaient le placebo.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'administration de FASENRA chez des singes (macaques de Buffon) ayant atteint la maturité sexuelle à des doses de 10 et 25 mg/kg par voie intraveineuse ou à une dose de 30 mg/kg par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines pendant une période maximale de 9 mois a été associée à la réduction ou à la déplétion du nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique et la moelle osseuse. La réduction du taux d'éosinophiles correspondait à un effet pharmacologique prévu. De plus, aucune anomalie histopathologique n'a été observée dans les organes reproducteurs des singes mâles et femelles. Chez les mâles et chez les femelles, les paramètres de la reproduction (volume des testicules, motilité, concentration, nombre et morphologie des spermatozoïdes, fluctuation des hormones de la reproduction et durée du cycle menstruel) n'ont pas été altérés. Les effets indésirables liés au benralizumab étaient limités à des signes cliniques d'ecchymose/de rougeurs autour des yeux et sur le visage, le thorax et le bas de l'abdomen (pétéchies et ecchymoses), ainsi qu'à la diminution du nombre de plaquettes et des indicateurs de la masse des érythrocytes dans la circulation chez un animal après l'administration d'une dose de 25 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse. Aucun autre effet indésirable lié au benralizumab n'a été observé, y compris sur les systèmes respiratoire et cardiovasculaire. La dose sans effet nocif observable (DSENO) était, par conséquent, de 10 mg/kg de poids corporel administrés toutes les deux semaines par voie intraveineuse et de 30 mg/kg de poids corporel administrés toutes les deux semaines par voie sous-cutanée. Les marges d'innocuité établies selon les DSENO par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée correspondent respectivement à environ 155 et 275 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) évaluée par l'aire sous la courbe (ASC), et à 136 et 193 fois la DMRH évaluée par la concentration maximale (C_{max}).

Pouvoir cancérogène

Aucune étude de longue durée portant sur des animaux n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir carcinogène du benralizumab.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal effectuée chez des macaques de Buffon, aucun signe de toxicité, ni maternelle ni développementale, n'a été observé après l'administration de benralizumab aux doses maternelles de 10 et 30 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines (du 20^e jour de gestation à un mois après la parturition). La DSENO a donc été la dose maximale évaluée. La dose maximale a produit des expositions allant jusqu'à environ 319 fois (selon l'ASC) et 454 fois (selon la C_{max}) celles qui correspondent à la DMRH. L'exposition générale au benralizumab a été observée chez la progéniture. La réduction ou la déplétion du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique a également été observée chez les mères et leur progéniture; toutefois, l'effet qui se produit chez les petits à la suite de l'exposition *in utero* ou durant l'allaitement n'est pas un effet recherché.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr FASENRA® et Pr FASENRA PEN^{MC}
benralizumab injectable**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **FASENRA** et chaque fois que vous recevez une injection. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **FASENRA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on FASENRA?

FASENRA est un médicament d'ordonnance utilisé en plus d'autres médicaments contre l'asthme pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'asthme éosinophilique sévère, lorsque leur asthme n'est pas maîtrisé par leurs médicaments actuels contre l'asthme. L'asthme éosinophilique sévère est un type d'asthme caractérisé par une hausse des éosinophiles dans le sang ou les poumons. Les éosinophiles sont un type de globules blancs associés à une inflammation des voies respiratoires pouvant aggraver l'asthme ou augmenter le nombre de crises d'asthme.

FASENRA peut aider à réduire le nombre de crises d'asthme.

FASENRA n'est pas utilisé pour traiter d'autres problèmes causés par les éosinophiles.
FASENRA n'est pas utilisé pour traiter les problèmes respiratoires d'apparition soudaine.

Comment FASENRA agit-il?

FASENRA contient la substance active appelée benralizumab, un anticorps monoclonal qui agit sur les globules blancs appelés éosinophiles. Les éosinophiles sont un type de globules blancs qui peuvent contribuer à l'asthme en causant une inflammation des poumons. FASENRA réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et les poumons en se fixant aux éosinophiles.

Quels sont les ingrédients de FASENRA?

Ingrédient médicinal : benralizumab

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 20 et eau.

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente FASENRA?

Solution pour injection.

Chaque seringue préremplie ou auto-injecteur à usage unique contient 30 mg de benralizumab dans 1 mL de solution.

FASENRA ne doit pas être utilisé :

Si vous êtes allergique au benralizumab ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Consultez votre médecin si l'une de ces situations s'applique à vous.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre FASENRA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique, y compris à d'autres médicaments de ce genre (anticorps monoclonaux) car ils peuvent causer des réactions allergiques graves lorsqu'ils sont injectés dans l'organisme (voir **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FASENRA?**). Des réactions allergiques graves sont survenues chez des patients recevant FASENRA.
- si vous avez une infection parasitaire ou si vous habitez une région où les infections parasitaires sont fréquentes, ou encore si vous voyagez dans une telle région. FASENRA peut affaiblir votre capacité à combattre certains types d'infections parasitaires. Les infections parasitaires doivent être traitées avant le début du traitement par FASENRA.
- si vous estimez que vos symptômes d'asthme s'aggravent pendant le traitement par FASENRA.

Autres mises en garde

Effet de l'arrêt du traitement par FASENRA

N'arrêtez pas de recevoir les injections de FASENRA sauf sur l'avis de votre médecin. L'interruption ou l'arrêt du traitement par FASENRA peut entraîner l'aggravation de vos symptômes d'asthme ou causer une crise d'asthme.

Autres médicaments contre l'asthme

N'arrêtez pas brusquement de prendre vos autres médicaments contre l'asthme une fois que vous avez commencé le traitement par FASENRA. La prise de ces médicaments (particulièrement les *corticostéroïdes*) doit être arrêtée progressivement, sous la supervision directe du médecin.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir, avisez votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Il est préférable de ne pas utiliser FASENRA pendant la grossesse. On ignore si FASENRA peut être nocif pour votre bébé à naître. Il existe un registre des grossesses pour les femmes qui sont traitées par FASENRA lorsqu'elles sont enceintes. Le registre vise à recueillir des renseignements sur votre santé et celle de votre bébé. Vous pouvez consulter votre professionnel de la santé pour savoir comment faire partie de ce registre. Vous pouvez aussi obtenir plus d'information sur le registre et vous y inscrire en composant le 1-877-311-8972 ou en visitant le site <http://mothertobaby.org/ongoing-study/fasenra/>.
- Si vous tombez enceinte pendant le traitement par FASENRA ou au cours des 4 mois suivant l'arrêt du traitement par FASENRA, avisez immédiatement votre médecin.
- On ignore si les ingrédients de FASENRA passent dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez le faire, vous devez aviser votre médecin avant de recevoir le traitement par FASENRA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment prendre FASENRA?

Utilisez toujours ce médicament en suivant exactement les directives de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmière ou pharmacien en cas de doute.

FASENRA est administré sous forme d'injection juste sous la peau (sous-cutanée).

Votre médecin et vous devrez décider si vous vous injecterez FASENRA vous-même.

Vous ou votre aidant devrez recevoir une formation sur la bonne manière de préparer et d'injecter FASENRA. Lisez attentivement le MODE D'EMPLOI avant d'utiliser FASENRA. Consultez le MODE D'EMPLOI de la seringue préremplie FASENRA ou le MODE D'EMPLOI de l'auto-injecteur FASENRA (FASENRA PEN).

Dose habituelle

La dose recommandée est de 30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières injections, puis toutes les 8 semaines par la suite.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de FASENRA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous manquez l'administration d'une dose de FASENRA, communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FASENRA?

FASENRA peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas tous les patients qui en présenteront.

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant FASENRA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires courants (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

Réactions allergiques

Les patients recevant FASENRA peuvent avoir des réactions allergiques. Ces réactions pourraient survenir au cours des minutes ou des heures qui suivent l'injection, mais parfois, les symptômes peuvent se manifester plusieurs jours après.

Les symptômes peuvent comprendre les suivants :

- Enflure du visage, des paupières, des lèvres, de la langue ou de la bouche
- Difficulté à respirer, respiration devenant très sifflante, toux, serrement de la poitrine
- Évanouissement, étourdissements, sensation de tête légère (en raison d'une chute de la tension artérielle)
- Urticaire
- Éruptions cutanées

Obtenez des soins médicaux immédiatement si vous pensez avoir une réaction.

Les autres effets secondaires courants qui peuvent survenir avec FASENRA sont les suivants :

- Maux de tête
- Maux de gorge
- Fièvre
- Réaction au point d'injection (p. ex. douleur, rougeur, démangeaisons, enflure près de l'endroit où l'injection a été administrée)

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, avisez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/en/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (https://www.canada.ca/en/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur l'étiquette. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).
- FASENRA peut être conservé à température ambiante sans dépasser 25 °C pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.
- Ne pas agiter ni congeler, et ne pas exposer à la chaleur.

Pour en savoir plus sur FASENRA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible à www.astrazeneca.ca.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc.

FASENRA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

©AstraZeneca 2018 – 2020

Dernière révision : 10 février 2020

MODE D'EMPLOI – SERINGUE PRÉREMPLIE

Pr FASENRA®

benralizumab injectable
Seringue préremplie uniservice

Votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment utiliser correctement la seringue préremplie FASENRA avant que vous commenciez à vous en servir.

Lisez ce mode d'emploi avant de commencer à utiliser la seringue préremplie FASENRA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Renseignements importants

Conservez FASENRA au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans sa boîte jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. FASENRA peut être conservé à température ambiante sans dépasser 25 °C pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

Ne pas utiliser la seringue préremplie FASENRA si :

- elle a été congelée
- elle a été échappée ou endommagée
- le sceau de sécurité sur la boîte a été brisé
- la date de péremption (EXP) est passée

Ne pas :

- agiter la seringue préremplie
- partager ni réutiliser la seringue préremplie

Si l'une des situations ci-dessus se présente, jeter la seringue dans un contenant résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

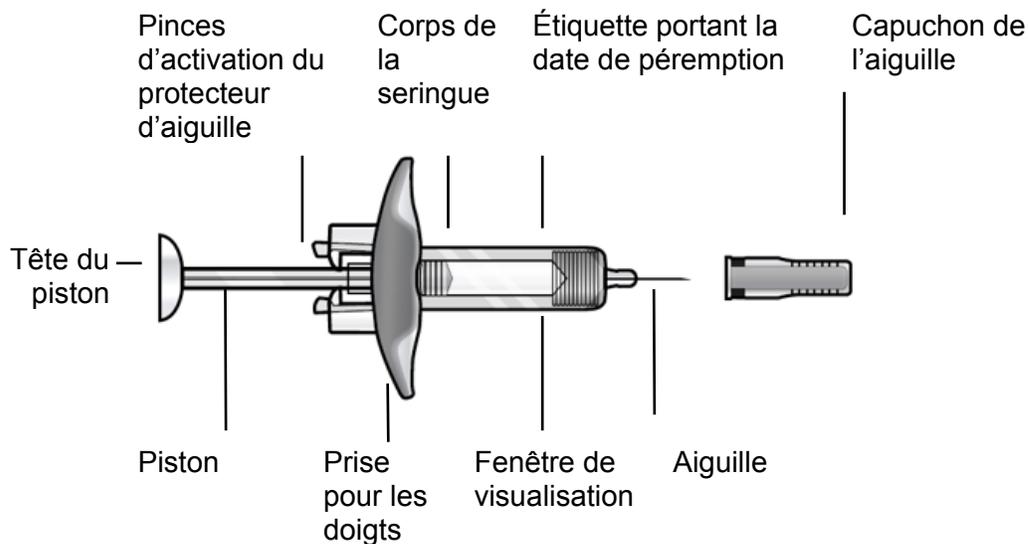
Chaque seringue préremplie FASENRA contient 1 dose de FASENRA pour un usage unique.

Garder FASENRA et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Comment utiliser la seringue préremplie FASENRA

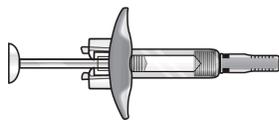
Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille avant d'avoir atteint l'étape 6 de ces instructions et d'être prêt à injecter FASENRA.

Ne pas toucher aux pinces d'activation du protecteur d'aiguille pour ne pas activer le dispositif de sécurité (protecteur d'aiguille) trop tôt.



Étape 1 – Rassembler le matériel

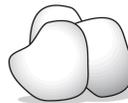
- 1 seringue préremplie FASENRA tout juste sortie du réfrigérateur
- 1 tampon d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou de gaze
- 1 contenant résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants (Voir l'étape 9 – Jeter la seringue préremplie après son utilisation)



Seringue préremplie



Tampon d'alcool



Tampon d'ouate ou de gaze



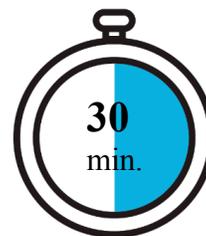
Contenant destiné aux objets pointus et tranchants

Étape 2 – Se préparer à l'utilisation de la seringue préremplie

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

Laisser FASENRA à température ambiante de 20 à 25 °C pendant environ 30 minutes avant de faire l'injection.

Ne pas réchauffer la seringue préremplie d'une autre façon. Par exemple, ne pas la réchauffer au micro-ondes ni dans l'eau chaude et ne pas la mettre à proximité



d'autres sources de chaleur.

Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours.

Étape 3 – Vérifier le liquide

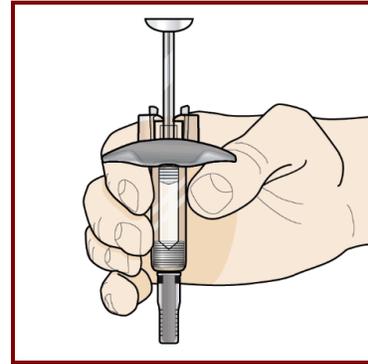
Ouvrir la boîte. Retirer au complet le couvercle du plateau en plastique.

Saisir le corps de la seringue (et **non** le piston) pour retirer la seringue préremplie du plateau.

Vérifier le liquide par la fenêtre de visualisation. Le liquide doit être limpide et incolore à jaune. Il peut contenir de petites particules blanches.

Ne pas injecter FASENRA si le liquide est trouble, s'il a changé de couleur ou s'il contient de grosses particules.

Il peut y avoir une petite bulle d'air dans le liquide. C'est normal. Vous n'avez rien à faire.



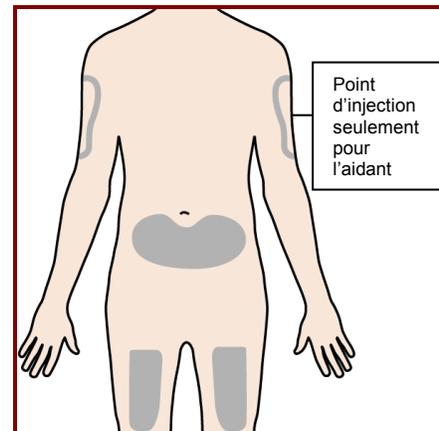
Étape 4 – Choisir le point d'injection

Le point d'injection recommandé est le devant de la cuisse. Vous pouvez également utiliser la partie inférieure de l'abdomen.

Ne pas injecter :

- dans une zone de 5 cm autour du nombril
- là où la peau est sensible, meurtrie, squameuse ou dure
- dans les cicatrices ou la peau abîmée
- à travers les vêtements

Un aidant peut vous faire une injection dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. **Ne pas** essayer de vous injecter vous-même le produit dans le bras.



Pour chaque injection, choisir un nouvel endroit situé à au moins 3 cm du dernier point d'injection.

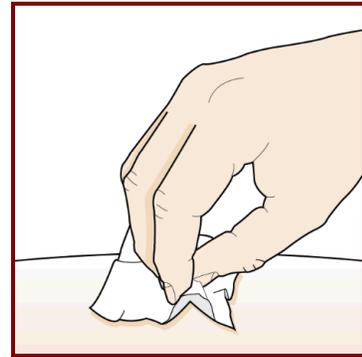
Étape 5 – Préparer le point d'injection

Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Nettoyer le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool en effectuant un mouvement circulaire. Laisser sécher à l'air.

Ne pas toucher à la zone nettoyée avant de faire l'injection.

Ne pas éventer la zone nettoyée ni souffler dessus.



Étape 6 – Retirer le capuchon de l'aiguille

Tenir le corps de la seringue d'une main et retirer le capuchon de l'autre main avec précaution, d'un seul coup.

Ne pas tenir le piston ou la tête du piston en retirant le capuchon de l'aiguille.

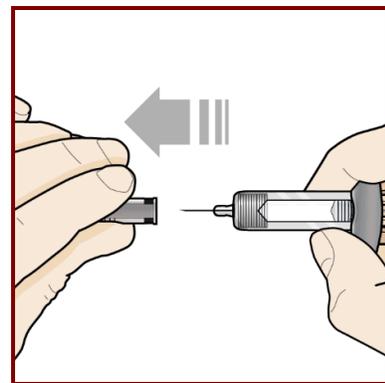
Mettre le capuchon de l'aiguille de côté et le jeter plus tard.

Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. C'est normal.

Ne pas utiliser la seringue si elle a été échappée sans le capuchon de l'aiguille en place ou si l'aiguille est endommagée ou sale.

Ne pas toucher à l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec quelque surface que ce soit.

Passer immédiatement aux étapes suivantes.



Étape 7 – Injecter FASENRA

Suivre les instructions de votre professionnel de la santé relatives à l'injection.

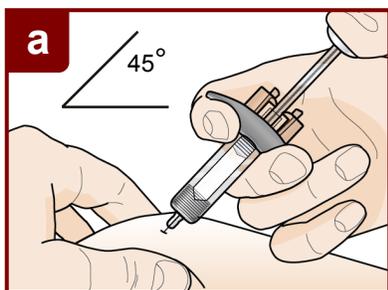
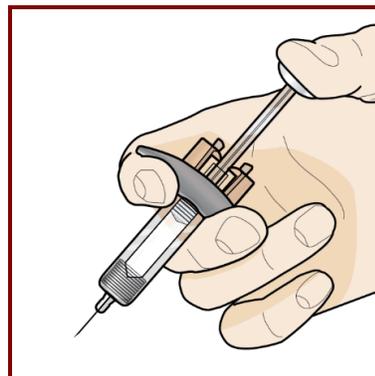
Tenir la seringue préremplie dans une main comme le montre la figure.

Utiliser l'autre main pour pincer délicatement la peau à l'endroit où vous voulez faire l'injection. Cela crée une surface plus ferme.

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

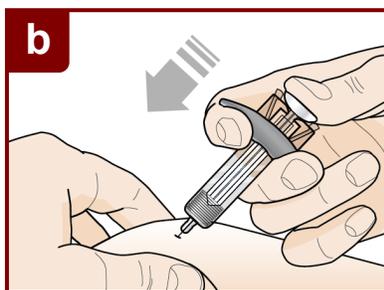
Ne jamais tirer sur le piston.

Injecter FASENRA en suivant les étapes illustrées aux figures **a**, **b** et **c**.



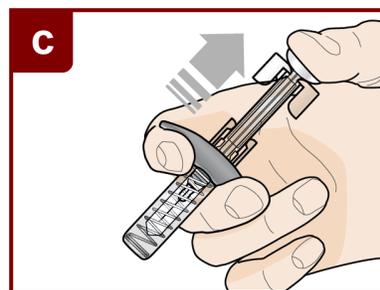
Insérer l'aiguille dans la peau pincée d'un mouvement vif et rapide.

Insérer l'aiguille avec un angle de 45 degrés.



Utiliser le pouce pour pousser sur la tête du piston.

Continuer à pousser jusqu'à ce qu'il soit enfoncé aussi loin que possible. Ceci vous assure que tout le médicament a été injecté.



Garder le pouce sur la tête du piston enfoncé pendant que vous sortez l'aiguille de la peau.

Relâcher doucement le piston jusqu'à ce que le protecteur d'aiguille recouvre l'aiguille.

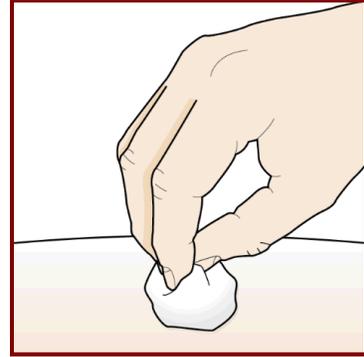
Étape 8 – Vérifier le point d'injection

Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au point d'injection. C'est normal.

Exercer une légère pression sur la peau avec un tampon d'ouate ou de gaze jusqu'à ce que le saignement cesse.

Ne pas frotter le point d'injection.

Recouvrir le point d'injection avec un petit pansement, au besoin.



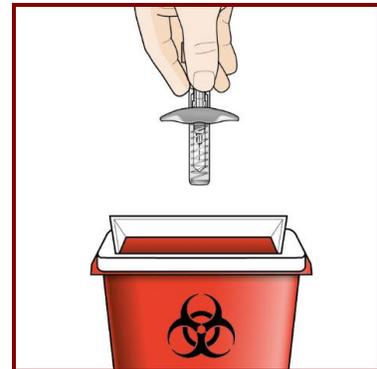
Étape 9 – Jeter la seringue préremplie après son utilisation

- Chaque seringue préremplie contient une dose unique de FASENRA et **ne peut pas être réutilisée**.
- Placer la seringue préremplie utilisée dans un contenant résistant à la perforation et **destiné aux objets pointus et tranchants** tout de suite après son utilisation.

Ne pas jeter la seringue préremplie dans les ordures ménagères.

Ne pas replacer le capuchon de l'aiguille.

Jeter le capuchon et les autres fournitures utilisées dans les ordures ménagères.



Directives concernant la mise au rebut

Jeter le contenant plein selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

Ne pas jeter le contenant destiné aux objets pointus et tranchants dans les ordures ménagères.

Ne pas recycler le contenant destiné aux objets pointus et tranchants.

FASENRA et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2018 – 2020

MODE D'EMPLOI – AUTO-INJECTEUR

 **FASENRA® PEN^{MC}**

benralizumab injectable
Auto-injecteur uniservice

Votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment utiliser correctement l'auto-injecteur FASENRA PEN avant que vous commenciez à vous en servir.

Lisez ce mode d'emploi avant de commencer à utiliser FASENRA PEN et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Renseignements importants

Conservez FASENRA au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans sa boîte jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. FASENRA peut être conservé à température ambiante sans dépasser 25 °C pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

Ne pas utiliser l'auto-injecteur FASENRA PEN si :

- il a été congelé
- il a été échappé ou endommagé
- le sceau de sécurité sur la boîte a été brisé
- la date de péremption (EXP) est passée

Ne pas :

- agiter l'auto-injecteur FASENRA PEN
- partager ni réutiliser l'auto-injecteur FASENRA PEN

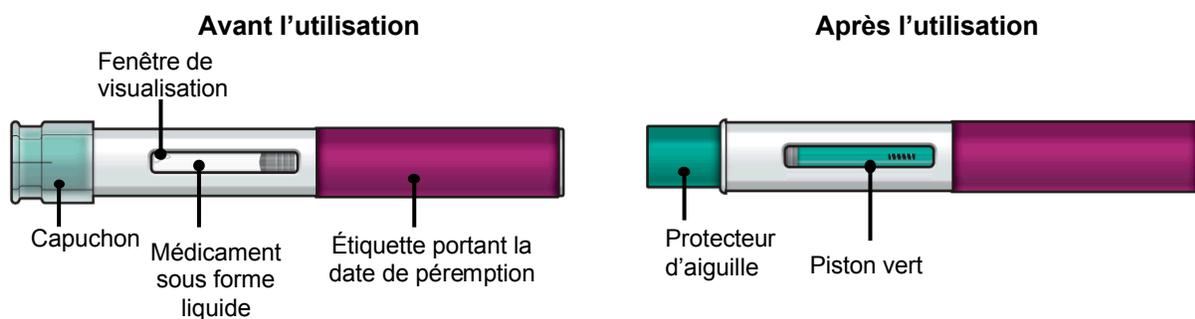
Si l'une des situations ci-dessus se présente, jeter l'auto-injecteur FASENRA PEN dans un contenant résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants et utiliser un nouvel auto-injecteur FASENRA PEN.

Chaque auto-injecteur FASENRA PEN contient 1 dose de FASENRA pour un usage unique.

Garder FASENRA et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Comment utiliser votre auto-injecteur FASENRA PEN

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



Étape 1 – Rassembler le matériel

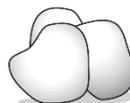
- 1 auto-injecteur FASENRA PEN tout juste sorti du réfrigérateur
- 1 tampon d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou de gaze
- 1 contenant résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants (Voir l'étape 10 – Jeter l'auto-injecteur FASENRA PEN de façon sécuritaire après son utilisation)



FASENRA PEN



Tampon d'alcool



Tampon d'ouate ou de gaze



Contenant destiné aux objets pointus et tranchants

Étape 2 – Se préparer à l'utilisation de l'auto-injecteur FASENRA PEN

Vérifier la date de péremption (EXP). Ne pas utiliser l'auto-injecteur si la date de péremption est passée.

Laisser FASENRA à température ambiante de 20 à 25 °C pendant environ 30 minutes avant de faire l'injection.

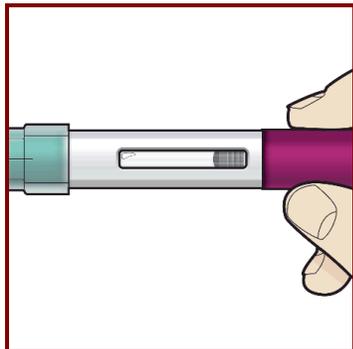
Ne pas réchauffer l'auto-injecteur FASENRA PEN d'une autre façon. Par exemple, ne pas le réchauffer au micro-ondes ni dans l'eau chaude, et ne pas le mettre à proximité d'autres sources de chaleur.

Une fois sorti du réfrigérateur, FASENRA doit être utilisé dans les 14 jours.

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



Étape 3 – Vérifier le liquide

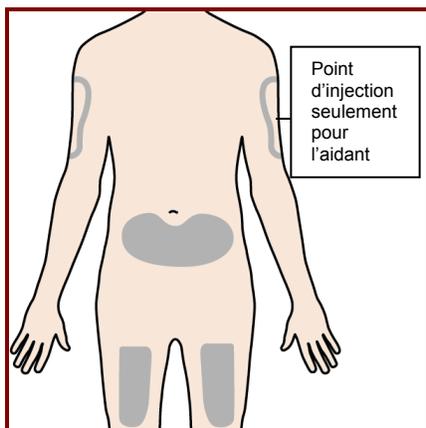


Examiner le liquide à travers la fenêtre de visualisation de l'auto-injecteur FASENRA PEN. Le liquide doit être limpide et incolore à jaune. Il peut contenir de petites particules blanches.

Ne pas injecter FASENRA si le liquide est trouble, s'il a changé de couleur ou s'il contient de grosses particules.

Il peut y avoir une petite bulle d'air dans le liquide. C'est normal. Vous n'avez rien à faire.

Étape 4 – Choisir le point d'injection



Le point d'injection recommandé est le devant de la cuisse. Vous pouvez également utiliser la partie inférieure de l'abdomen.

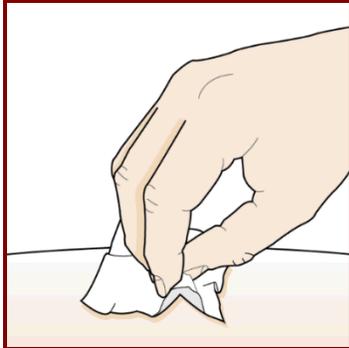
Ne pas injecter :

- dans une zone de 5 cm autour du nombril
- là où la peau est sensible, meurtrie, squameuse ou dure
- dans les cicatrices ou la peau abîmée
- à travers les vêtements

Un aidant peut vous faire une injection dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. **Ne pas** essayer de vous injecter vous-même le produit dans le bras.

Pour chaque injection, choisir un nouvel endroit situé à au moins 3 cm du dernier point d'injection.

Étape 5 – Préparer le point d'injection



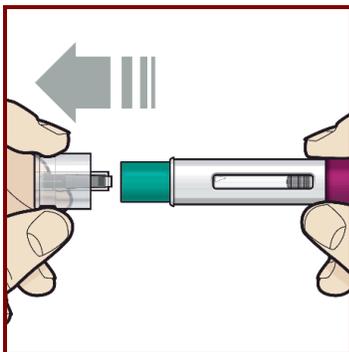
Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Nettoyer le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool en effectuant un mouvement circulaire. Laisser sécher à l'air.

Ne pas toucher à la zone nettoyée avant de faire l'injection.

Ne pas éventer la zone nettoyée ni souffler dessus.

Étape 6 – Retirer le capuchon



Tenir l'auto-injecteur FASENRA PEN d'une main. Retirer le capuchon de l'autre main avec précaution, d'un seul coup.

Mettre le capuchon de côté et le jeter plus tard.

Le protecteur d'aiguille vert est maintenant exposé. Il est là pour vous empêcher de toucher à l'aiguille.

Ne pas essayer de toucher l'aiguille ou de pousser sur le protecteur d'aiguille avec votre doigt.

Ne pas essayer de remettre le capuchon sur l'auto-injecteur FASENRA PEN. Cela pourrait déclencher l'injection trop tôt ou endommager l'aiguille.

Effectuer les étapes suivantes tout de suite après avoir retiré le capuchon.

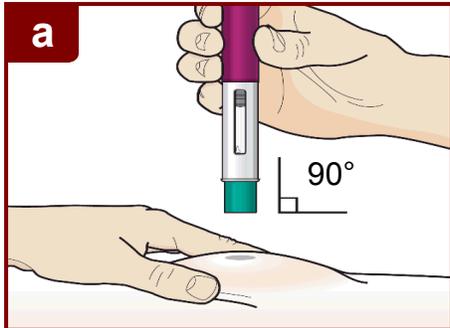
Étape 7 – Injecter FASENRA

Suivre les instructions de votre professionnel de la santé relatives à l'injection. Vous pouvez pincer délicatement le point d'injection ou faire l'injection sans pincer la peau.

Injecter FASENRA en suivant les étapes illustrées aux figures a, b, c et d.

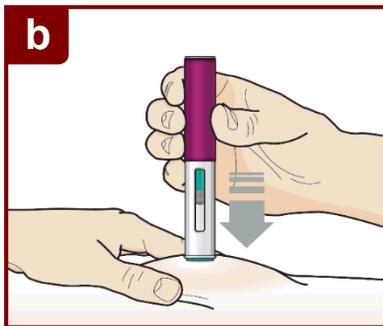
Tenir l'auto-injecteur FASENRA PEN en place jusqu'à la fin de l'injection.

Ne pas changer la position de l'auto-injecteur FASENRA PEN une fois l'injection commencée.



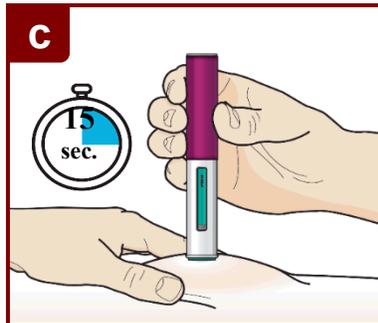
Positionner l'auto-injecteur FASENRA PEN sur le point d'injection

Placer le protecteur d'aiguille de l'auto-injecteur FASENRA PEN à plat contre la peau (angle de 90 degrés). S'assurer que la fenêtre de visualisation est visible.



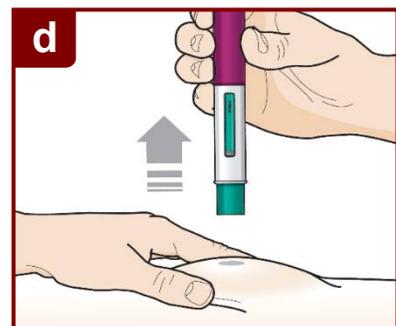
Appuyer fermement.

Vous entendrez un « clic ». Le « clic » indique que l'injection a débuté. Le piston vert se déplacera vers le bas de la fenêtre de visualisation pendant l'injection.



Maintenir fermement enfoncé pendant 15 secondes.

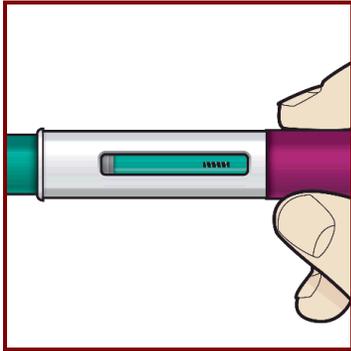
Vous entendrez un second « clic ». Le second « clic » indique que l'injection est terminée. Le piston vert remplira la fenêtre de visualisation.



Soulever l'auto-injecteur FASENRA PEN à la verticale.

Le protecteur d'aiguille glissera vers le bas et se verrouillera en place sur l'aiguille.

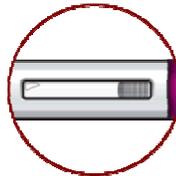
Étape 8 – Vérifier la fenêtre de visualisation



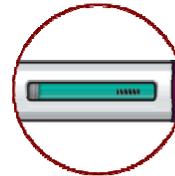
Vérifier la fenêtre de visualisation pour s'assurer que tout le liquide a été injecté.

Si le piston vert ne remplit pas la fenêtre de visualisation, vous n'avez peut-être pas reçu la dose complète. Si cela se produit ou si tout autre problème survient, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

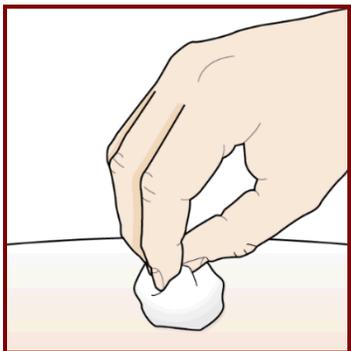
**Avant
l'injection**



**Après
l'injection**



Étape 9 – Vérifier le point d'injection



Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au point d'injection. C'est normal.

Exercer une légère pression sur la peau avec un tampon d'ouate ou de gaze jusqu'à ce que le saignement cesse.

Ne pas frotter le point d'injection.

Recouvrir le point d'injection avec un petit pansement, au besoin.

Étape 10 – Jeter l'auto-injecteur FASENRA PEN de façon sécuritaire après son utilisation



- Chaque auto-injecteur FASENRA PEN contient une dose unique de FASENRA et **ne peut pas être réutilisé**.
- Jeter l'auto-injecteur FASENRA PEN dans un contenant résistant à la perforation et **destiné aux objets pointus et tranchants** tout de suite après son utilisation.

Ne pas jeter FASENRA PEN dans les ordures ménagères.

Jeter le capuchon et les autres fournitures utilisées dans les ordures ménagères.

Directives concernant la mise au rebut

Jeter le contenant plein selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

Ne pas jeter le contenant destiné aux objets pointus et tranchants dans les ordures ménagères.

Ne pas recycler le contenant destiné aux objets pointus et tranchants.

FASENRA et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2018 – 2020