

FASENRA[®]
(benralizumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

30 mg/mL

FASENRA[®]
benralizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FASENRA[®]
benralizumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 30 mg/mL em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 30 mg/mL de benralizumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FASENRA é indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia de **FASENRA** foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, de grupos-paralelos e controlados por placebo com duração entre 28 e 56 semanas, em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos.

Os dois estudos em exacerbação, **SIROCCO** (Estudo 1) e **CALIMA** (Estudo 2), tiveram duração de 48 e 56 semanas, respectivamente, e randomizaram um total de 2.510 pacientes (adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos) com asma não controlada. Os pacientes deveriam ter história de duas ou mais exacerbações de asma que exigiram tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico nos últimos 12 meses, pontuação no Questionário de Controle da Asma-6 (ACQ-6) de 1,5 ou mais na triagem, e redução da função pulmonar basal [volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pré-broncodilatador abaixo de 80% em adultos, e abaixo de 90% em adolescentes] apesar do tratamento regular com doses altas de corticosteroides inalatórios - ICS (Estudo 1) ou dose média ou alta de ICS (Estudo 2) e seu tratamento padrão atual. Os pacientes foram estratificados por região geográfica, idade e contagem de eosinófilos no sangue (≥ 300 células/mcL ou < 300 células/mcL). **FASENRA** foi administrado uma vez a cada quatro semanas nas primeiras três doses e, a partir de então, a cada 4 ou 8 semanas como adjuvante ao tratamento de base e foi avaliado em comparação com placebo.

Para o estudo de redução do corticosteroide oral, **ZONDA** (Estudo 3), foi incluído um total de 220 pacientes com asma que eram tratados diariamente com corticosteroide oral (OCS) (7,5 a 40 mg por dia) adicionalmente ao uso regular de doses altas ICS e beta 2-agonistas de longa-duração (LABA) com ou sem controlador (es) adicional (is) para manutenção do controle da asma. O estudo incluiu um período de pré-randomização de 8 semanas, durante o qual o OCS foi ajustado para a dose mínima efetiva sem perda do controle da asma. A dose mediana basal de OCS foi semelhante entre todos os grupos de tratamento. Os pacientes deveriam ter contagem de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/mcL e uma história de, pelo menos, uma exacerbação nos últimos 12 meses. A mediana da dose basal de OCS foi de 10 mg (intervalo: 8 a 40 mg) em todos os três grupos de tratamento (placebo, **FASENRA** a cada 4 semanas, e **FASENRA** a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, depois de então, uma vez a cada 8 semanas).

Apesar de dois regimes de administração terem sido estudados nos Estudos 1, 2, e 3, o regime posológico recomendado para **FASENRA** é a cada 4 semanas nas primeiras três doses e, depois de então, a cada 8 semanas (ver o item Posologia e Modo de Usar).

Tabela 1. Características demográficas e basais dos estudos em asma	População total			Dose alta de ICS e ≥ 300 células/mcL ^a	
	Estudo 1 (N = 1204)	Estudo 2 (N = 1306)	Estudo 3 (N=220)	Estudo 1 (n =809)	Estudo 2 (n = 728)
Média de idade (anos)	49	49	51	49	49
Sexo feminino (%)	66	62	61	65	61
Branco (%)	73	84	93	71	86
Duração da asma, mediana (anos)	15	16	12	14	16
Nunca fumou (%)	80	78	79	81	77
Média do VEF ₁ basal pré-broncodilatador (L)	1,67	1,76	1,85	1,66	1,78
Média da % do VEF ₁ basal predito	57	58	60	56	58
Média do número de exacerbações no ano anterior	3	3	3	3	3

^a População por intenção de tratar (ITT)

Exacerbações

O desfecho primário dos Estudos 1 e 2 foi a taxa de exacerbações da asma clinicamente significantes em pacientes com contagem basal de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mcL que estavam recebendo doses altas de ICS e LABA. A exacerbação da asma clinicamente significante foi definida como piora da asma que exigiu o uso de corticosteroides oral/sistêmico por pelo menos 3 dias, e/ou visitas ao pronto-socorro que exigiram o uso de corticosteroides por via oral/ sistêmica e/ou hospitalização. Para os pacientes em uso de corticosteroides de manutenção por via oral, uma exacerbação da asma clinicamente significante que exigiu o uso de corticosteroide oral foi definida como um aumento temporário na dose estável do corticosteroide oral/sistêmico por pelo menos 3 dias, ou uma dose única de corticosteroide depo-injetável. No Estudo 1, 35% dos pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram uma exacerbação clinicamente significante comparado com 51% dos pacientes em uso de placebo. No Estudo 2, 40% dos pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram uma exacerbação clinicamente significante comparado com 51% dos pacientes em uso de placebo. Comparado com o placebo, os pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram reduções significantes na taxa anual de exacerbações (Tabela 2). No Estudo 2, ocorreu um número muito pequeno de eventos no braço de tratamento com placebo para conclusões acerca das exacerbações que exigiram hospitalização ou visitas ao pronto-socorro.

Tabela 2. Taxa de exacerbações clinicamente significantes, Estudos 1 e 2 (população com intenção de tratar)^a					
Estudo	Tratamento	Exacerbações por ano			
		Taxa	Diferença	Razão da taxa (IC 95%)	Valor de p
Exacerbações clinicamente significantes					
Estudo 1	FASENRA (n=267)	0,74	- 0,78	0,49 (0,37, 0,64)	< 0,001
	Placebo (n=267)	1,52	--	--	--
Estudo 2	FASENRA (n=239)	0,73	- 0,29	0,72 (0,54, 0,95)	0,019
	Placebo (n=248)	1,01	--	--	--
Exacerbações que exigiram hospitalização /consulta em pronto-socorro					
Estudo 1	FASENRA (n=267)	0,09	-0,16	0,37 (0,20, 0,67)	< 0,001
	Placebo (n=267)	0,25	--	--	--
Estudo 2	FASENRA (n=239)	0,12	0,02	1,23 (0,64, 2,35)	0,538
	Placebo (n=248)	0,10	--	--	--
Exacerbações que exigiram hospitalização					
Estudo 1	FASENRA (n=267)	0,07	-0,07	0,48 (0,22, 1,03)	0,060
	Placebo (n=267)	0,14	--	--	--
Estudo 2	FASENRA (n=239)	0,07	0,02	1,48 (0,65, 3,37)	0,356
	Placebo (n=248)	0,05	--	--	--

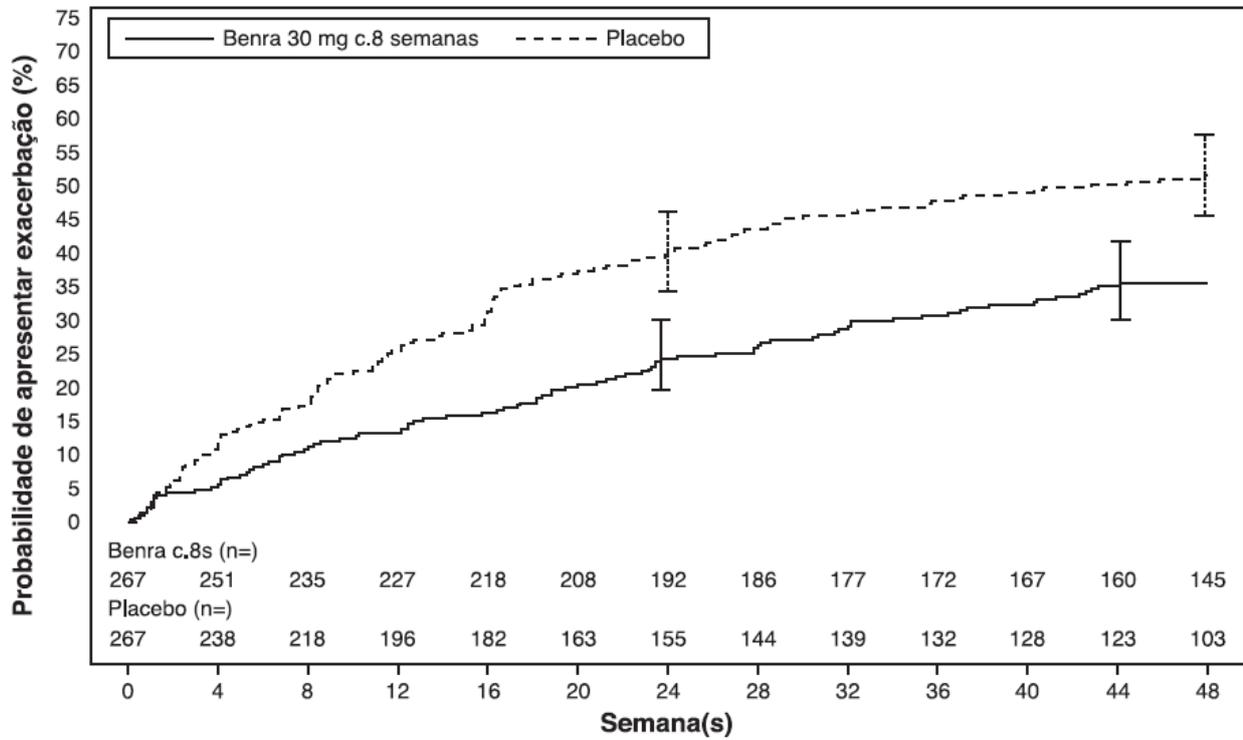
^a Contagem basal de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mcL e em uso de doses altas de ICS

Os resultados da exacerbação em pacientes com contagem basal de eosinófilos no sangue inferior a 300 células/mcL que estavam recebendo doses altas de ICS são apresentados na tabela 5.

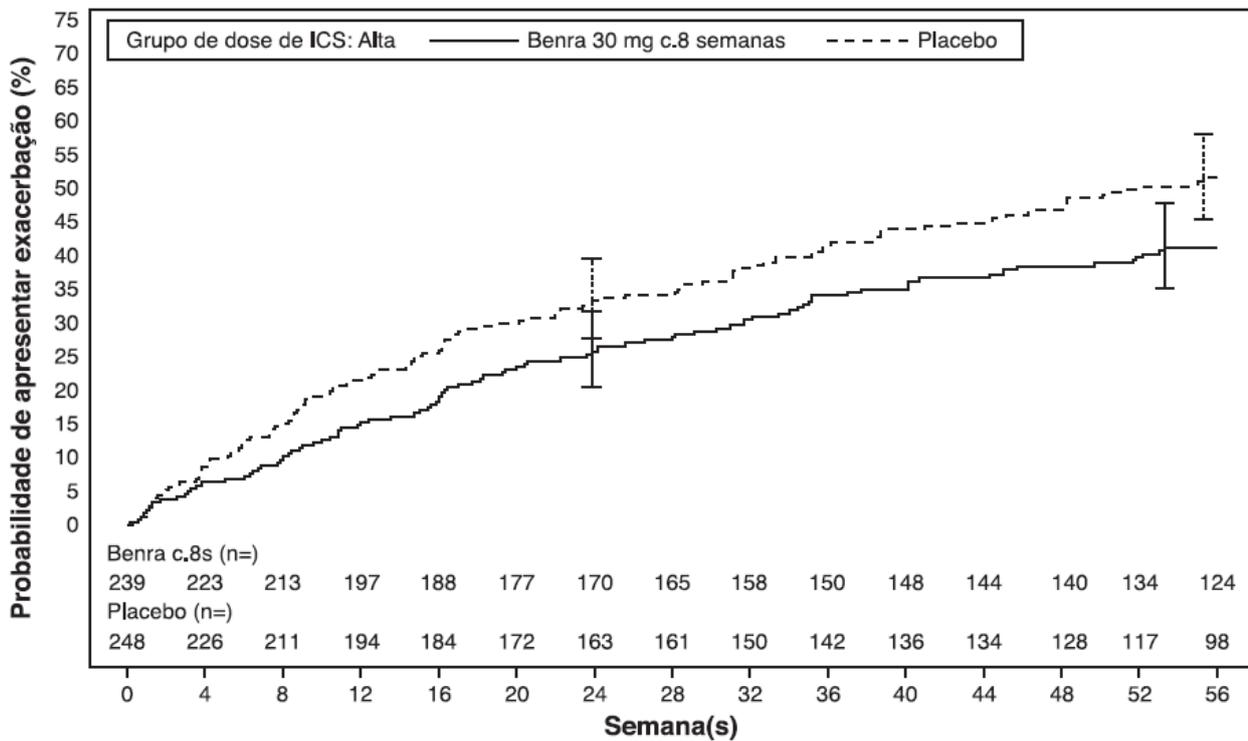
O tempo transcorrido até a primeira exacerbação foi maior para os pacientes que receberam FASENRA comparado com placebo nos Estudos 1 e 2 (Figura 1).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para a incidência cumulativa do tempo até a primeira exacerbação, Estudos 1 e 2

Estudo 1



Estudo 2

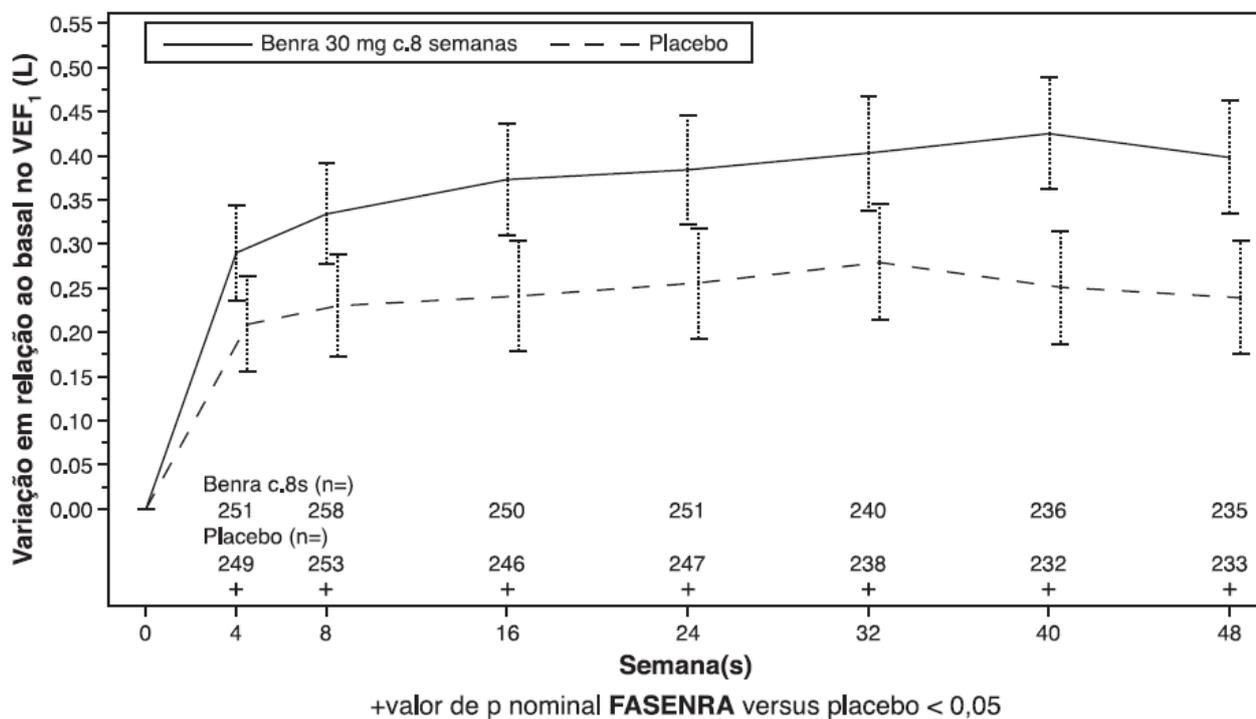


Função Pulmonar

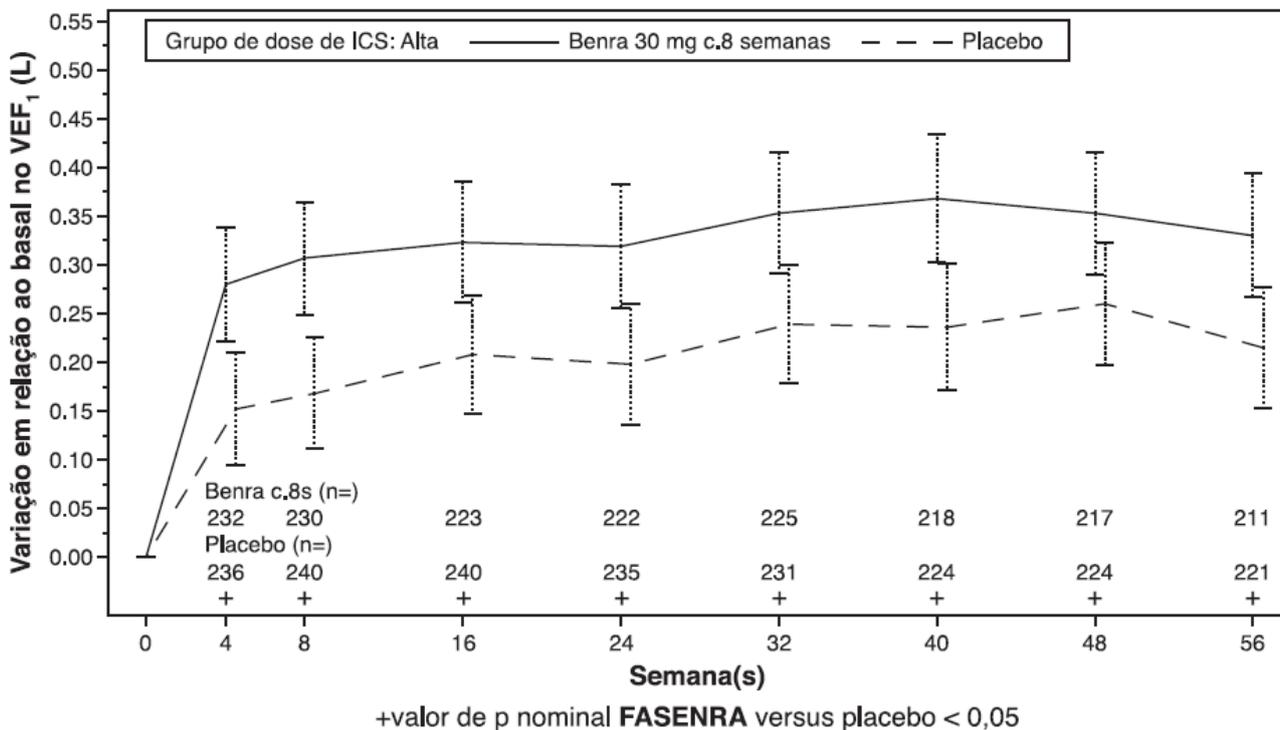
A Figura 2 apresenta a variação média do VEF₁ em relação ao basal avaliado em ambos os estudos. Comparado com o placebo, **FASENRA** proporcionou melhora consistente na variação média, em relação ao basal, do VEF₁ ao longo do tempo.

Figura 2. Variação média em relação ao basal no VEF₁ pré broncodilatador (L), Estudos 1 e 2

Estudo 1



Estudo 2



Além disso, ao final do tratamento foi observada uma melhora na variação média do pico de fluxo expiratório (PFE) pela manhã e à noite, em relação ao basal, nos pacientes que receberam **FASENRA** comparado com o placebo.

A Tabela 3 apresenta os resultados adicionais dos Estudos 1 e 2, nos pacientes com contagem de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mcL, no basal, que estavam recebendo doses altas de ICS e LABA. Os resultados dos pacientes com contagem de eosinófilos no sangue inferior a 300 células/mcL, no basal, que estavam em uso de doses altas de ICS são apresentados na Tabela 5.

Tabela 3 Média dos valores das variáveis secundárias de eficácia selecionadas, Estudos 1 e 2				
	Estudo 1		Estudo 2	
	FASENRA n^a=267	Placebo n^a=267	FASENRA n^a=239	Placebo n^a=248
VEF₁ pré-broncodilatador (L)				
Média basal	1,660	1,654	1,758	1,815
Melhora em relação ao basal	0,398	0,239	0,330	0,215
Diferença (IC 95%) ^d	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
Pontuação total de sintomas da asma^b				
Média basal	2,68	2,74	2,76	2,71
Melhora em relação ao basal	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Diferença (IC 95%) ^e	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
ACQ-6^c				
Média basal	2,81	2,90	2,80	2,75
Melhora em relação ao basal	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Diferença (IC 95%)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	

^a O número de pacientes (n) varia ligeiramente devido ao número de pacientes para os quais os dados estavam disponíveis para cada variável. Resultados mostrados com base nos últimos dados disponíveis para cada variável.

^b Escala de sintomas da asma: pontuação total de 0 (mínimo) a 6 (máximo); pontuações de sintomas da asma durante o dia e à noite de 0 (mínimo) a 3 (máximo). As pontuações individuais durante o dia e à noite foram semelhantes.

^c Questionário de Controle da Asma (ACQ-6): uso de broncodilatador e sintomas pontuados de 0 (totalmente controlada) a 6 (gravemente não controlada); média total das pontuações $\leq 0,75$ (bem controlada), $0,75 < 1,5$ (parcialmente controlada), e $\geq 1,5$ (não bem controlada).

^d Comparação de **FASENRA** com o placebo Estudo 1 ($p=0,001$) e Estudo 2 ($p=0,010$).

^e Comparação de **FASENRA** com o placebo Estudo 1 ($p=0,012$) e Estudo 2 ($p=0,019$).

Durante os Estudos 1 e 2, os pacientes tiveram uma média de 68 e 88 dias livres de sintomas com **FASENRA** comparado com 58 e 74 dias livres de sintomas com o placebo, respectivamente.

O ACQ-6 e o Questionário Padronizado de Qualidade de Vida com Asma para maiores de 12 anos [AQLQ(S) +12] foram avaliados nos Estudos 1 e 2. A taxa de resposta para ambas as avaliações foi definida como melhora na pontuação de 0,5 ou mais como limiar ao final dos Estudos 1 e 2 (48 e 56 semanas, respectivamente). No Estudo 1, a taxa de resposta no ACQ-6 para **FASENRA** foi 60% vs 50% placebo (*odds ratio* 1,55; IC 95%: 1,09, 2,19). No Estudo 2, a taxa de resposta no ACQ-6 para **FASENRA** foi 63% vs 59% placebo (*odds ratio* 1,16; IC 95%: 0,80, 1,68). No Estudo 1, a taxa de resposta para o AQLQ(S) +12 para **FASENRA** foi 57% vs 49% placebo (*odds ratio* 1,42; IC 95%: 0,99, 2,02), e no Estudo 2, 60% para **FASENRA** vs 59% para o placebo (*odds ratio* de 1,03; IC 95%: 0,70, 1,51).

Análises de subgrupo

As análises de subgrupo dos Estudos 1 e 2 identificaram pacientes com história de mais exacerbações prévias e contagem basal de eosinófilos no sangue como possíveis preditores de melhor resposta ao tratamento. Quando considerados isoladamente ou em combinação, esses fatores podem identificar pacientes que possam obter maior resposta do tratamento com benralizumabe.

História prévia de exacerbação

Nos dois estudos, os pacientes com história de 3 ou mais exacerbações nos 12 meses anteriores à randomização para **FASENRA** mostraram uma resposta numericamente maior para a exacerbação do que aqueles com um menor número de exacerbações prévias.

Tabela 4. Taxa de exacerbação por número de exacerbações no ano anterior, Estudos 1 e 2 (intenção de tratar)				
	Estudo 1		Estudo 2	
	FASENRA (N=267)	Placebo (N=267)	FASENRA (N=239)	Placebo (N=248)
Basal de 2 exacerbações				
n	164	149	144	151
Taxa (diferença)	0,57	1,04	0,63	0,62
Diferença	-0,47	--	0,01	--
Razão da Taxa (IC 95%)	0,55 (0,37, 0,80)	--	1,01 (0,70, 1,46)	--
Basal de 3 exacerbações ou mais				
n	103	118	95	97
Taxa	0,95	2,23	0,82	1,65
Diferença	-1,28	--	-0,84	--
Razão da Taxa (IC 95%)	0,43 (0,29, 0,63)	--	0,49 (0,33, 0,74)	--

Os pacientes com história de 3 ou mais exacerbações anteriores tiveram diferenças médias no VEF₁ de 0,235 L (IC 95%: 0,088, 0,382) e 0,265 L (IC 95%: 0,115, 0,415) ao final do tratamento com **FASENRA**, nos Estudos 1 e 2, respectivamente. Aqueles com uma história prévia de duas exacerbações tiveram diferenças médias no VEF₁ de 0,113 L (IC 95%: -0,002, 0,228) e 0,029 L (IC 95%: -0,079, 0,137), nos Estudos 1 e 2, respectivamente.

Os pacientes com uma história prévia de 3 ou mais exacerbações tiveram diferenças, em relação ao basal, na média da pontuação de sintomas de asma de -0,32 (IC 95%: -0,62, -0,01) e -0,41 (IC 95%: -0,73, -0,09) ao final do tratamento com o **FASENRA**, nos Estudos 1 e 2, respectivamente. Aqueles

com uma história prévia de 2 exacerbações tiveram diferenças, em relação ao basal, na média do escore de sintomas da asma de -0,22 (IC 95%: -0,49, 0,04) e -0,12 (IC 95%: -0,37, 0,13) ao final do tratamento com o **FASENRA**, nos Estudos 1 e 2, respectivamente.

Contagem de eosinófilos no sangue

Foram observadas reduções nas taxas de exacerbação, independentemente da contagem basal de eosinófilos; no entanto, o aumento na contagem basal de eosinófilos foi identificado como um possível preditor da melhor resposta ao tratamento, particularmente para o VEF₁ com **FASENRA** (ver Tabelas 2 e 3). A Tabela 5 apresenta os resultados em pacientes com contagem basal de eosinófilos inferior a 300 células/mcL que estavam recebendo doses altas de ICS.

Tabela 5. Eficácia nos pacientes com contagem basal de eosinófilos no sangue inferior a 300 células /mcL, Estudos 1 e 2				
	Estudo 1		Estudo 2	
	FASENRA n=131	Placebo n=140	FASENRA n=125	Placebo n=122
Exacerbações clinicamente significantes				
Taxa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razão da Taxa (IC)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
VEF₁ Pré-broncodilatador (L)				
Varição Média	0,248	0,145	0,140	0,156
Diferença (IC)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	
Pontuação total de sintomas da asma				
Varição Média	-1,06	-0,77	-0,95	-0,95
Diferença (IC)	-0,29 (-0,57, -0,01)		0,01 (-0,28, 0,29)	

O número de pacientes (n) varia ligeiramente em função do número de pacientes para os quais os dados estavam disponíveis para cada variável. Resultados baseados nos últimos dados disponíveis para cada variável.

Entre os Estudos 1 e 2 combinados, houve uma redução na taxa de exacerbação numericamente maior com o aumento basal de eosinófilos no sangue. As análises também mostraram melhora maior no VEF₁ nos pacientes com aumento da contagem basal de eosinófilos no sangue.

Estudo de redução da dose de OCS

O Estudo 3 avaliou o efeito de **FASENRA** na redução do uso de corticosteroides orais de manutenção. O desfecho primário foi a redução percentual, em relação ao basal, da dose final de OCS durante as semanas 24 a 28, enquanto se mantinha o controle da asma. Em comparação com placebo, os pacientes que receberam

FASENRA atingiram reduções maiores na dose diária de corticosteroide oral de manutenção, enquanto mantinham o controle da asma. Reduções de 50% ou mais na dose de OCS foram observadas em 48 (66%) pacientes que receberam **FASENRA** comparado com aqueles que receberam o placebo 28 (37%). A proporção de pacientes com uma dose média final menor ou igual a 5 mg nas semanas 24 a 28 foram 59% para **FASENRA** e 33% para o placebo (*odds ratio* 2,74, IC 95%: 1,41, 5,31). Ao mesmo tempo, os pacientes tratados com **FASENRA** mantiveram o controle da asma conforme refletido pela melhora da função pulmonar, redução dos sintomas e necessidade de medicação de resgate. Somente os pacientes com uma dose basal otimizada de OCS de 12,5 mg ou menos foram elegíveis para atingir uma redução de 100% na dose de OCS durante o estudo. Desses pacientes, 52,4% (22 de 42) recebendo **FASENRA** e 19% (8 de 42) em uso de placebo atingiram uma redução de 100% na dose de OCS. A Tabela 6 resume os resultados do Estudo 3. Além disso, a redução percentual nas exacerbações e exacerbações que exigiram hospitalização e/ou visitas ao pronto-socorro para os pacientes que receberam **FASENRA** (comparado com o placebo) foi de 70% (taxa 0,54 versus 1,83, razão da taxa 0,30, IC 95%: 0,17, 0,53) e 93% (taxas 0,02 versus 0,32, razão da taxa 0,07, IC 95%: 0,01, 0,63), respectivamente.

Tabela 6 Efeito de FASENRA na redução da dose de OCS, Estudo 3		
	FASENRA N = 73	Placebo N = 75
Teste Wilcoxon <i>rank sum</i> (método da análise primária)		
Mediana da redução % na dose diária do OCS em relação ao basal (IC 95%)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Valor de p para o teste Wilcoxon <i>rank sum</i>	<0,001	
Modelo do risco proporcional (análise de sensibilidade)		
Redução percentual no OCS a partir do basal na semana 28		
≥90% redução	27 (37%)	9 (12%)
≥75% redução	37 (51%)	15 (20%)
≥50% redução	48 (66%)	28 (37%)
>0% redução	58 (79%)	40 (53%)
Sem alteração ou diminuição no OCS	15 (21%)	35 (47%)
Razão de risco (IC 95%)	4.12 (2,22, 7,63)	

A função pulmonar, pontuação de sintomas da asma, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 também foram avaliadas no Estudo 3 e mostraram resultados semelhantes aos observados nos Estudos 1 e 2.

Estudo de extensão em longo-prazo

A eficácia e a segurança em longo-prazo de **FASENRA** foram avaliadas no estudo BORA (Estudo 4), um estudo de extensão com duração de 56 semanas, de fase III, grupos-paralelos, randomizado e duplo-cego. A

segurança em longo prazo de **FASENRA** foi avaliada no estudo MELTEMI (Estudo 5), um estudo de extensão aberto de segurança (vide item Reações Adversas).

O Estudo 4 recrutou 2.123 pacientes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) dos estudos 1, 2 e 3 e avaliou o efeito de **FASENRA** em longo-prazo na taxa de exacerbação anual, função pulmonar, ACQ-6, AQLQ(S)+12 e manutenção da redução de OCS nos dois regimes de dose estudados nos estudos predecessores.

No regime posológico recomendado, a redução na taxa anual de exacerbações observada nos estudos antecessores controlados por placebo (Estudos 1 e 2) foi mantida durante o segundo ano de tratamento (em pacientes com contagens iniciais de eosinófilos no sangue superiores ou iguais a 300 células/mcL e que tomavam doses elevadas de ICS) – vide tabela 7. Dentre os pacientes que receberam **FASENRA** nos estudos antecessores 1 e 2, 73% estavam livres de exacerbação no estudo de extensão (Estudo 4).

Tabela 7. Exacerbações durante o período de 2 anos de tratamento (população com intenção de tratar)^a				
	Placebo^b (N=338)	FASENRA (N=318)		
	Estudos 1 e 2	Estudos 1 e 2	Estudo 4	Estudos 1, 2 e 4
Taxa	1,23	0,65	0,48	0,56

a. Pacientes que entraram no Estudo 4 provenientes dos estudos antecessores 1 e 2 com contagens iniciais de eosinófilos no sangue maiores ou iguais a 300 células/mcL e que estavam tomando altas doses de ICS.

b. Os pacientes em tratamento com placebo nos Estudos 1 e 2 estão incluídos até o final do estudo antecessor (semana 48 no Estudo 1, semana 56 no Estudo 2).

Uma manutenção semelhante do efeito foi observada ao longo do Estudo 4 na função pulmonar, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (Tabela 8).

Tabela 8. Mudança em relação ao basal para a função pulmonar, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (população com intenção de tratar) ^a			
	Estudo 1 e 2 Linha de Base^b	Estudos 1 e 2 EOT^c	Estudo 4 EOT^d
VEF₁ pré-broncodilatador (L)			
n	318	305	290
Média basal (DP)	1,741 (0,621)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP) ^e	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Média basal (DP)	2,74 (0,90)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP) ^e	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Média basal (DP)	3,90 (0,99)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP) ^e	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= número de pacientes com dados no tempo de análise. DP = desvio padrão

a. Contagens basais de eosinófilos no sangue maiores ou iguais a 300 células/mcL e tomando altas doses de ICS: **FASENRA** administrado no regime de dosagem recomendado.

b. A análise integrada do basal dos Estudos 1 e 2 inclui adultos e adolescentes.

c. Análise integrada no fim do tratamento (EOT) do Estudo 1 (semana 48) e Estudo 2 (semana 56).

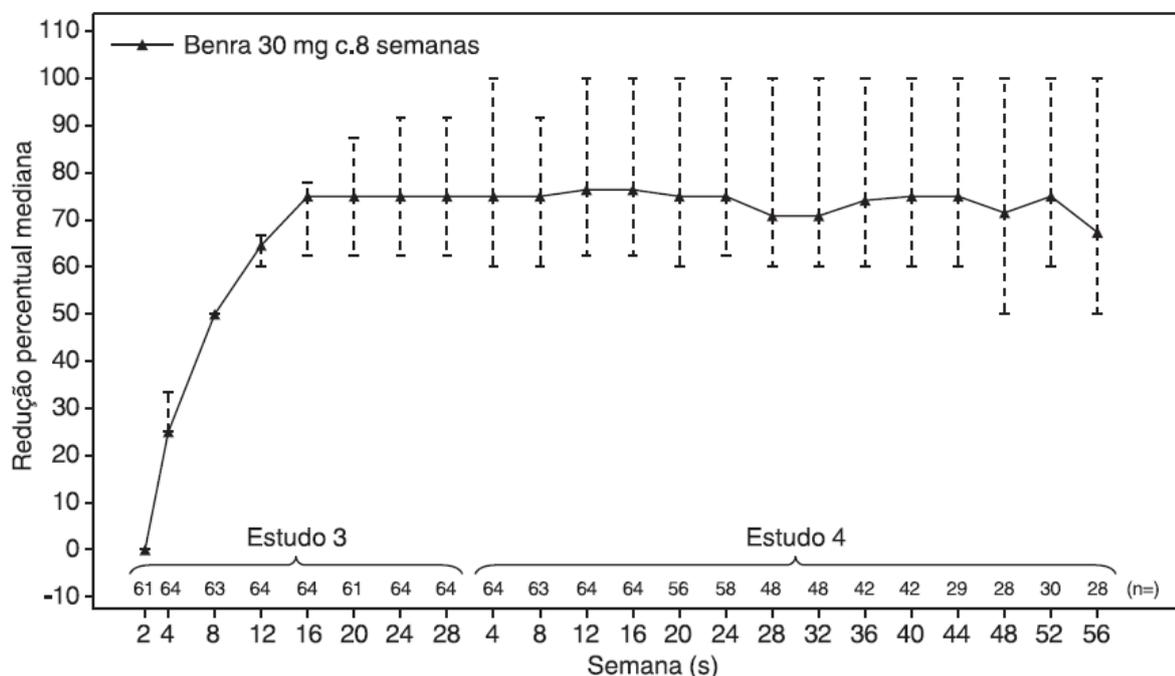
d. O EOT para o Estudo 4 foi a semana 48 (último tempo de análise para os dados de adultos e adolescentes).

e. O basal é anterior ao tratamento com **FASENRA** nos Estudos 1 e 2.

A eficácia no Estudo 4 também foi avaliada em pacientes com contagens iniciais de eosinófilos no sangue inferiores a 300 células/mcL e foi consistente com os Estudos 1 e 2.

A manutenção da redução na dose diária de OCS foi também observada durante o estudo de extensão (Estudo 4) em pacientes recrutados do Estudo 3 (Figura 3).

Figura 3. Redução percentual mediana no OCS diário ao longo do tempo (Estudos 3 e 4)^a



a. Pacientes do Estudo 3 predecessor que continuaram em tratamento com **FASENRA** no Estudo 4. Permitiu-se que os pacientes entrassem no segundo estudo de extensão após um mínimo de 8 semanas no Estudo 4 sem completarem o período de extensão de 56 semanas.

O Estudo 5 foi desenhado como um estudo de extensão aberto de segurança, o qual recrutou pacientes adultos que completaram pelo menos 16 semanas no Estudo 4 (vide item Reações Adversas). A segurança dos 2 regimes de dosagem estudados nos estudos predecessores foi avaliada em 446 pacientes que receberam pelo menos 1 dose de **FASENRA**. A taxa de exacerbação anualizada no Estudo 5 (0,47) foi comparável àquela relatada nos Estudos 1, 2 e 4.

População pediátrica

Cento e oito (108) adolescentes com asma, com idade de 12 a 17 anos foram incluídos nos estudos de fase III (Estudo 1: n=53, Estudo 2: n=55). Destes, 46 receberam placebo, 40 receberam **FASENRA** a cada 4 semanas por 3 doses, e depois de então, a cada 8 semanas, e 22 receberam **FASENRA** a cada 4 semanas. Os pacientes deviam ter uma história de duas exacerbações da asma ou mais que precisaram de tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico nos últimos 12 meses e função pulmonar basal reduzida (VEF_1 pré-broncodilatador <90%), apesar do tratamento regular com dose média ou alta de ICS e LABA com ou sem OCS ou outra terapia para controle. Nesses estudos, a taxa de exacerbação da asma nos pacientes adolescentes tratados com **FASENRA** administrado no regime de dose recomendado foi de 0,70 (n=40, IC 95% 0,42, 1,18)

comparado com 0,41 para o placebo (n=46, IC 95% 0,23, 0,73) [razão da taxa 1,70, IC 95%: 0,78, 3,69]. O perfil de eventos adversos em adolescentes foi, de modo geral, semelhante ao da população geral nos estudos de fase III (vide item Reações Adversas).

Pacientes adolescentes com idade entre 12 e 17 anos (n=86) provenientes dos Estudos 1 e 2 continuaram o tratamento com **FASENRA** no Estudo 4 por até 108 semanas. A eficácia e a segurança foram consistentes com os estudos predecessores.

Referências bibliográficas

Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta₂-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.

FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128-2141.

Nair P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458 (ZONDA).

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M, on behalf of the BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:46–59. (BORA)

Korn S, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec;9(12):4381-4392.e4. (MELTEMI)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Benralizumabe se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade (16

pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores FcγRIII das células imunológicas efetoras como as células *natural killer* (NK) levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC).

A inflamação eosinofílica é um componente importante na patogênese da asma. Os eosinófilos são uma fonte rica de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, eicosanóides, leucotrienos, citocinas) e proteínas granulares (por exemplo, proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, neurotoxina eosinofílica e proteína básica principal). Benralizumabe reduz a inflamação eosinofílica por aumento da ADCC.

Farmacodinâmica

A resposta farmacodinâmica (depleção de eosinófilos no sangue) após administração subcutânea (SC) repetida foi avaliada em pacientes com asma em um estudo de fase II de 12 semanas. Os pacientes receberam 1 das 3 doses de benralizumabe [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) ou 200 mg (n=6) SC] ou placebo (n=6) a cada 4 semanas, em um total de 3 doses. A mediana dos níveis basais de eosinófilos no sangue foram de 400, 200, 120 e 200 células/mcL nos grupos 25, 100 e 200 mg de benralizumabe e placebo, respectivamente. A depleção de eosinófilos foi observada após a administração SC de benralizumabe em todos os níveis de dose e nenhuma depleção foi observada no grupo placebo. Vinte e quatro horas após a administração, todos os grupos de dose de benralizumabe demonstraram depleção completa ou quase completa dos níveis medianos de eosinófilos no sangue (0, 0, e 5 células/mcL, respectivamente). Não ocorreram variações na mediana dos eosinófilos no sangue no grupo placebo. O efeito sobre a depleção de eosinófilos no sangue foi mantido durante todo o período de administração.

Em um estudo de fase I, o efeito de benralizumabe nos eosinófilos da mucosa das vias aéreas foi avaliado em pacientes asmáticos com 2,5% de eosinófilos ou mais no escarro. Os pacientes receberam 100 ou 200 mg de benralizumabe SC, uma vez a cada 4 semanas por 8 semanas (grupo total de benralizumabe SC n=9) ou placebo correspondente (n=5). Ao final do período de tratamento de 12 semanas, houve uma redução mediana nos eosinófilos da mucosa das vias aéreas, em relação ao basal, de 96% no grupo total benralizumabe SC comparado com uma redução de 47%, em relação ao basal, no grupo placebo, que foi estatisticamente significativa (p=0,039).

No estudo de fase I, o tratamento com benralizumabe também foi associado a reduções nos basófilos do sangue, e em ambos os estudos de fase I e II, nos produtos dos grânulos eosinofílicos como a neurotoxina derivada do eosinófilo no soro (EDN) e proteína catiônica eosinofílica (ECP).

Nos Estudos 1 e 2, após administração SC de benralizumabe na dose recomendada, os eosinófilos no sangue foram reduzidos para uma mediana de contagem absoluta de 0 células/mcL, o que corresponde a uma redução mediana de 100% (vide item Resultados de Eficácia). Esta magnitude de redução foi vista no primeiro intervalo de tempo observado, 4 semanas de tratamento, e se manteve ao longo de todo o período de tratamento. A manutenção da depleção de eosinófilos foi observada ao longo do estudo de extensão de 56 semanas (Estudo 4) em consistência com os estudos anteriores.

Imunogenicidade

No geral, a resposta de anticorpos antidroga (ADA) emergentes do tratamento se desenvolveu em 107 dos 809 (13%) pacientes tratados com **FASENRA** no regime de dose recomendado durante o período de tratamento de 48 a 56 semanas de estudo Fase III controlado por placebo. Na maioria dos pacientes ADA positivos foram detectados anticorpos neutralizantes *in vitro*. Anticorpos anti-benralizumabe foram associados à depuração aumentada de benralizumabe e níveis aumentados de eosinófilos no sangue em pacientes com altas titulações de anticorpo antidroga comparado com os pacientes anticorpo-negativos. Nenhuma evidência foi observada quanto à associação dos anticorpos antidroga com a eficácia ou segurança.

Após um segundo ano de tratamento destes pacientes provenientes dos estudos clínicos de fase III controlados por placebo, um número adicional de 18 dentre os 510 pacientes (4%) desenvolveu recentemente anticorpos emergentes do tratamento. No geral, em pacientes que foram positivos para ADA nos estudos predecessores, os títulos permaneceram estáveis ou diminuíram no segundo ano de tratamento. Em consistência com estudos anteriores, não foi observada nenhuma evidência de associação entre anticorpos antidroga e eficácia ou segurança.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados do teste foram positivos para os anticorpos contra o benralizumabe em ensaios específicos. A incidência observada para a resposta do anticorpo é altamente dependente de diversos fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do teste, metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicação concomitante e doenças de base. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o benralizumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser duvidosa.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de benralizumabe foi proporcional à dose nos pacientes com asma após administração subcutânea, ao longo de uma faixa de dose de 2 a 200 mg.

Absorção

Após a administração subcutânea em pacientes com asma, a meia-vida de absorção foi de 3,5 dias. Com base na análise farmacocinética da população, a biodisponibilidade absoluta estimada foi de aproximadamente 59% e não houve diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade relativa entre a administração no abdômen, coxa, ou parte superior do braço.

Distribuição

Com base na análise da farmacocinética da população, o volume de distribuição central e periférico foi de 3,1 L e 2,5 L, respectivamente, para um indivíduo de 70kg.

Biotransformação

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no corpo e não restritas ao tecido hepático.

Eliminação

A partir da análise da farmacocinética na população, benralizumabe exibiu farmacocinética linear e nenhuma evidência de via de depuração mediada pelo receptor alvo. A depuração sistêmica estimada de benralizumabe foi de 0,29 L/d. Após a administração subcutânea, a meia-vida de eliminação foi de aproximadamente 15,5 dias.

Populações especiais

Pacientes idosos (≥65 anos de idade)

Com base na análise da farmacocinética populacional, a idade não afetou a depuração de benralizumabe.

Gênero, Raça

A análise da farmacocinética populacional indicou que não houve um efeito significativo do gênero ou raça na depuração de benralizumabe.

Disfunção renal

Nenhum estudo clínico formal foi realizado para investigar o efeito da disfunção renal sobre benralizumabe. Com base na análise da farmacocinética populacional, a depuração de benralizumabe foi comparável em pacientes com valores de depuração da creatinina entre 30 e 80 mL/min e pacientes com função renal normal. Existem dados limitados disponíveis em pacientes com valores de depuração de creatinina inferiores a 30 mL/min; no entanto, benralizumabe não é depurado por via renal.

Disfunção hepática

Nenhum estudo clínico formal foi realizado para investigar o efeito da disfunção hepática sobre benralizumabe. Anticorpos monoclonais IgG não são depurados essencialmente pela via hepática; não é esperado que a alteração da função hepática influencie a depuração de benralizumabe. Com base na análise da farmacocinética populacional, os biomarcadores da função hepática basal (ALT, AST e bilirrubina) não apresentaram efeitos clinicamente relevantes na depuração de benralizumabe.

Pediátrico

Com base na análise da farmacocinética populacional, a farmacocinética de benralizumabe em adolescentes com idade entre 12 e 17 anos foi compatível com a de adultos. Benralizumabe não foi estudado em crianças menores de 12 anos de idade. (vide item Posologia e Modo de Usar).

Interações medicamentosas

Não se espera efeitos de benralizumabe na farmacocinética de medicações co-administradas. Com base na análise da farmacocinética populacional, as medicações comumente co-administradas não têm efeito sobre a depuração de benralizumabe em pacientes com asma.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança ou estudos de toxicidade de dose repetida em macacos. A administração intravenosa (IV) e SC em macacos-cinomolgo foi associada a reduções na contagem de eosinófilos do sangue periférico e medula óssea, sem achados toxicológicos.

Carcinogênese e mutagênese

Como benralizumabe é um anticorpo monoclonal, nenhum estudo de genotoxicidade ou carcinogenicidade foi realizado.

Toxicologia reprodutiva

Em um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, com macacas-cinomorfo prenhes, não foram observados efeitos maternos, embriofetais, ou pós-natais relacionados ao benralizumabe.

Em macacos-cinomorfo, a fertilidade de machos e fêmeas não foi afetada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FASENRA é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao benralizumabe ou a qualquer um de seus excipientes (vide item Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sintomas agudos de asma ou deterioração da doença

FASENRA não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Não use **FASENRA** para tratar broncoespasmo agudo ou estado asmático.

Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se a asma continuar não controlada ou se agravar após o início do tratamento.

Redução da dosagem de corticosteroides

A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início da terapia com **FASENRA** não é recomendada. A redução nas doses de corticosteroide, se apropriada, deve ser gradual e realizada sob supervisão de um médico.

A redução nas doses de corticosteroide pode estar associada a sintomas sistêmicos de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia de corticosteroides sistêmicos.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, angioedema, urticária, urticária papular, erupção cutânea) ocorreram após a administração de **FASENRA**. Essas reações podem ocorrer dentro de algumas horas da administração, mas em alguns casos tiveram aparecimento tardio (ou seja, após dias).

No caso de reação de hipersensibilidade, **FASENRA** deve ser descontinuado.

Infecção parasitária (helmíntica)

Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação em estudos clínicos. Não se sabe se **FASENRA** pode influenciar a resposta do paciente contra infecções por helmintos.

Tratar os pacientes com infecções helmínticas pré-existentes antes de iniciar a terapia com **FASENRA**. Se os pacientes forem infectados enquanto estiverem recebendo tratamento com **FASENRA** e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, descontinue o tratamento com **FASENRA** até a resolução da infecção.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

FASENRA não tem ou tem influência desprezível sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez

Os dados sobre exposição durante a gravidez provenientes dos estudos clínicos são insuficientes para informar sobre o risco associado ao medicamento.

Anticorpos monoclonais como benralizumabe são transportados através da placenta de maneira linear à medida que a gravidez progride; portanto, o potencial de exposição ao feto é, provavelmente, maior durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em macacos-cinomolgo, não foram observados efeitos de benralizumabe no desenvolvimento materno, embriofetal ou pós-natal, em doses IV (bolus) de 10 ou 30 mg/kg, iniciando no dia de gestação (DG) 20 até o DG 22, no DG 35, e depois, uma vez a cada 14 dias ao

longo da gestação e 1 mês após o parto (vide item Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos).

É preferível evitar o uso de **FASENRA** durante a gravidez. A administração de **FASENRA** a mulheres grávidas deve ser considerado somente se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

Não se sabe se benralizumabe ou seus metabólitos são excretados no leite humano ou animal, portanto, o risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

Deve-se tomar uma decisão em relação à descontinuação do aleitamento materno ou descontinuação/abstenção da terapia com benralizumabe, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Fertilidade

Nenhum estudo de fertilidade foi realizado em humanos.

Os parâmetros de fertilidade foram avaliados em um estudo de dose repetida de 9 meses, em macacos-cinomolgo, em doses IV de até 25 mg/kg ou em doses SC de até 30 mg/kg, uma vez a cada 2 semanas [aproximadamente 409 e 275 vezes a Dose Humana Máxima Recomendada (DHMR) com base na Área sob a Curva (ASC), e 396 e 193 vezes a DHMR com base na C_{max}]. Nenhuma alteração adversa nos parâmetros reprodutivos de macacos-cinomolgo machos ou fêmeas, relacionada ao benralizumabe, foi observada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em um estudo de grupos paralelos, duplo-cego e randomizado conduzido em 103 pacientes com idades entre 12 e 21 anos e asma grave, as respostas humorais de anticorpos induzidas pela vacinação sazonal contra o vírus influenza foram similares entre o grupo benralizumabe 30 mg e o grupo placebo.

Enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação às proteínas não estão envolvidos na depuração de benralizumabe. Não há evidência de expressão da IL-5R α nos hepatócitos. A depleção de eosinófilos não produz alterações sistêmicas crônicas das citocinas pró-inflamatórias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FASENRA deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C).

FASENRA poderá ser mantido em temperatura ambiente de até 30°C por no máximo 14 dias. Após a retirada do refrigerador, **FASENRA** deve ser usado dentro de 14 dias ou descartado.

Manter a seringa preenchida dentro da embalagem original para protegê-la da luz. Não congelar. Não expor ao calor.

FASENRA tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

FASENRA é apresentado como uma solução de 1 mL em uma seringa preenchida estéril de uso único. A seringa é feita de vidro tipo I e está acoplada a uma agulha de aço inoxidável fixa de 1/2 polegada e calibre 29, um protetor rígido de agulha e uma tampa revestida com Fluorotec em um dispositivo de segurança passivo. A solução é uma solução clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada é de 30 mg de **FASENRA** por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas.

População pediátrica

Os dados disponíveis de **FASENRA** em adolescentes com idade entre 12 anos e menos de 18 anos estão descritos no item Características Farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas, no entanto, nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

A segurança e a eficácia de **FASENRA** em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos (vide item Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas).

Disfunção renal ou hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com disfunção renal ou hepática (vide item Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas).

Modo de Usar

FASENRA é administrado via injeção subcutânea. Em alinhamento com a prática clínica, recomenda-se o acompanhamento de pacientes após a administração de produtos biológicos (vide item Advertências e Precauções - Reações de hipersensibilidade).

Administre **FASENRA** na coxa ou abdômen. Se outra pessoa administrar a injeção, a parte superior do braço também pode ser usada. Não administre em áreas onde a pele estiver sensível, ferida, eritematosa ou endurecida (vide “Folheto de Instruções de Uso”).

O tratamento com **FASENRA** deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de asma grave. Se o médico determinar que é apropriado, **FASENRA** pode ser auto-injetado pelo paciente ou administrado por seu cuidador em ambiente domiciliar, fora do ambiente hospitalar ou clínico. No entanto, o médico ou um profissional de saúde deve garantir o início e o acompanhamento adequados dos pacientes. O treinamento apropriado na técnica de injeção subcutânea usando a seringa preenchida deve ser fornecido ao paciente ou ao seu cuidador de acordo com o “Folheto de Instruções de Uso”, bem como orientação sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade.

Apenas pacientes sem histórico de anafilaxia, ou seus cuidadores, podem administrar **FASENRA** em ambiente domiciliar, fora do ambiente hospitalar ou clínico, se o médico determinar que é apropriado, e o acompanhamento médico deve ser realizado se necessário. A auto-injeção ou a administração pelo cuidador somente é permitida para pacientes que fizeram uso prévio de **FASENRA**.

Instruções gerais para administração

Não agite. Não use se congelado.

FASENRA deve ser injetado quando a solução estiver em temperatura ambiente. Retire do refrigerador e deixe por aproximadamente 30 minutos, dentro do cartucho, até que atinja a temperatura ambiente. Não use nenhuma outra forma para aquecer o medicamento. Administre dentro de 14 dias ou descarte em um recipiente para objetos perfurocortantes.

Antes da administração, inspecione **FASENRA** visualmente para verificar a presença de material particulado e alteração da cor. O **FASENRA** é transparente, incolor a ligeiramente amarelo e pode conter partículas translúcidas ou brancas a esbranquiçadas. Não use **FASENRA** se o líquido estiver turvo, com alteração da cor ou se contiver partículas grandes ou material particulado estranho.

Informações adicionais e instruções para a preparação e administração de **FASENRA** usando a seringa preenchida são fornecidas no “Folheto de Instruções de Uso”.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo Geral das Reações Adversas ao Medicamento

Nos estudos clínicos, em pacientes com asma grave com fenótipo eosinofílico, a reação adversa mais comumente relatada durante o tratamento foi cefaleia e faringite.

Reações Adversas ao Medicamento

Um total de 1.663 pacientes com asma grave não controlada recebeu benralizumabe durante os dois estudos clínicos controlados por placebo de fase III com 48 a 56 semanas de duração. A Tabela 9 apresenta as reações adversas dos dois estudos controlados por placebo em pacientes que receberam benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e, a partir de então, a cada 8 semanas.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9 Lista tabulada das reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
Infecções e infestações	Faringite*	Comum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Reações no local de injeção	Comum
Doenças do sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade**	Comum

* A faringite foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: ‘faringite’, ‘faringite bacteriana’, ‘faringite viral’, ‘faringite estreptocócica’.

** As reações de hipersensibilidade foram definidas pelos seguintes termos preferidos agrupados: ‘urticária’, ‘urticária papular’, e ‘erupção cutânea’. Para exemplos das manifestações associadas e descrição do tempo até o aparecimento, vide o item Advertências e Precauções.

Descrição de reação adversa específica

Reações no local de injeção

Nos estudos controlados por placebo, as reações no local de injeção (por exemplo, dor, eritema, prurido, pápula) ocorreram numa taxa de 2,2% nos pacientes tratados com a dose indicada de benralizumabe comparado com 1,9% nos pacientes tratados com placebo.

Resumo dos dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de **FASENRA**. Geralmente não é possível determinar de forma confiável a sua frequência porque tais reações foram relatadas espontaneamente a partir de uma população de tamanho incerto e, portanto, representam taxas de relatos. A frequência destas reações adversas é, portanto, "desconhecida" (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunológico:

Anafilaxia (definida pelos termos preferidos agrupados: "reação anafilática", "angioedema").

Segurança em longo prazo

Em um estudo de extensão de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, de 56 semanas (Estudo 4) em pacientes com asma provenientes dos Estudos 1, 2 e 3, 842 pacientes foram tratados com **FASENRA** na dose recomendada e permaneceram no estudo. O perfil geral de eventos adversos foi similar aos estudos de asma descritos acima. Adicionalmente, em um estudo de extensão aberto de segurança (Estudo 5) em pacientes com asma oriundos dos estudos anteriores, 226 pacientes foram tratados com **FASENRA** na dose recomendada por até 43 meses. Em associação com o período de tratamento em estudos prévios, isto corresponde a uma mediana de acompanhamento de 3,4 anos (intervalo de 8,5 meses a 5,3 anos). O perfil de segurança durante este período de acompanhamento foi consistente com o perfil de segurança conhecido de **FASENRA**.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos foram administradas doses de até 200 mg por via subcutânea em pacientes com doença eosinofílica sem evidência de toxicidades relacionadas à dose.

Não há tratamento específico para a superdose de benralizumabe. Se ocorrer superdose, o paciente deve ser tratado com medidas de suporte e acompanhamento apropriado, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0267

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Catalent Indiana, LLC - Bloomington - Estados Unidos da América

Ou

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtnavägen) – Södertälje - Suécia

Embalado por: Catalent Indiana, LLC - Bloomington - Estados Unidos da América

Ou

Embalado por: Resilience US, Inc – West Chester – Estados Unidos da América

Importado pela: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Todas as marcas nesta embalagem são de propriedade ou foram depositadas pelo grupo de empresas AstraZeneca.

FSN_016

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 16/10/2023.



SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



Folheto de instruções de uso

FASENRA[®]
(benralizumabe)
30 mg/mL

Seringa preenchida de dose única

Instruções de uso

FASENRA[®]

benralizumabe

30 mg/mL

Solução injetável

Via subcutânea

Seringa preenchida de dose única

Antes de usar **FASENRA** seringa preenchida, seu médico ou profissional de saúde deve mostrar a você e/ou ao seu cuidador como usá-lo corretamente.

Leia estas 'Instruções de uso' antes de começar a usar FASENRA seringa preenchida e sempre que obter um novo. Pode haver novas informações. Estas informações não substituem a consulta com seu médico ou conversa com um profissional de saúde sobre a sua condição médica ou o seu tratamento.

Se você ou o seu cuidador tiver alguma dúvida, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

Informações importantes

Conserve **FASENRA** sob refrigeração entre 2°C a 8°C dentro da embalagem original até que você esteja pronto para usá-lo.

FASENRA pode ser mantido em temperatura de até 30° C por um período máximo de 14 dias. Após a remoção da geladeira, **FASENRA** deve ser usado dentro de 14 dias ou descartado.

Não use sua seringa preenchida de **FASENRA** se:

- tiver sido congelada
- tiver caído ou estiver danificada
- o selo de segurança na embalagem estiver violado
- estiver fora do prazo de validade

Não:

- agite sua seringa preenchida
- compartilhe ou reutilize sua seringa preenchida

Se alguma das situações acima ocorrer, descarte a seringa em um recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações e use uma seringa preenchida nova.

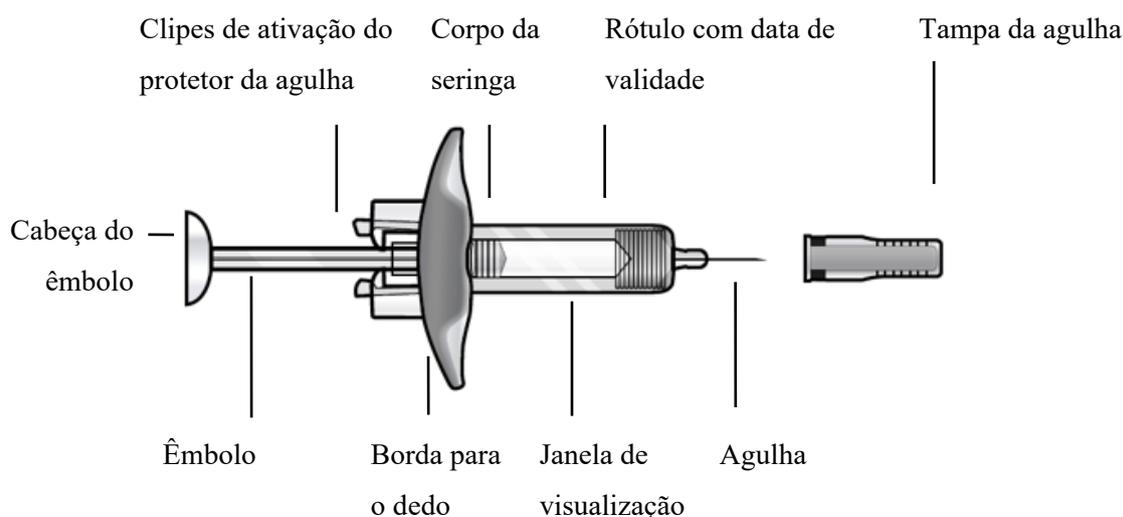
Cada seringa preenchida de **FASENRA** contém 1 dose de **FASENRA** destinada apenas para uso único.

Mantenha **FASENRA** e todos os medicamentos fora da vista e do alcance das crianças.

A sua seringa preenchida de **FASENRA**

Não remova a tampa da agulha até atingir o Passo 6 destas instruções e estar pronto para injetar o **FASENRA**.

Não toque os cliques de ativação do protetor da agulha para impedir a ativação prematura do dispositivo de segurança (protetor da agulha).

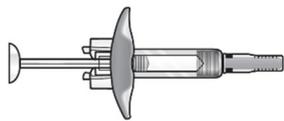


Passo 1 - Reúna os materiais necessários

- 1 seringa preenchida de Fasenra retirada do refrigerador;
- 1 lenço embebido em álcool*;
- 1 bola de algodão ou gaze*;
- 1 recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações*.

(Consulte o Passo 9 - Descarte a seringa preenchida usada)

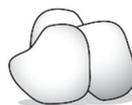
*Itens não incluídos na embalagem



Seringa preenchida



Lenço embebido em
álcool



Bola de algodão ou
gaze



Recipiente para objetos
perfurocortantes

Passo 2 - Prepare-se para usar a sua seringa preenchida

Verifique a data de validade. Não use se estiver fora da data de validade.

FASENRA deve ser injetado quando a solução estiver em temperatura ambiente. Antes de administrar a injeção, retire FASENRA do refrigerador e espere por aproximadamente 30 minutos até que atinja a temperatura ambiente.



Não aqueça a seringa preenchida de nenhuma outra maneira. Por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou na água quente, nem coloque perto de outras fontes de calor.

Use **FASENRA** dentro de 14 dias após a remoção da geladeira.

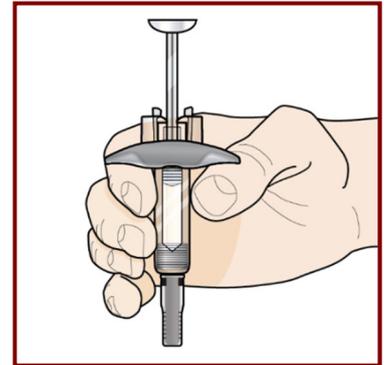
Passo 3 - Verifique o líquido

Segure o corpo da seringa (não o êmbolo) para remover a seringa preenchida.

Olhe para o líquido através da janela de visualização. O líquido deve ser transparente e incolor a ligeiramente amarelo. Pode conter pequenas partículas brancas.

Não injete FASENRA se o líquido estiver turvo, com alteração de cor ou contiver partículas grandes.

Você pode ver uma pequena bolha de ar no líquido. Isto é normal. Você não precisa fazer nada em relação a isso.



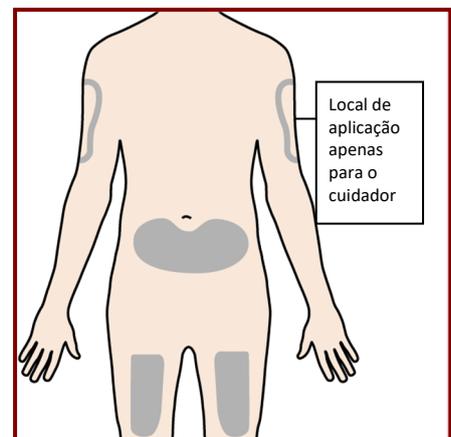
Passo 4 - Escolha o local de injeção

O local de injeção recomendado é a frente da coxa.

Você também pode usar a parte inferior do seu abdômen.

Não injete:

- na área de 5 cm ao redor do umbigo;
- onde a pele estiver sensível, ferida, escamosa ou endurecida;
- em cicatrizes ou pele danificada;
- através de roupas.



Um cuidador pode administrar-lhe na parte superior do braço, na coxa ou no abdômen. **Não** tente injetar em si mesmo no braço.

Para cada injeção, escolha um local diferente que esteja a pelo menos 3 cm do local da última injeção.

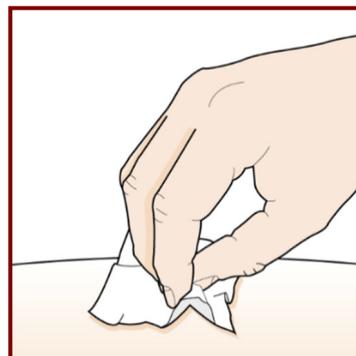
Passo 5 - Limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com água e sabão.

Limpe o local da injeção com um lenço embebido em álcool em movimentos circulares. Deixe secar ao ar.

Não toque na área limpa antes de injetar.

Não ventile ou sopre sobre a área limpa.



Passo 6 - Retire a tampa da agulha

Segure o corpo da seringa com uma mão e puxe cuidadosamente a tampa da agulha com a outra mão.

Não segure o êmbolo ou a cabeça do êmbolo ao remover a tampa da agulha.

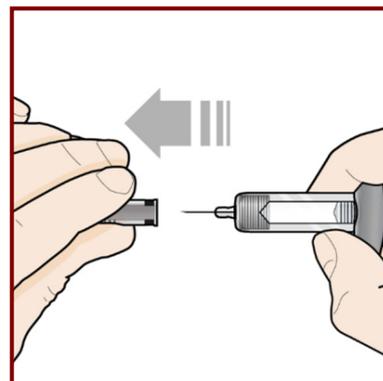
Coloque a tampa da agulha de lado para descartá-la depois.

Você pode ver uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal.

Não use a seringa se ela cair sem que a tampa da agulha esteja no lugar ou se a agulha estiver danificada ou suja.

Não toque na agulha nem deixe que esta toque nenhuma superfície.

Siga em frente para os próximos passos, sem demora.



Passo 7 - Injetar FASENRA

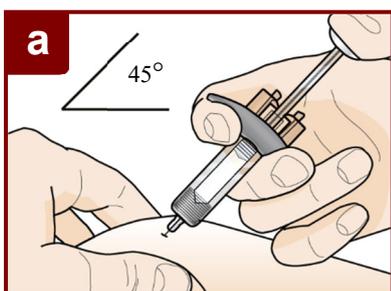
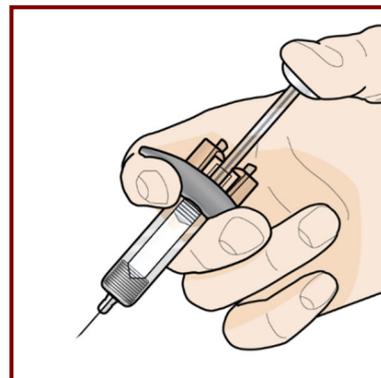
Segure a seringa preenchida em uma mão, como mostrado.

Use a outra mão para apertar suavemente e segurar suavemente a área da pele onde deseja injetar. Isso cria uma superfície mais firme.

Não pressione o êmbolo até a agulha estar completamente inserida na pele.

Não puxe o êmbolo em nenhum momento.

Injete o **FASENRA** seguindo as etapas nas figuras **a**, **b** e **c**.



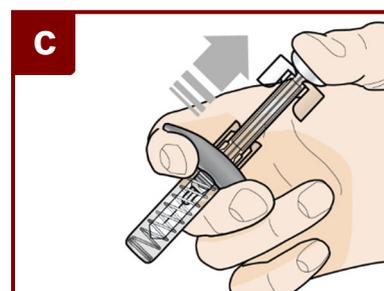
Use um movimento rápido, semelhante a um dardo, para inserir a agulha na pele apertada.

Insira a agulha em um ângulo de 45 graus.



Use o polegar para empurrar a cabeça do êmbolo para baixo.

Continue empurrando até que ele desça o máximo possível. Isto é para garantir que você injetou todo o medicamento.



Mantenha o polegar pressionado na cabeça do êmbolo ao retirar a agulha da pele.

Alivie lentamente o êmbolo até que a proteção da agulha cubra a agulha.

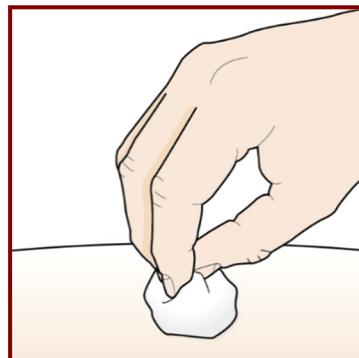
Passo 8 - Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido onde você injetou. Isto é normal.

Mantenha levemente a pressão sobre a pele com uma bola de algodão ou gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção.

Se necessário, cubra o local da injeção com um pequeno curativo.



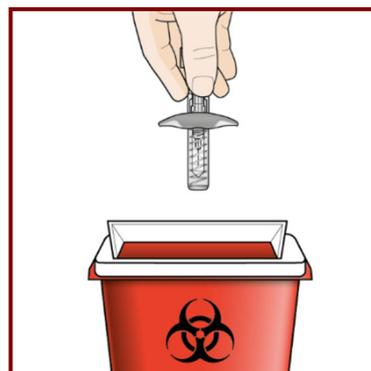
Passo 9 – Descarte a seringa preenchida usada

- Cada seringa preenchida contém uma dose única de **FASENRA** e **não deve ser reutilizada**.
- Coloque a sua seringa preenchida usada em um **recipiente para objetos perfurocortantes** resistente a perfurações.

Não descarte a seringa preenchida no lixo doméstico.

Não recoloque a tampa da agulha na seringa preenchida.

Descarte a tampa da agulha e os outros materiais utilizados no lixo doméstico.



Diretrizes para descarte

Descarte todo o recipiente para objetos perfurocortantes conforme as instruções do seu médico ou profissional de saúde.

Não descarte o recipiente para objetos perfurocortantes usado no lixo doméstico.

Não recicle o recipiente para objetos perfurocortantes usado.



MS - 1.1618.0267

FSN_IFU005



SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/10/2018	1028245189	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2017	03329501/72	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	04/06/2018	Bula Inicial	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
			05/06/2018	04507601/86	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	05/06/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
			24/10/2018	1028245189	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2018	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Posologia e Modo de Uso Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
07/12/2018	1154070182	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1154070182	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/02/2019	0160299193	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2019	0160299193	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2019	Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
15/05/2020	1524045202	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1980648195	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	16/04/2020	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
			15/05/2020	1524045202	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL
13/01/2021	0164574219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2020	2954504208	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	14/12/2020	Posologia e Modo de Usar Inclusão do Folheto de Instruções de Uso	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável 30 mg/mL
			13/01/2021	0164574219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2021	Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS/ Folheto)	Apresentações relacionadas
03/02/2021	0447569211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	0447569211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	Posologia e Modo De Usar	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável 30 mg/mL
07/05/2021	1761637219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2020	3862791/20-4	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	12/04/2021	Cuidados de Armazenamento do Medicamento Posologia e Modo De Usar	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável 30 mg/mL
10/10/2022	4804424/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2022	4795914/22-2	11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Menor (*)	07/10/2022	Resultados de eficácia Cuidados de Armazenamento do Medicamento Posologia e Modo De Usar Reações adversas	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável 30 mg/mL
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2023	0131015/23-1	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	16/10/2023	Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 30 mg/mL