

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL****COMPOSICIÓN:**

Cada jeringa prellenada de **Fasenra**<sup>®</sup> contiene 30 mg de benralizumab\* en 1 mL.

Excipientes: **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

Cada lapicera prellenada de **Fasenra**<sup>®</sup> contiene 30 mg de benralizumab\* en 1 mL.

Excipientes **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

\*Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, afucosilado, selectivo para interleucina-5R $\alpha$ . Benralizumab pertenece a la clase IgG1/ $\kappa$  y se produce en células ováricas de hámster chino (CHO) mediante tecnología de recombinación de ADN. Benralizumab tiene un peso molecular de 150 kDa aproximadamente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos sistémicos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Código ATC: R03DX10

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**Asma

**Fasenra**<sup>®</sup> está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticoides inhalados en dosis altas y agonistas  $\beta$  de acción prolongada.

Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA)

**Fasenra**<sup>®</sup> está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis recurrente o refractaria.

**Síndrome hipereosinofílico (SHE)**

**Fasenra**<sup>®</sup> está indicado como tratamiento adicional para pacientes de 12 años o más con síndrome hipereosinofílico no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable (ver sección Eficacia clínica).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:****Mecanismo de acción**

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal anti-eosinofílico humanizado afucosilado (IgG1, kappa). Benralizumab se une a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 humana (IL-5R $\alpha$ ) con elevada afinidad (16 pM) y especificidad. El receptor de IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab da como resultado una elevada afinidad (45,5 nM) para los receptores Fc $\gamma$ RIII sobre las células inmunitarias efectoras como las células asesinas naturales (NK) que conducen a la apoptosis de eosinófilos y basófilos a través del aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

La inflamación eosinofílica es un componente importante en la patogenia del asma, GEPA y SHE. Los eosinófilos son una rica fuente de mediadores proinflamatorios (por ejemplo, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) y proteínas de los gránulos (por ejemplo, proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa eosinofílica, neurotoxina eosinofílica y proteína básica mayor). Benralizumab, a través del aumento de la CCDA, disminuye la inflamación eosinofílica.

**Propiedades farmacodinámicas:***Farmacodinamia*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

La respuesta farmacodinámica (disminución de los eosinófilos de la sangre) después de la administración SC de dosis repetidas se evaluó en pacientes asmáticos en un estudio de Fase 2 de 12 semanas. Los pacientes recibieron 1 de 3 dosis de benralizumab [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) o 200 mg (n=6) SC] o placebo (n=6) cada 4 semanas por un total de 3 dosis. Los niveles sanguíneos promedio de eosinófilos en la evaluación basal fueron 400, 200, 120 y 200 células/ $\mu$ l en los grupos de tratamiento con 25, 100 y 200 mg de benralizumab y placebo, respectivamente. Se observó disminución de los eosinófilos sanguíneos después de la administración SC de benralizumab en todos los niveles de dosis y no se observó disminución en el grupo placebo. Veinticuatro horas después de la administración, todos los grupos de dosis de benralizumab exhibieron una disminución completa o casi completa de los niveles de eosinófilos sanguíneos (0, 0 y 5 células/ $\mu$ l, respectivamente). No se produjeron cambios en el valor promedio de los eosinófilos sanguíneos en el grupo placebo. El efecto sobre la disminución de eosinófilos en sangre se mantuvo durante todo el período de dosificación.

En un estudio de Fase 1, se evaluó el efecto de benralizumab sobre los eosinófilos de la mucosa de la vía aérea en pacientes asmáticos con 2,5% o más eosinófilos en el esputo. Los pacientes recibieron 100 o 200 mg de benralizumab SC una vez cada cuatro semanas durante 8 semanas (grupo total de benralizumab SC n=9) o placebo como comparador (n=5). Al final del período de tratamiento de 12 semanas, se produjo una disminución promedio de eosinófilos en la mucosa de la vía aérea con respecto a la evaluación basal del 96% en el grupo tratado con benralizumab SC, considerada estadísticamente significativa ( $p=0,039$ ), comparada con una disminución del 47% en el grupo placebo.

En el estudio de Fase 1, el tratamiento con benralizumab también se asoció con disminución de los basófilos en sangre y en ambos estudios de Fase 1 y 2, disminución en suero de los productos de los gránulos eosinofílicos como la neurotoxina derivada de los eosinófilos (NDE) y la proteína catiónica eosinofílica (PCE).

En los Estudios 1 y 2, luego de la administración SC de benralizumab en la dosis recomendada, los eosinófilos en sangre disminuyeron a una mediana del recuento absoluto de eosinófilos en sangre de 0 células/ $\mu$ l, que corresponde a una mediana de disminución del 100% (ver *Propiedades farmacodinámicas, Eficacia clínica*). Esta magnitud de disminución se observó en el primer punto de evaluación, a las 4 semanas de tratamiento y se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

En pacientes con GEPA, la disminución de eosinófilos en sangre fue consistente con el efecto observado en los ensayos sobre asma. La disminución de eosinófilos en sangre se observó en el primer momento observado, 1 semana de tratamiento, y se mantuvo durante el período de tratamiento de 52 semanas.

En pacientes con SHE, la depleción de eosinófilos en sangre fue consistente con el efecto observado en ensayos de asma y GEPA. La depleción de eosinófilos en sangre se observó en el primer momento de observación (semana 4) y se mantuvo durante las 24 semanas de tratamiento.

***Inmunogenicidad***

En total, desarrollaron anticuerpos contra el fármaco 107 de 809 pacientes (13%) tratados con **Fasenra**<sup>®</sup> con el régimen de dosificación recomendado durante el período de tratamiento de 48 a 56 semanas. En la mayoría de los pacientes con ADA positivos se detectaron anticuerpos neutralizantes in vitro. La presencia de anticuerpos anti-benralizumab se asociaron a un aumento de la depuración de benralizumab y a niveles de eosinófilos en sangre más elevados en pacientes con títulos altos de anticuerpos contra el fármaco en comparación con los pacientes negativos para estos anticuerpos. No se observó una asociación entre la presencia de ADA con la eficacia o la seguridad.

En pacientes con GEPA, se desarrolló una respuesta ADA emergente del tratamiento en 6 de 67 (9%) pacientes tratados con benralizumab durante el período de tratamiento de 52 semanas con control activo de fase 3. Se detectó actividad de anticuerpos neutralizantes en uno de los pacientes positivos para ADA.

En pacientes con SHE, se desarrolló una respuesta a ADA emergente del tratamiento en 7 de los 66 (11%) pacientes tratados con benralizumab durante el periodo de tratamiento de fase 3 controlado con placebo de 24 semanas. Dos pacientes que desarrollaron ADA emergente del tratamiento tras la administración de benralizumab desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

Los datos muestran el porcentaje de pacientes con resultados positivos para anticuerpos contra benralizumab en pruebas específicas. La incidencia observada de respuesta de anticuerpos depende en gran medida de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad de la prueba, su metodología, la manipulación de las muestras, la hora de su obtención, el uso de medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra benralizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser errónea.

### *Eficacia clínica*

#### Asma

La eficacia de **Fasenra**® se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo de 28 a 56 semanas de duración, en pacientes mayores de 12 años.

Dos estudios de exacerbaciones, SIROCCO (Estudio 1) y CALIMA (Estudio 2) tuvieron una duración de 48 y 56 semanas, respectivamente y aleatorizaron un total de 2.510 pacientes (adultos y adolescentes mayores de 12 años) con asma no controlada. Los pacientes debían tener un antecedente de 2 o más exacerbaciones asmáticas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses, un puntaje ACQ-6 de 1,5 o más al momento de la selección y función pulmonar disminuida en la evaluación basal [volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) antes del broncodilatador menor de 80% en adultos y menor de 90% en adolescentes] a pesar del tratamiento regular con ICS en altas dosis (Estudio 1) o con ICS en dosis intermedias o altas (Estudio 2) y el tratamiento estándar habitual. Los pacientes se estratificaron por lugar geográfico, edad y recuento de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  células/ $\mu$ L o  $< 300$  células/ $\mu$ L). Se evaluó a **Fasenra**® administrado una vez cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego cada 4 u 8 semanas como tratamiento adicional al tratamiento de base comparado con placebo.

Para el estudio de disminución de corticosteroides orales ZONDA (Estudio 3), se incluyeron en total 220 pacientes con asma que se encontraban en tratamiento diario con OCS (8 a 40 mg por día) además del uso regular de ICS y LABA en altas dosis, con o sin controladores adicionales para mantener el control del asma en el 53% de los casos. El estudio incluyó un período introductorio de 8 semanas durante el cual se realizó la titulación del OCS hasta la dosis mínima efectiva sin perder el control del asma. El promedio de la dosis basal de OCS fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los pacientes debían tener un recuento de eosinófilos mayor o igual a 150 células/ $\mu$ L y antecedentes de al menos una exacerbación en los últimos 12 meses. El promedio de la dosis basal de OCS fue de 10 mg (rango: 8 a 40 mg) para los 3 grupos de tratamiento (placebo, **Fasenra**® cada 4 semanas y **Fasenra**® cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego una vez cada 8 semanas).

Si bien se estudiaron 2 regímenes posológicos de **Fasenra**® en los Estudios 1, 2 y 3, el régimen posológico recomendado es cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego continuar cada 8 semanas (ver *Posología y modo de administración*).

Tabla 1. Características demográficas y basales de los estudios sobre asma Ensayos de asma controlados con placebo	Población total			ICS en altas dosis y $\geq 300$ células/ $\mu$ L <sup>a</sup>	
	Estudio 1 (N = 1204)	Estudio 2 (N = 1306)	Estudio 3 (N=220)	Estudio 1 (n =809)	Estudio 2 (n = 728)
Edad promedio (a)	49	49	51	49	49
Mujeres (%)	66	62	61	65	61
Caucásicos (%)	73	84	93	71	86
Tiempo de asma (años)	15	16	12	14	16
No fumadores (%)	80	78	79	81	77
Promedio de VEF <sub>1</sub> pre-broncodilatador basal (l)	1,67	1,76	1,85	1,66	1,78
Promedio de % de VEF <sub>1</sub> predictivo basal	57	58	60	56	58

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

Tabla 1. Características demográficas y basales de los estudios sobre asma Ensayos de asma controlados con placebo					
Promedio de exacerbaciones en el año previo	Población total			ICS en altas dosis y $\geq 300$ células/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup>	
		3	3	3	3

<sup>a</sup> población con intención de tratamiento

### Exacerbaciones

El criterio de valoración primario para los Estudios 1 y 2 fue la tasa de exacerbaciones de asma clínicamente significativas en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/ $\mu\text{L}$  que estaban recibiendo dosis altas de ICS y LABA. Una exacerbación de asma clínicamente significativa se define como agravamiento del asma que requiere el uso de corticosteroides orales/sistémicos durante al menos 3 días y/o consultas a una sala de emergencias que requieran el uso de corticosteroides orales/sistémicos y/u hospitalización. Para pacientes que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales (OCS), una exacerbación asmática clínicamente significativa que requería OCS se definió como un aumento transitorio de los corticosteroides orales/sistémicos utilizados en dosis estables durante al menos 3 días o una única dosis inyectable de corticosteroides de depósito. En el Estudio 1, 35% de los pacientes que recibieron **Fasenra**<sup>®</sup> experimentaron una exacerbación clínicamente significativa, en comparación con 51% en los tratados con placebo. En el Estudio 2, 40% de los pacientes que recibieron **Fasenra**<sup>®</sup> experimentaron una exacerbación clínicamente significativa en comparación con 51% de los tratados con placebo. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron **Fasenra**<sup>®</sup> experimentaron disminuciones significativas de las tasas de exacerbaciones anuales (Tabla 2). En el Estudio 2, se produjeron demasiado pocos eventos en la rama de tratamiento con placebo para extraer conclusiones sobre las exacerbaciones que requirieron hospitalización o visitas a la sala de emergencias.

Tabla 2. Tasa de exacerbaciones clínicamente significativas, Estudios 1 y 2 (Población ITT) <sup>a</sup>					
Estudio	Tratamiento	Exacerbaciones por año			
		Tasa	Diferencia	Razón de tasas (IC 95%)	Valor p
<b>Exacerbaciones clínicamente significativas</b>					
Estudio 1	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=267)	0,74	-0,78	0,49 (0,37, 0,64)	<0,001
	Placebo (n=267)	1,52	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=239)	0,73	-0,29	0,72 (0,54, 0,95)	0,019
	Placebo (n=248)	1,01	--	--	--
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización/visitas a la sala de emergencias</b>					
Estudio 1	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=267)	0,09	-0,16	0,37 (0,20, 0,67)	<0,001
	Placebo (n=267)	0,25	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=239)	0,12	0,02	1,23 (0,64, 2,35)	0,538
	Placebo (n=248)	0,10	--	--	--
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>					
Estudio 1	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=267)	0,07	-0,07	0,48 (0,22, 1,03)	0,060
	Placebo (n=267)	0,14	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> <sup>®</sup> (n=239)	0,07	0,02	1,48 (0,65, 3,37)	0,356
	Placebo (n=248)	0,05	--	--	--

<sup>a</sup> Recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/ $\mu\text{L}$  y en tratamiento con ICS en altas dosis

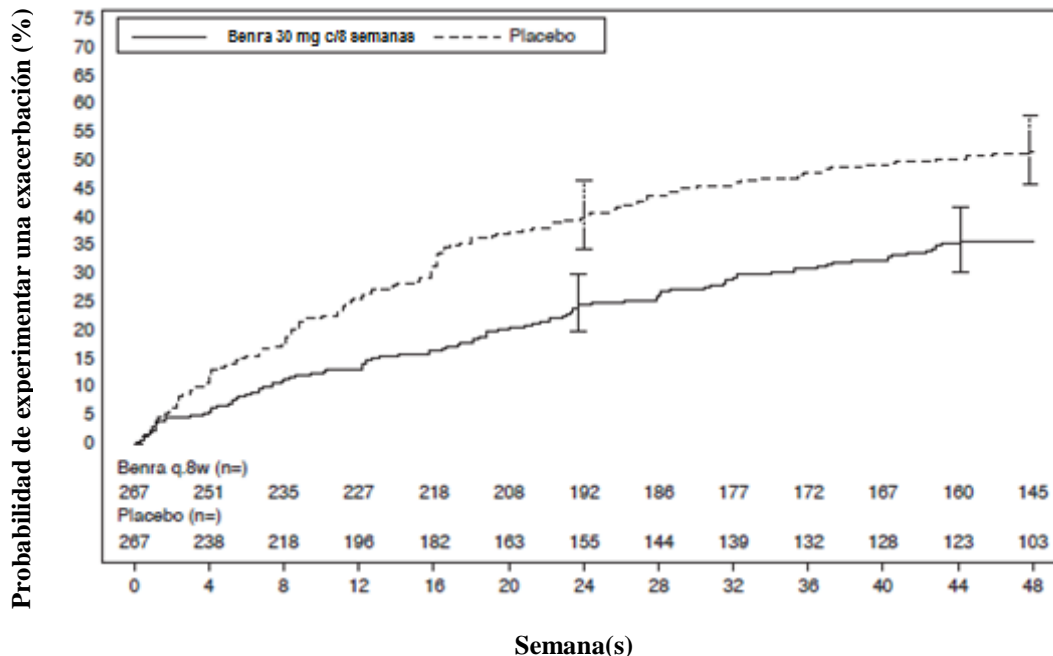
Los resultados de las exacerbaciones en pacientes con recuentos basales de eosinófilos menores de 300 células/ $\mu\text{L}$  que tomaban ICS en altas dosis se presentan en la **Tabla 5**.

El tiempo hasta la primera exacerbación fue más prolongado para los pacientes que recibieron **Fasenra**<sup>®</sup> que para los tratados con placebo en los Estudios 1 y 2 (Figura 1).

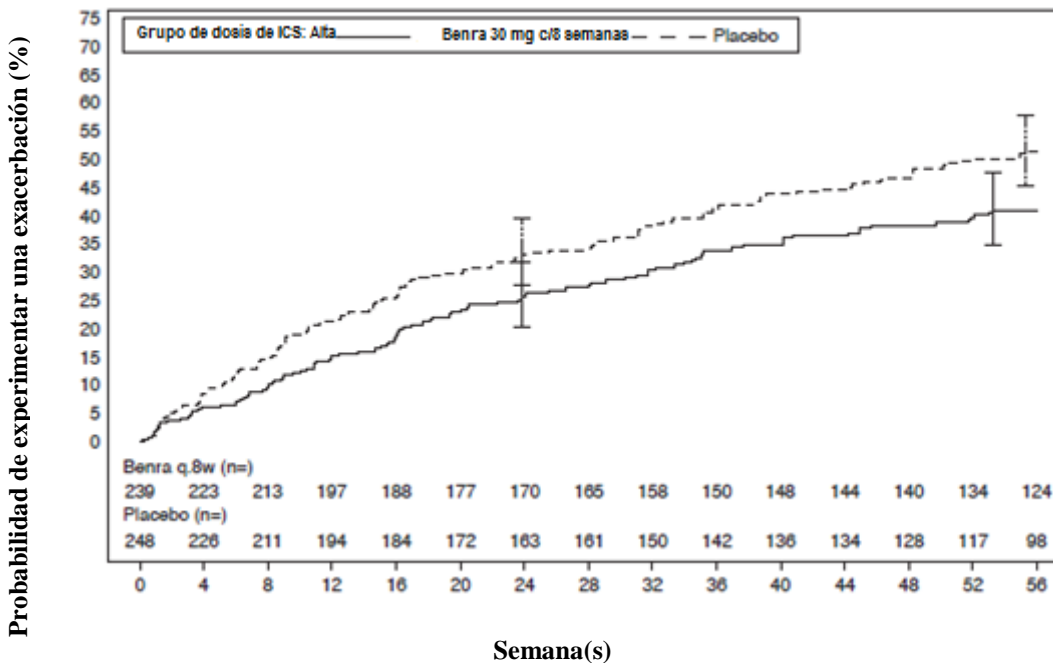
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

**Figura 1.** Curvas de incidencia acumulativa de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera exacerbación, Estudios 1 y 2

Estudio 1



Estudio 2



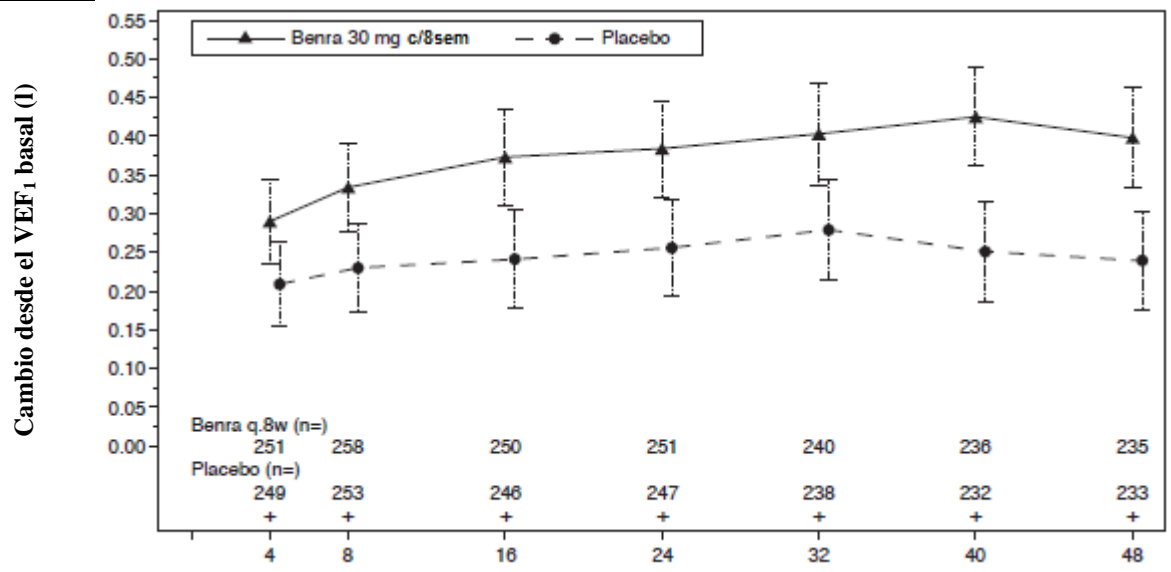
*Función pulmonar*

El cambio del VEF<sub>1</sub> promedio desde la evaluación basal medido para ambos estudios se presentan en la **Figura 2**. En comparación con placebo, **Fasenra**<sup>®</sup> produjo mejorías constantes a lo largo del tiempo en el cambio del VEF<sub>1</sub> promedio desde la evaluación basal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

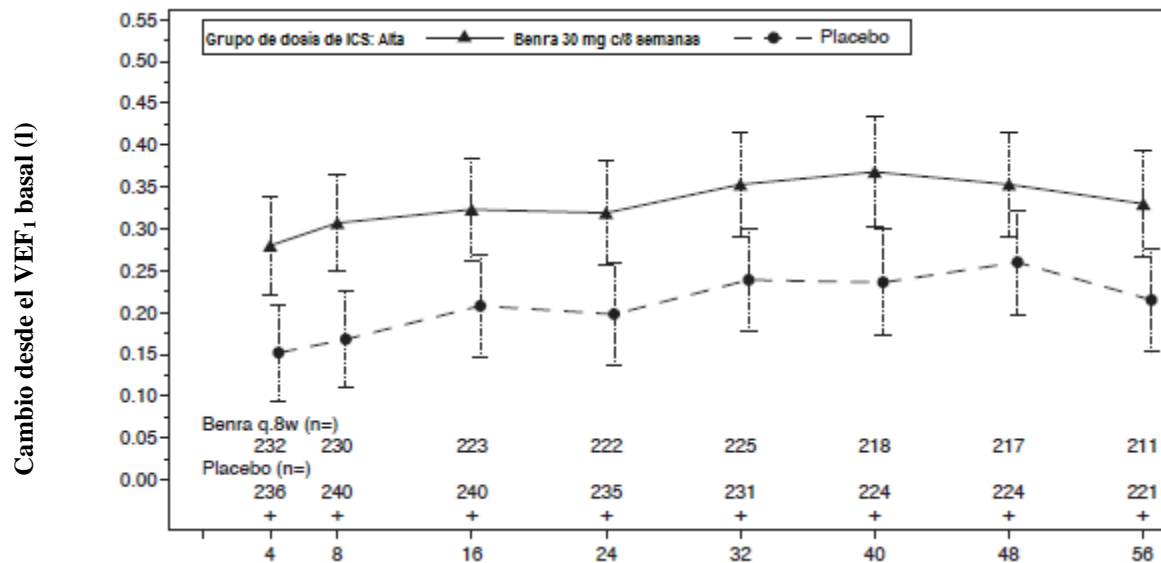
Figura 2. Cambio en el VEF<sub>1</sub> pre broncodilatador promedio desde la evaluación basal (I), Estudios 1 y 2

Estudio 1



+valor p nominal de **Fasenra**<sup>®</sup> versus placebo <0,05

Estudio 2



+ valor p nominal de **Fasenra**<sup>®</sup> versus placebo <0,05

Además, se observó una mejoría en el flujo espiratorio pico (FEP) matutino y vespertino promedio al del final de tratamiento, en pacientes que recibieron **Fasenra**<sup>®</sup> en comparación con placebo.

En la **Tabla 3** se observan otros resultados de los Estudios 1 y 2 en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/μL que estaban recibiendo ICS y LABA en altas dosis. Los resultados en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/μL que estaban tomando ICS en altas dosis se presentan en la **Tabla 5**.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

Tabla 3 Valores promedio de variables secundarias seleccionadas de eficacia, Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Fasenra <sup>®</sup> n <sup>a</sup> =267	Placebo n <sup>a</sup> =267	Fasenra <sup>®</sup> n <sup>a</sup> =239	Placebo n <sup>a</sup> =248
<b>VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador (l)</b>				
Media basal	1,660	1,654	1,758	1,815
Mejoría desde la evaluación basal	0,398	0,239	0,330	0,215
Diferencia (IC 95%) <sup>d</sup>	0,159 (0,068, 0,249)	--	0,116 (0,028, 0,204)	--
<b>Puntaje total de síntomas de asma<sup>c</sup></b>				
Media basal	2,68	2,74	2,76	2,71
Mejoría desde la evaluación basal	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Diferencia (IC 95%) <sup>d</sup>	-0,25 (-0,45, -0,06)	--	-0,23 (-0,43, -0,04)	--
<b>ACQ-6<sup>e</sup></b>				
Media basal	2,81	2,90	2,0	2,5
Mejoría desde la evaluación basal	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Diferencia (IC 95%)	-0,29 (-0,48, -0,10)	--	-0,25 (-0,44, -0,07)	--

<sup>a</sup> La cantidad de pacientes (n) en cada variable, varía ligeramente debido a la cantidad de pacientes con datos disponibles para cada variable. Los resultados se presentan sobre la base de los últimos datos disponibles para cada variable.

<sup>b</sup> Comparación de Fasenra<sup>®</sup> con placebo Ensayo 1 (p=0,001) y Ensayo 2 (p=0,010).

<sup>c</sup> Escala de síntomas de asma: puntaje total desde 0 (mínimo) hasta 6 (máximo); puntaje de síntomas diurnos y nocturnos de asma desde 0 (mínimo) hasta 3 (máximo). Los puntajes diurnos y nocturnos fueron similares.

<sup>d</sup> Comparación de Fasenra<sup>®</sup> con placebo en Estudios 1 (p=0,012) y 2 (p=0,019)

<sup>e</sup> Cuestionario de Control del Asma (ACQ-6): uso de broncodilatadores y puntaje de síntomas desde 0 (totalmente controlada) hasta 6 (severamente no controlada); valores promedios totales ≤0,75 (bien controlados), 0,75 a <1,5 (parcialmente controlados) y ≥1,5 (no controlados).

Durante los Estudios 1 y 2, los pacientes tuvieron un promedio de 68 y 88 días sin síntomas con Fasenra<sup>®</sup> en comparación con 58 y 74 días sin síntomas con placebo, respectivamente.

El Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6) y el Cuestionario Estandarizado de Calidad de Vida en el Asma para Pacientes de 12 Años y Mayores (AQLQ(S)+12) se evaluaron en los Estudios 1 y 2. La tasa de sujetos que respondieron para ambas mediciones se definió como una mejoría del puntaje de 0,5 o más al final de los Estudios 1 y 2 (48 y 56 semanas, respectivamente). En el Estudio 1, la tasa de sujetos que respondieron en el ACQ-6 para Fasenra<sup>®</sup> fue de 60% vs. 50% con placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] 1,55; IC 95%: 1,10, 2,19). En el Estudio 2, la tasa de sujetos que respondieron en el ACQ-6 para el Fasenra<sup>®</sup> fue 63% vs 59% placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] 1,16; IC 95%: 0,80, 1,68). En el Estudio 1, la tasa de sujetos con respuesta en el AQLQ(S)+12 para Fasenra<sup>®</sup> fue 57% vs 49% con placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] 1,42; IC 95%: 0,99, 2,02) y en el Estudio 2, fue de 60% para Fasenra<sup>®</sup> vs 59% para placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] de 1,03; IC 95%: 0,70,1,51).

#### *Análisis de subgrupos*

Los análisis de subgrupos de los Estudios 1 y 2 identificaron que los pacientes con mayores antecedentes de exacerbaciones y recuentos de eosinófilos más elevados en la evaluación basal son predictores potenciales de una mejor respuesta al tratamiento. Cuando se consideran solos o en combinación, estos factores podrían identificar mejor a los pacientes que pueden alcanzar una mayor respuesta al tratamiento con benralizumab.

#### Antecedentes de exacerbaciones

En ambos estudios, los pacientes con antecedentes de 3 exacerbaciones o más durante los 12 meses previos a la aleatorización a Fasenra<sup>®</sup> presentaron numéricamente una mayor respuesta a exacerbaciones que aquellos con menos exacerbaciones previas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

<b>Tabla 4. Tasa de Exacerbaciones por Cantidad de Exacerbaciones en el último año, Estudios 1 y 2 (Intención de tratar)</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
	<b>Fasenra<sup>®</sup></b> (N=267)	<b>Placebo</b> (N=267)	<b>Fasenra<sup>®</sup></b> (N=239)	<b>Placebo</b> (N=248)
<b>Basal de 2 exacerbaciones</b>				
N	164	149	144	151
Tasa (diferencia)	0,57	1,04	0,63	0,62
Diferencia	-0,47	--	0,01	--
Razón de tasas (IC 95%)	0,55 (0,37, 0,80)	--	1,01 (0,70, 1,46)	--
<b>Basal de 3 exacerbaciones o más</b>				
N	103	118	95	97
Tasa	0,95	2,23	0,82	1,65
Diferencia	-1,28	--	-0,84	--
Razón de tasas (IC 95%)	0,43 (0,29, 0,63)	--	0,49 (0,33, 0,74)	--

Los pacientes con antecedentes de 3 exacerbaciones o más tuvieron un cambio promedio en el VEF<sub>1</sub> de 0,235 L (IC 95%: 0,088, 0,382) y 0,265 L (IC 95%: 0,115, 0,415) al final del tratamiento con **Fasenra<sup>®</sup>**, en los Estudios 1 y 2, respectivamente. Aquellos con antecedentes de 2 exacerbaciones tuvieron un cambio promedio en el VEF<sub>1</sub> de 0,113 L (IC 95%: -0,002, 0,228) y 0,029 L (IC 95%: -0,079, 0,137), en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

Los pacientes con antecedentes de 3 exacerbaciones o más tuvieron un cambio promedio en el puntaje de síntomas de asma de -0,32 (IC 95%: -0,62, -0,01) y -0,41 (IC 95%: -0,73, -0,09) al final del tratamiento con **Fasenra<sup>®</sup>** en los Estudios 1 y 2, respectivamente. Aquellos con antecedentes de 2 exacerbaciones presentaron una diferencia de la evaluación basal del puntaje de síntomas de asma de -0,22 (IC 95%: -0,49, 0,04) y -0,12 (IC 95%: -0,37, 0,13) al final del tratamiento con **Fasenra<sup>®</sup>**, en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

#### Recuento de eosinófilos en sangre

Se observaron disminuciones en las tasas de exacerbaciones independientemente del recuento basal de eosinófilos; Sin embargo, los recuentos de eosinófilos más elevados se identificaron como un predictor potencial de mejor respuesta al tratamiento con **Fasenra<sup>®</sup>**, particularmente para el VEF<sub>1</sub> (véanse las **Tablas 2 y 3**). La **Tabla 5** presenta los resultados en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/μL que estaban recibiendo dosis elevadas de ICS.

<b>Tabla 5. Eficacia en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/μL, Estudios 1 y 2</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
	<b>Fasenra<sup>®</sup></b> <b>n<sup>a</sup>=131</b>	<b>Placebo</b> <b>n<sup>a</sup>=140</b>	<b>Fasenra<sup>®</sup></b> <b>n<sup>a</sup>=125</b>	<b>Placebo</b> <b>n<sup>a</sup>=122</b>
<b>Exacerbaciones clínicamente significativas</b>				
Tasa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razón de tasas (IC)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
<b>VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador (l)</b>				
Media de cambio	0,248	0,145	0,140	0,156
Diferencia (IC)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	
<b>Puntaje total de síntomas de asma</b>				
Media de cambio	-1,06	-0,77	-0,95	-0,95
Diferencia (IC)	-0,29 (-0,57, -0,01)		0,01 (-0,28, 0,29)	

El número de pacientes (n) en cada variable, varía ligeramente debido a la cantidad de pacientes con datos disponibles para cada variable. Los resultados se presentan según los últimos datos disponibles para cada variable.

En los ensayos 1 y 2 combinados, se observó una reducción numéricamente mayor en la tasa de exacerbaciones con el aumento de los eosinófilos sanguíneos basales. Los análisis también mostraron mayores mejoras en el VEF<sub>1</sub> en pacientes con un aumento de los recuentos basales de eosinófilos sanguíneos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

*Estudios de disminución de la dosis de OCS*

ZONDA (Estudio N°3), un estudio controlado con placebo, y PONENTE (Estudio N°6), un estudio abierto, evaluaron el efecto de FASENRA en la reducción del uso de OCS de mantenimiento.

En el estudio N°3 el criterio de valoración primario fue el porcentaje de disminución de la dosis final de OCS con respecto a la evaluación basal durante las Semanas 24 a 28, manteniendo el control del asma. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron **Fasenra**® lograron mayores reducciones de la dosis diaria de mantenimiento de OCS, manteniendo el control del asma. Se observaron disminuciones de 50% o más en la dosis de OCS en 48 (66%) de los pacientes que recibieron **Fasenra**®, en comparación con 28 (37%) de los tratados con placebo. La proporción de pacientes con una dosis promedio final menor o igual a 5 mg en las Semanas 24 a 28 fue de 59% para **Fasenra**® y 33% para los tratados con placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] 2,74, IC 95%: 1,41, 5,31). Al mismo tiempo, los pacientes tratados con **Fasenra**® mantuvieron el control de su asma, reflejado por la mejoría de la función pulmonar, la disminución de los síntomas y la necesidad de medicación de rescate. Sólo los pacientes con una dosis basal optimizada de OCS de 12,5 mg o menos tenían la posibilidad de alcanzar una disminución de la dosis de OCS del 100% durante el estudio. Entre esos pacientes, 52,4% (22 de 42) de los que recibieron **Fasenra**® y 19% (8 de 42) de los tratados con placebo alcanzaron una disminución de la dosis de OCS de 100%. La Tabla 6 resume los resultados del Estudio 3. Además, el porcentaje de reducción de exacerbaciones de los pacientes que recibieron **Fasenra**® en comparación con los tratados con placebo fue del 70% (tasa 0,54 contra 1,83, razón de tasas 0,30, IC 95%: 0,17, 0,53) y la reducción de las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o visitas a sala de emergencias fue del 93% (tasas 0,02 contra 0,32, razón de tasas 0,07, IC 95%: 0,01, 0,63, respectivamente).

<b>Tabla 6 Efecto de Fasenra® sobre la disminución de la dosis de OCS, Estudio 3</b>	<b>Fasenra® (N=73)</b>	<b>Placebo (N=75)</b>
<b>Prueba de la suma ordinal de Wilcoxon (método de análisis primario)</b>		
Promedio del % de disminución de la dosis diaria de OCS desde la evaluación basal (IC 95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Valor p de la prueba de la suma ordinal de Wilcoxon	<0,001	
<b>Modelo de probabilidades proporcionales (análisis de sensibilidad)</b>		
Porcentaje de disminución de los OCS en la Semana 28 con respecto a la evaluación basal		
Disminución ≥90%	27 (37%)	9 (12%)
Disminución ≥75%	37 (51%)	15 (20%)
Disminución ≥50%	48 (66%)	28 (37%)
Disminución >0%	58 (79%)	40 (53%)
Sin cambios ni disminución de los OCS	15 (21%)	35 (47%)
Razón de probabilidades (odds ratio) (IC 95%)	4,12 (2,22, 7,63)	--

En el Estudio 3 también se evaluaron la función pulmonar, el puntaje de síntomas de asma, ACQ-6 y AQLQ(S)+12 y observándose resultados similares a los informados en los Estudios 1 y 2.

El estudio N°6 inscribió a 598 pacientes adultos con asma grave (recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/μL al ingreso o ≥ 300 células/μL en los últimos 12 meses si el recuento de ingreso al estudio era <150 células/μL) que eran dependientes de corticosteroides orales. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que eliminaron los OCS mientras mantenían el control del asma y la proporción de pacientes que alcanzaron una dosis final de OCS menor o igual a 5 mg mientras mantenían el control del asma y tenían en cuenta la función suprarrenal. La proporción de pacientes que eliminaron los OCS de mantenimiento fue del 62,9%. La proporción de pacientes que alcanzaron una dosis de OCS menor o igual a 5 mg (mientras mantenían el control del asma y no estaban limitados por la función suprarrenal) fue del 81,9%. Los efectos en la reducción de los OCS fueron similares independientemente del recuento de eosinófilos en sangre al momento del ingreso al estudio (incluidos los pacientes con eosinófilos en sangre <150 células/μL) y se mantuvieron durante un período adicional de 24 a 32 semanas. La tasa anualizada de exacerbaciones en el Ensayo 6 fue comparable a la informada en ensayos previos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

### Estudio de extensión de largo plazo

La eficacia y seguridad a largo plazo de **Fasenra**® fueron evaluadas en un estudio de extensión doble ciego, aleatorizado, de grupo de paralelos, de Fase 3, de 56 semanas, BORA (Estudio 4). La seguridad a largo plazo de FASENRA se evaluó en un ensayo abierto de extensión de seguridad MELTEMI (Estudio N°5) (consulte la sección “Reacciones Adversas”).

El estudio N°4 incluyó 2.123 pacientes adultos y adolescentes (de 12 años de edad o más) de los estudios 1, 2 y 3. El Estudio 4 evaluó el efecto a largo plazo de **Fasenra**® en la tasa anual de exacerbaciones, función pulmonar, ACQ-6, AQLQ(S)+12 y mantenimiento de la disminución de OCS.

En el régimen posológico recomendado, la reducción en la tasa anual de exacerbaciones observada en los ensayos 1 y 2, anteriores y controlados con placebo (en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/μL que recibían ICS en dosis altas) se mantuvo durante el segundo año de tratamiento (Tabla 7). En los pacientes que recibieron **Fasenra**® en los ensayos 1 y 2, el 73 % no presentó exacerbaciones en el ensayo de extensión 4.

	Placebo <sup>b</sup> (N=338)		Fasenra <sup>®</sup> (N=318)	
	Estudios 1 y 2	Estudios 1 y 2	Estudio 4	Estudios 1, 2 y 4
Tasa	1,23	0,65	0,48	0,56

- a. Pacientes que ingresaron al Estudio 4 provenientes de los Estudios precedentes 1 y 2 con recuentos sanguíneos basales de eosinófilos  $\geq 300$  células/μL que estaban tomando ICS en dosis elevadas.
- b. Se incluyeron pacientes tratados con placebo en los Estudios 1 y 2 hasta la finalización del estudio precedente (Semana 48 en el Estudio 1m Semana 56 en el estudio 2)

Durante el Estudio 4 se mantuvo el efecto sobre la función pulmonar, el ACQ-6 y el AQLQ(S)+12 (**Tabla 8**).

	Estudios 1 y 2 Basal <sup>b</sup>	Estudios 1 y 2 FDT <sup>c</sup>	Estudio 4 FDT <sup>d</sup>
<b>VEF1 pre-broncodilatador (l)</b>			
N	318	305	290
Media basal (DE)	1,741 (0,621)	--	--
Cambio desde la evaluación basal (DE) <sup>e</sup>	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
<b>ACQ-6</b>			
N	318	315	296
Media basal (DE)	2,74 (0,90)	--	--
Cambio desde la evaluación basal (DE) <sup>e</sup>	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
<b>AQLQ(S)+12</b>			
N	307	306	287
Media basal (DE)	3,90 (0,99)	--	--
Cambio desde la evaluación basal (DE) <sup>e</sup>	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= cantidad de pacientes con datos en el punto de tiempo. DE = Desviación estándar.

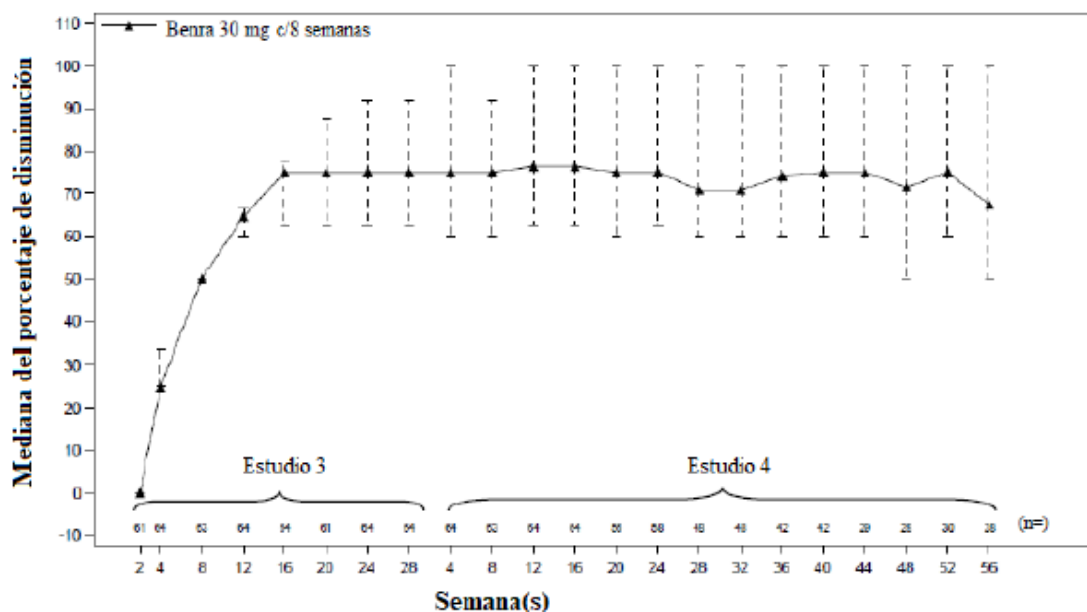
- a. Recuentos de eosinófilos sanguíneos basales  $\geq 300$  células/μL y con dosis elevadas de ICS: **Fasenra**® administrado en el régimen posológico recomendado.
- b. El análisis integrado de los valores basales de los Estudios 1 y 2 incluye adultos y adolescentes
- c. Análisis integrado al final del tratamiento (FDT) del Estudio 1 (Semana 48) y el Estudio 2 (Semana 56).
- d. El FDT para el Estudio 4 fue la Semana 48 (el último punto de tiempo para los datos de adultos y adolescentes).
- e. Basal es previo al tratamiento con **Fasenra**® en los Estudios 1 y 2.

En el Estudio 4 también se evaluó la eficacia en pacientes con recuentos sanguíneos basales de eosinófilos menores de 300 células/μL y fue coherente con la informada en los Estudios 1 y 2.

También se mantuvo la disminución de la dosis diaria de OCS, de los pacientes incluidos del Estudio N°4 (**Figura 3**).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

Figura 3. Mediana del porcentaje de disminución de OCS diarios a lo largo del tiempo (Estudio 3 y 4)<sup>a</sup>



- a. Pacientes del Estudio 3 precedente que continuaron el tratamiento con Fasenra® en el Estudio 4. Se permitió que los pacientes ingresaran a un segundo estudio de extensión después de un mínimo de 8 semanas en el Estudio 4 sin completar el período de extensión de 56 semanas.

El Estudio N°5 se diseñó como un estudio de extensión de seguridad abierto, en el que se inscribieron pacientes adultos que completaron al menos 16 semanas en el Estudio N°4 (consulte la sección “Reacciones Adversas”). La seguridad de los 2 regímenes de dosificación estudiados en los estudios anteriores fue evaluada en 446 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de **Fasenra**®. La tasa anualizada de exacerbaciones en el Estudio N°5 (0,47) fue comparable a la informada en los Ensayos 1, 2 y 4.

#### *Población pediátrica*

En los estudios de fase 3 se incluyeron 108 adolescentes de 12 a 17 años con asma (Estudio 1: n=53, Estudio 2: n=55). De estos, 46 recibieron placebo, 22 recibieron **Fasenra**® cada 4 semanas y 40 recibieron **Fasenra**® cada 4 semanas por 3 dosis, seguidas de administraciones cada 8 semanas. Los pacientes debían tener antecedentes de 2 exacerbaciones asmáticas o más que requirieron tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses y función pulmonar disminuida en la evaluación basal (VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador <90%) a pesar del tratamiento regular con dosis medias o altas de ICS y LABA, con OCS o sin ellos u otro tratamiento para controlar la enfermedad. En estos estudios, la tasa de exacerbaciones asmáticas en pacientes adolescentes tratados con **Fasenra**® administrado en el régimen posológico recomendado fue de 0,70 (n=40, IC 95% 0,42, 1,18) contra 0,41 para el placebo (n=46, IC 95% 0,23, 0,73) [cociente de tasas 1,70, IC 95%: 0,78, 3,69]. El perfil de eventos adversos en adolescentes en general fue similar al de la población general en los estudios de fase 3 (ver *Reacciones adversas*).

Pacientes adolescentes de 12 a 17 años (n=86) de los Estudios 1 y 2 continuaron el tratamiento con **Fasenra**® en el Estudio 4 hasta por 108 semanas. La eficacia y la seguridad fueron coherentes con los estudios precedentes.

En un estudio farmacocinético y farmacodinámico, abierto, no controlado, de 48 semanas de duración en un número limitado de pacientes de 6 a 11 años (n = 28) con asma grave no controlada, la magnitud de la depleción de eosinófilos en sangre fue similar a la de los adultos y adolescentes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

### Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

La eficacia y seguridad de Fasenra® se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con activo y de no inferioridad de 52 semanas de duración del tratamiento, en pacientes de 18 años o más con GEPA. Se aleatorizó a un total de 140 pacientes con antecedentes de enfermedad recurrente o refractaria. Se evaluó Fasenra® 30 mg en comparación con mepolizumab 300 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas además de prednisolona/prednisona de base con o sin terapia inmunosupresora. La dosis de OCS se redujo gradualmente a discreción del investigador.

Las características demográficas e iniciales se proporcionan en la Tabla 9.

<b>Tabla 9 Características demográficas e iniciales del ensayo GEPA</b>	
	<b>Población total (N=140)</b>
Media de edad (años)	52,3
Femenino (%)	60
Blanco (%)	83
Tiempo desde el diagnóstico de GEPA, años, media (SD)	5,2 (5,64)
Historial de ≥1 recaída confirmada en los últimos 2 años (%)	79
Enfermedad refractaria (%)	60
Dosis diaria inicial de corticosteroides <sup>a</sup> orales, mg, media (intervalo)	10 (5-40)
Recibiendo terapia inmunosupresora <sup>b</sup> (%)	36
ANCA positivo <sup>c</sup> (%)	29

SD=desviación estándar.

a. Prednisona o equivalente de prednisolona.

b. Azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

c. Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivo históricamente o en el screening.

### *Remisión*

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes en remisión, definida como puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) = 0 (sin vasculitis activa) más dosis de prednisolona/prednisona ≤ 4 mg/día, tanto en la semana 36 como en la semana 48. Como se muestra en la Tabla 10, Fasenra® demostró no inferioridad con respecto a mepolizumab para el criterio de valoración principal. Los resultados de la duración acumulada de la remisión y los componentes de la remisión también se muestran en la Tabla 10.

<b>Tabla 10 Remisión y componentes de la remisión en GEPA</b>						
	<b>Remisión (OCS≤4 mg/día +BVAS=0)</b>		<b>OCS≤4 mg/día</b>		<b>BVAS=0</b>	
	<b>Fasenra<sup>®a</sup> N=70</b>	<b>Mepo<sup>b</sup> N=70</b>	<b>Fasenra<sup>®a</sup> N=70</b>	<b>Mepo<sup>b</sup> N=70</b>	<b>Fasenra<sup>®a</sup> N=70</b>	<b>Mepo<sup>b</sup> N=70</b>
<b>Pacientes en remisión en las Semanas 36 y 48</b>						
Pacientes, n (%) <sup>c</sup>	41 (59)	40 (57)	43 (62)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Diferencias en la tasa de remisión, (%) <sup>c</sup> (IC del 95%)	2,71 (-12,54, 17,96)	--	4,14 (-11,08, 19,36)	--	-1,17 (-13,27, 10,94)	--
<b>Duración acumulada de 52 semanas, n (%)</b>						
0 semanas <sup>d</sup>	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
>0 a <12 semanas	12 (17)	10 (14)	10 (14)	12 (17)	0	2 (3)
12 a <24 semanas	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 a <36 semanas	21 (30)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 semanas	20 (29)	18 (26)	23 (33)	20 (29)	62 (89)	59 (84)
Cociente de probabilidad <sup>e</sup> (IC del 95%)	1.36 (0,75, 2,48)	--	1.35 (0,74, 2,46)	--	1,50 (0,54, 4,15)	--

N=número de pacientes en análisis.

a Fasenra® 30 mg administrados cada 4 semanas.

b Mepolizumab (Mepo) 300 mg administrados cada 4 semanas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

c Porcentajes ajustados del modelo.

d No logró la remisión en ningún momento.

e Un cociente de probabilidad >1 favorece a Fasentra®.

La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión dentro de las primeras 24 semanas de tratamiento y permanecieron en remisión hasta la semana 52 fue del 42 % para Fasentra® y del 37 % para mepolizumab (diferencia en la tasa de respuesta 5,54%, IC del 95%: -9,30, 20,37).

Utilizando una definición de remisión alternativa de BVAS=0 más prednisolona/prednisona ≤7,5 mg/día, se observó una eficacia consistente entre los grupos para estos criterios de valoración.

Los pacientes alcanzaron el criterio de valoración principal de remisión en los subgrupos de características demográficas e iniciales preespecificados.

### Recaída

El índice de riesgo para el tiempo hasta la primera recaída (definido como empeoramiento relacionado con vasculitis, asma o síntomas sinonasales que requieren un aumento en la dosis de corticosteroides o terapia inmunosupresora u hospitalización) fue de 0,98 (IC del 95%: 0,53; 1,82). Se observó una recaída en el 30% de los pacientes tratados con Fasentra® y en el 30% de los pacientes tratados con mepolizumab. La tasa de recaída anualizada fue de 0,50 para los pacientes que recibieron Fasentra® versus 0,49 para los pacientes que recibieron mepolizumab (relación de tasas 1,03; IC del 95 %: 0,56 a 1,90). Los tipos de recaída fueron consistentes para los pacientes que recibieron Fasentra® o mepolizumab.

### Reducción de corticosteroides orales

La dosis diaria promedio de OCS durante las Semanas 48 a 52 se presenta en la Tabla 11. Se observó una reducción del 100 % en la dosis de OCS en el 41 % de los pacientes que recibieron Fasentra® en comparación con el 26 % de los que recibieron mepolizumab (diferencia 15,69 %, IC del 95 %: 0,67, 30,71). Se observaron reducciones del 50 % o más en el 85 % de los pacientes que recibieron Fasentra® en comparación con el 74 % de los que recibieron mepolizumab (diferencia del 10,79 %, IC del 95 %: -2,25, 23,8325,10).

<b>Tabla 11 Dosis diaria promedio de corticosteroides orales durante las semanas 48 a 52 en GEPA</b>		
	<b>Número (%) de pacientes</b>	
	<b>Fasentra®<sup>a</sup> (N=70)</b>	<b>Mepolizumab<sup>b</sup> (N=70)</b>
0 mg	29 (41)	19 (27)
>0 a ≤4,0 mg	20 (29)	30 (43)
>4,0 a ≤7,5 mg	14 (20)	13 (19)
>7,5 mg	7 (10)	8 (11)
Cociente de probabilidad <sup>c</sup> (IC del 95%)	1,42 (0,77, 2,62)	--

N=número de pacientes en análisis.

a Fasentra® 30 mg administrados cada 4 semanas.

b Mepolizumab 300 mg administrado cada 4 semanas.

c Un cociente de probabilidad >1 favorece a Fasentra®.

### Cuestionario de control de asma-6 (ACQ-6)

La tasa de respondedores del ACQ-6 durante las Semanas 48 a 52 (definida como una disminución en la puntuación de 0,5 o más en comparación con el valor inicial) fue del 42 % para Fasentra® y del 48 % para mepolizumab (diferencia -6,16 %, IC del 95 %: -18,52, 6,21).

### Síndrome hipereosinofílico (SHE)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

La eficacia y seguridad de **Fasenra**<sup>®</sup> se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en pacientes de 12 años o más con SHE.

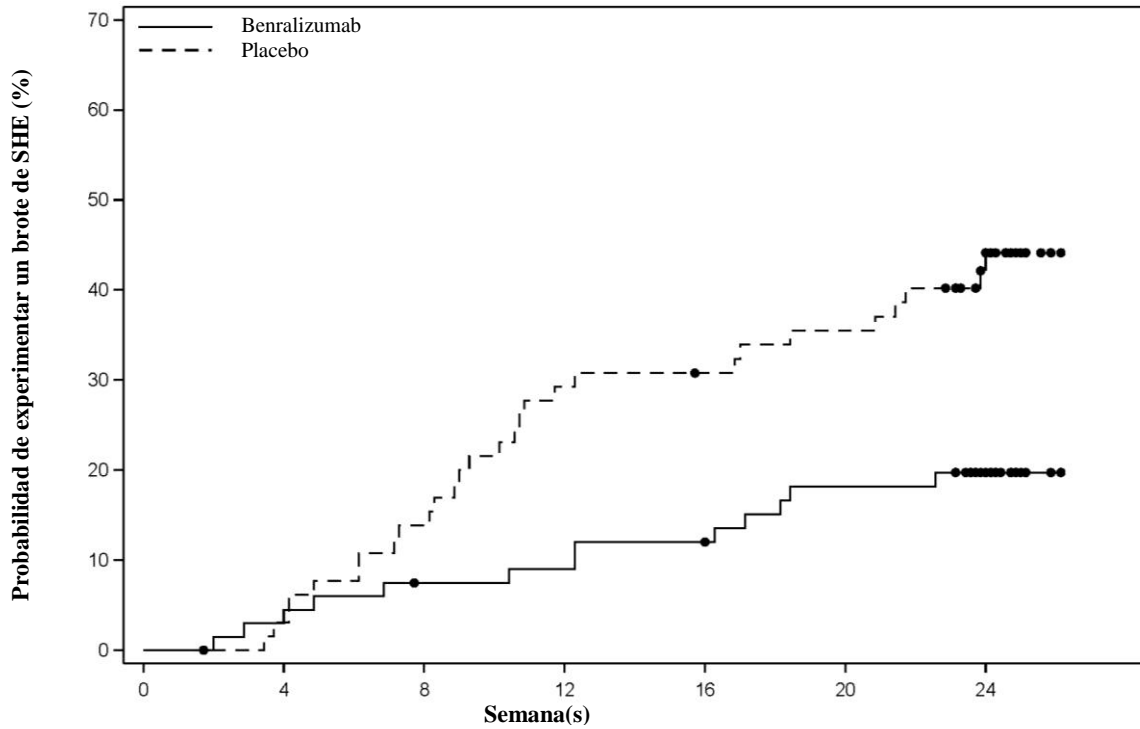
Un total de 133 pacientes (129 adultos y 4 adolescentes) que presentaban signos o síntomas de brote de SHE o habían experimentado al menos dos brotes de SHE en los últimos 12 meses recibieron tratamiento aleatorizado. En la selección, los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 1000$  células/ $\mu$ L y habían recibido tratamiento estable con SHE durante al menos 4 semanas. El tratamiento con SHE incluyó OCS, terapia inmunosupresora/citotóxica u otras terapias sintomáticas. Se excluyó del estudio a los pacientes con resultado positivo para la quinasa FIP1L1-PDGFR. Los pacientes fueron aleatorizados a **Fasenra**<sup>®</sup> 30 mg o placebo administrado por vía subcutánea cada 4 semanas mientras continuaban con su tratamiento estable con SHE.

<b>Tabla 12. Datos demográficos y características basales del ensayo SHE</b>	
	<b>Población total (N = 133)</b>
Edad media (años)	48
Mujeres (%)	62
Blancos (%)	76
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHE, años, media (DE)	4.3 (6.0)

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta el primer brote de SHE, definido como una manifestación clínica de SHE o una anomalía de laboratorio que requiriera un aumento o adición de corticosteroides orales de 10 mg/día o más durante al menos 2 días, un aumento o adición de un nuevo tratamiento citotóxico o inmunosupresor, o la hospitalización. El tratamiento con **Fasenra**<sup>®</sup> retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el primer brote de SHE (Figura 4) y resultó en una reducción del 65 % del riesgo de un primer brote durante el tratamiento en comparación con placebo (HR: 0,35; IC del 95 %: 0,18, 0,69; p = 0,0024).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

**Figura 4. Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer brote de HES frente a placebo**



Número de pacientes en riesgo:

Benralizumab	67	64	61	60	57	53	33
Placebo	66	63	56	46	44	41	25

**Fasenra<sup>®</sup>** mejoró significativamente todos los criterios de valoración secundarios clave en el ensayo HES (Tabla 13).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

<b>Tabla 13. Variables clave de eficacia secundaria, ensayo SHE (población ITT)</b>		
	<b>Fasenra<sup>®</sup> (N=67)</b>	<b>Placebo (N=66)</b>
<b>Proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE</b>		
Pacientes con $\geq 1$ brote de SHE o que se retiraron del estudio <sup>b</sup> , n (%)	15 (22)	30 (45)
Razón de probabilidades <sup>c</sup> (95% CI)	0.31 (0.14, 0.69)	--
Valor p de CMH	0.003	--
<b>Frecuencia de los brotes de SHE</b>		
Pacientes con 0 brotes, en (%)	54 (81)	38 (58)
Pacientes con 2 brotes, en (%)	13 (19)	20 (30)
Pacientes con 3 brotes, en (%)	0 (0)	8 (12)
Pacientes con $\geq 3$ brotes, n (%)	0 (0)	0 (0)
<i>Comparación (Fasenra<sup>®</sup> versus placebo)</i>		
Tasa/año	0.41	1.23
Razón de tasas (IC del 95%)	0.34 (0.18, 0.63)	--
Valor p	0.0008	--
<b>Tiempo hasta la primera recaída hematológica<sup>d</sup></b>		
Pacientes con recaída hematológica, n (%)	5 (7)	39 (59)
Cociente de riesgo <sup>c</sup> (95% CI)	0.08 (0.03, 0.20)	--
Valor p	<0.0001	--
<b>Cambio desde el valor inicial en la gravedad de la fatiga según PROMIS Fatigue<sup>e</sup></b>		
Cambio absoluto con respecto al valor inicial en la puntuación T estandarizada en la semana 24, media de mínimos cuadrados (IC del 95%)	-8.6 (-10.6, -6.6)	-3.9 (-6.0, -1.8)
Diferencia frente a placebo (IC del 95 %)	-4.7 (-7.6, -1.8)	--
Valor p	0.0017	--

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, ITT= Intención de tratar, PROMIS=Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente

a. Fasenra<sup>®</sup> 30 mg administrado cada 4 semanas

b. Cualquier paciente que se retiró del estudio sin haber sufrido un brote (placebo, n=2; FASENRA, n=2) se incluye en el análisis como si hubiera sufrido un brote.

c. Una probabilidad, tasa o razón de riesgo <1 favorece a Fasenra<sup>®</sup>.

d. La recaída hematológica se define como un recuento de eosinófilos  $\geq 1000$  células/ $\mu$ L.

e. Escala PROMIS de Fatiga, Formulario Abreviado 7a: puntuación T estandarizada (rango: 29,4 a 83,2). Una reducción en la puntuación indica una mejoría.

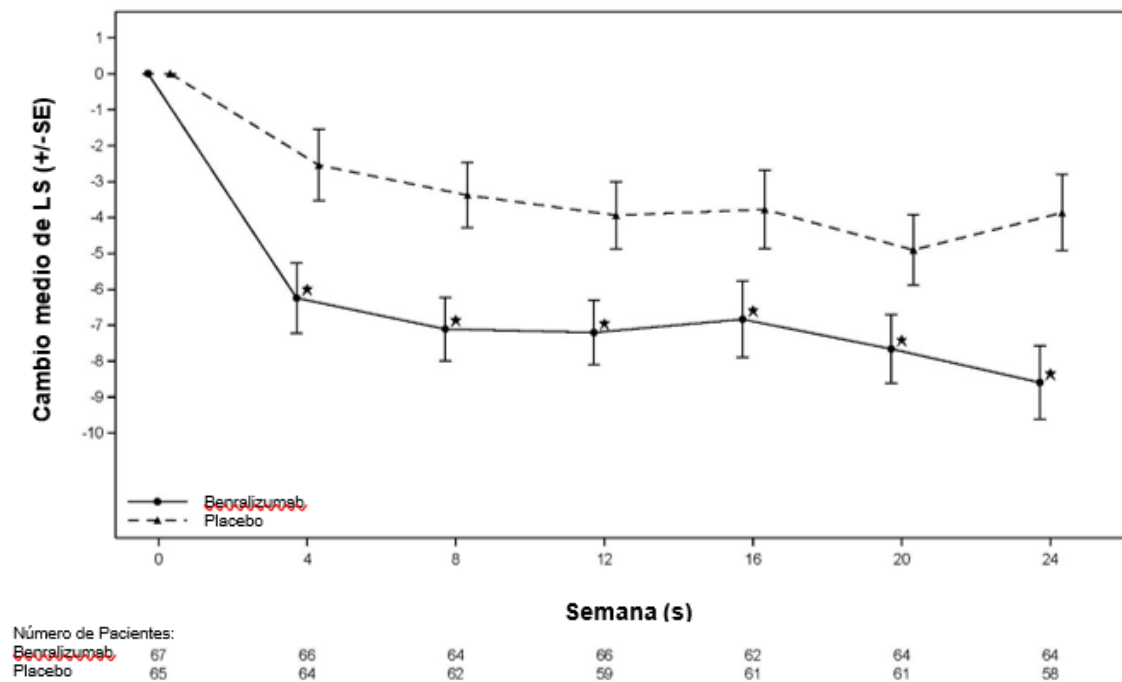
Durante el período de tratamiento de 24 semanas, el 22% de los pacientes tratados con Fasenra<sup>®</sup> experimentaron un brote de SHE, en comparación con el 45% de los pacientes tratados con placebo (reducción relativa del 52%) (Tabla 13). Menos pacientes experimentaron brotes de SHE, lo que resultó en un aumento de los OCS con Fasenra<sup>®</sup> (12 [18%]) en comparación con placebo (28 [42%]) durante el período de tratamiento de 24 semanas. La dosis total acumulada de OCS durante el período de 24 semanas fue menor en el grupo de Fasenra<sup>®</sup> (media de mínimos cuadrados: 876 mg) que en el grupo placebo (media de mínimos cuadrados: 1221 mg). El tratamiento con Fasenra<sup>®</sup> resultó en una reducción estadísticamente significativa del 66% en la tasa anualizada de brotes de SHE en comparación con placebo.

El tratamiento con Fasenra<sup>®</sup> retrasó el tiempo hasta la primera recaída hematológica (definida como un recuento de eosinófilos  $\geq 1000$  células/ $\mu$ L) y resultó en una reducción significativa del 92% en el riesgo de una primera recaída hematológica durante el período de tratamiento en comparación con placebo (Tabla 13).

En comparación con placebo, el tratamiento con Fasenra<sup>®</sup> resultó en una reducción estadísticamente significativa y una mejoría clínicamente significativa de la fatiga, según la evaluación del cuestionario PROMIS Fatigue Short Form 7a en la semana 24 (Tabla 14) y los análisis basados en anclas que incorporaron la percepción de mejoría de los pacientes. Se observó una mayor mejoría de la fatiga con Fasenra<sup>®</sup> en comparación con placebo en la semana 4, que se mantuvo hasta la semana 24 (Figura 5).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

Figura 5. Cambio medio de LS desde el valor inicial en la puntuación total estandarizada del formulario corto 7a de PROMIS Fatiga



★ Diferencia (benralizumab - placebo) valor p nominal <0,05

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante la Encuesta de Salud Breve (SF 36v2). Se observaron mejoras en los pacientes tratados con **Fasenra**® tanto en el resumen del componente físico (PCS) como en el resumen del componente mental (MCS). La proporción de pacientes que alcanzó el umbral de respuesta de 3,4 (PCS) y 4,6 (MCS) en la semana 24 fue numéricamente mayor con **Fasenra**® que con placebo.

### Población pediátrica

Un total de 4 adolescentes de entre 12 y 17 años participaron en el ensayo de fase 3; 3 recibieron **Fasenra**® y 1 placebo. Un paciente de cada grupo de tratamiento presentó un brote de SHE durante las 24 semanas de tratamiento. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los adolescentes tratados con **Fasenra**®.

### Propiedades farmacocinéticas:

Las propiedades farmacocinéticas de benralizumab a continuación se basan en los análisis farmacocinéticos poblacionales de los ensayos de asma en adultos y adolescentes. Los hallazgos en GEPA y SHE fueron consistentes con los del asma. La farmacocinética de benralizumab fue proporcional a la dosis en pacientes con asma después de la administración subcutánea en un intervalo de dosis de 2 a 200 mg.

#### Absorción:

Después de la administración subcutánea a pacientes con asma, la vida media de absorción fue de 3,6 días. Basados en el análisis farmacocinético de la población, la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 59% aproximadamente y no se observaron diferencias clínicamente significativas en la biodisponibilidad relativa con la administración en el abdomen, el muslo o el brazo.

#### Distribución:

Basados en el análisis farmacocinético de la población, el volumen de distribución central y periférico de benralizumab fue de 3,3,1 L y 2,5 L, respectivamente, para un individuo de 70 kg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL***Biotransformación:*

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo y no limitadas al tejido hepático.

*Eliminación:*

A partir del análisis farmacocinético, benralizumab exhibió una farmacocinética lineal, sin evidencias de una vía de depuración mediada por el receptor objetivo. La depuración sistémica (CL) calculada para benralizumab fue de 0,29 l/d. En pacientes con GEPA y SHE, el modelo estimó que el CL sistémico fue de aproximadamente 0,22 l/d. Después de la administración subcutánea, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 15 días.

*Poblaciones especiales:**Edad, Genero, raza*

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que no hubo un efecto significativo de la edad, el sexo y la raza en el aclaramiento de benralizumab

*Disfunción renal*

No se realizaron estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la disfunción renal sobre benralizumab. Basados en el análisis farmacocinético de la población, la depuración de benralizumab en sujetos con valores de depuración de creatinina entre 30 y 80 mL/min es comparable a pacientes con función renal normal. Los datos disponibles de sujetos con depuraciones de creatinina menores de 30 mL/min son limitados; sin embargo, benralizumab no se elimina por vía renal.

*Disfunción hepática*

No se realizaron estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la disfunción hepática sobre benralizumab. Los anticuerpos monoclonales IgG no se depuran primariamente por la vía hepática; no se espera que un cambio en la función hepática influya sobre la depuración de benralizumab. Basados en el análisis farmacocinético de la población, los biomarcadores de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la depuración de benralizumab.

*Uso en pediatría*

Según el análisis farmacocinético poblacional, la farmacocinética de benralizumab en adolescentes con asma de 12 a 17 años con asma y SHE fue consistente con la de los adultos. (ver *Posología y modo de administración*).

*Interacciones medicamentosas*

No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas. No se espera un efecto del benralizumab sobre la farmacocinética de medicamentos administrados en forma concomitante. Basados en el análisis farmacocinético de la población, los medicamentos frecuentemente administrados en forma concomitante no tuvieron efectos sobre la depuración de benralizumab en pacientes con asma.

**Datos preclínicos sobre seguridad:**

De acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica y estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos, los datos pre-clínicos no evidencian peligros especiales para los seres humanos. La administración endovenosa y subcutánea a monos *cynomolgus* se asoció con disminuciones de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica y médula ósea, sin hallazgos toxicológicos.

*Carcinogénesis y mutagénesis*

Debido a que benralizumab es un anticuerpo monoclonal, no se realizaron estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad.

*Toxicología reproductiva*

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en monas *cynomolgus* preñadas, no se observaron efectos maternos, embrionales o posnatales relacionados con benralizumab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

En monos *cynomolgus*, la fertilidad de machos y hembras no fue afectada.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:****Posología**Asma

La dosis recomendada es de 30 mg de **Fasenra**<sup>®</sup> (una inyección) administrada por vía subcutánea cada 4 semanas durante las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas.

GEPA

La dosis recomendada es de 30 mg de **Fasenra**<sup>®</sup> (una inyección) administrada por vía subcutánea cada 4 semanas.

SHE

La dosis recomendada es de 30 mg de **Fasenra**<sup>®</sup> (una inyección) administrada por vía subcutánea cada 4 semanas.

*Población pediátrica*

~~No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Fasenra**<sup>®</sup> en niños y adolescentes de 6 a 17 años. No hay datos disponibles.~~

**No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **Fasenra** en niños con asma menores de 6 años.**

**No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **Fasenra** en niños y adolescentes (<18 años) con GEPA.**

**No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **Fasenra** en niños con SHE menores de 12 años**

*Pacientes ancianos*

No se requieren ajustes de dosis para pacientes ancianos (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

*Disfunción renal y hepática*

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con disfunción renal o hepática (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

**Método de administración**

**Fasenra**<sup>®</sup> debe administrarse como inyección subcutánea.

En línea con la práctica clínica, se recomienda controlar a los pacientes después de la administración de agentes biológicos (ver *Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad*).

**Fasenra**<sup>®</sup> se debe administrar en el muslo o abdomen. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con algún endurecimiento (ver *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación*).

El profesional de salud debe explicar a su paciente el procedimiento para realizar la autoinyección por vía subcutánea en abdomen o muslo de acuerdo con las instrucciones de uso de **Fasenra**<sup>®</sup>. En caso de que el paciente no pueda autoadministrarse **Fasenra**<sup>®</sup>, podrá realizarlo la persona que este al cuidado del paciente. En este caso, el cuidador también puede aplicar **Fasenra**<sup>®</sup> en la parte superior del brazo.

El profesional sanitario debe garantizar el inicio y el seguimiento adecuados de los pacientes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

Instrucciones para la administración **Lapicera prellenada** Información importante

Guarde **Fasenra**<sup>®</sup> en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C en su caja hasta que esté listo para usarlo.

**Fasenra**<sup>®</sup> puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25°C durante un máximo de 14 días. Después de sacarlo del refrigerador, **Fasenra**<sup>®</sup> debe ser usado dentro de los 14 días o ser desechado.

<p><b>No</b> use su lapicera prellenada de Fasenra si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha congelado</li> <li>• Se ha caído o ha sido dañado</li> <li>• El sello de seguridad de la caja se ha roto</li> <li>• La fecha de caducidad (VENCE) ha pasado</li> </ul>	<p><b>No:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agite su lapicera prellenada de Fasenra</li> <li>• Compartir o reutilizar su lapicera prellenada de Fasenra</li> </ul>
--	---

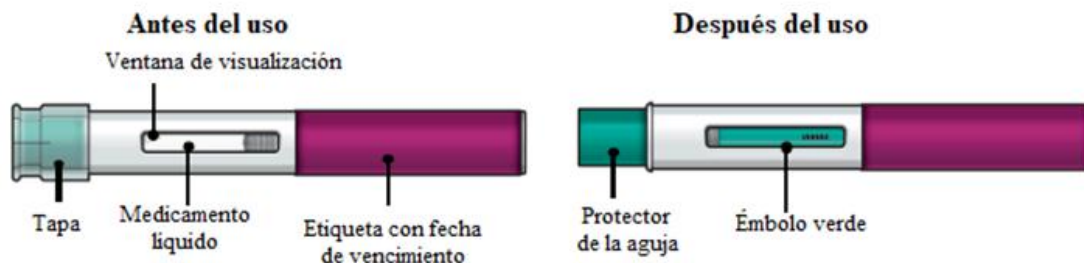
Si sucede algo de lo anterior, deseche la lapicera prellenada de **Fasenra**<sup>®</sup> en un recipiente para objetos cortopunzantes resistente a pinchazos y use una nueva lapicera prellenada de **Fasenra**<sup>®</sup>.

Cada lapicera prellenada de **Fasenra**<sup>®</sup> contiene 1 dosis de Fasenra que es para un solo uso.

Mantenga **Fasenra**<sup>®</sup> y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.

### Su lapicera prellenada de Fasenra<sup>®</sup>

**No** quite la tapa de la lapicera hasta que haya llegado al **Paso 6** de estas instrucciones y esté listo para inyectar **Fasenra**<sup>®</sup>.



### **Paso 1** – Reúna los suministros

- 1 Lapicera de Fasenra del refrigerador
- 1 toallita con alcohol
- 1 bolita de algodón o gasa
- 1 recipiente para objetos punzantes resistente a pinchazos (Consulte el Paso 10: deseche la lapicera de Fasenra usada de forma segura)



Lapicera de Fasenra



Toallita con alcohol



Bolita de algodón o gasa



Recipiente para objetos punzantes

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

**Paso 2** – Prepárese para usar su lapicera de Fasenra

**Compruebe la fecha de vencimiento (VENCE).** No utilizar si ha pasado la fecha de vencimiento.

**Deje que Fasenra alcance temperatura ambiente entre 20°C y 25°C durante unos 30 minutos antes de aplicar la inyección.**

**No** caliente la lapicera de Fasenra de ninguna otra forma. Por ejemplo, no lo caliente en un microondas o en agua caliente, ni lo coloque cerca de otras fuentes de calor.

Use Fasenra dentro de los 14 días de haberlo sacado del refrigerador.

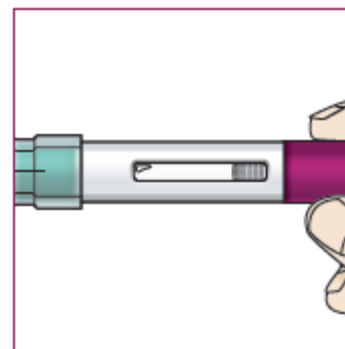


**Paso 3** – Controle el líquido

**Mire el líquido de la lapicera de Fasenra a través de la ventana de visualización.** El líquido debe ser transparente e incoloro a amarillo. Puede contener pequeñas partículas blancas.

**No** inyecte Fasenra si el líquido está turbio, descolorido o contiene partículas grandes.

Es posible que vea una pequeña burbuja de aire en el líquido. Esto es normal. No necesita hacer nada al respecto.



**Paso 4** – Elija el sitio de inyección

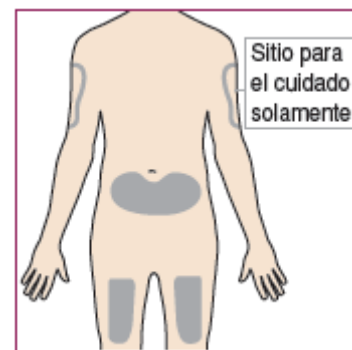
El sitio de inyección recomendado es la parte delantera del muslo. También puede usar la parte inferior de su abdomen.

**No** inyectar:

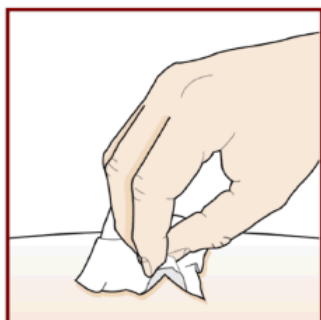
- En el área de 5 cm alrededor de su ombligo
- Donde la piel está sensible, amoratada, escamosa o dura
- En cicatrices o piel dañada
- A través de la ropa

Un cuidador puede inyectarle en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen. No intente inyectarse usted mismo en el brazo.

Para cada inyección, elija un sitio diferente que esté al menos a 3 cm del lugar donde se inyectó por última vez.



**Paso 5** – Limpie el sitio de inyección



Lávese bien las manos con agua y jabón.

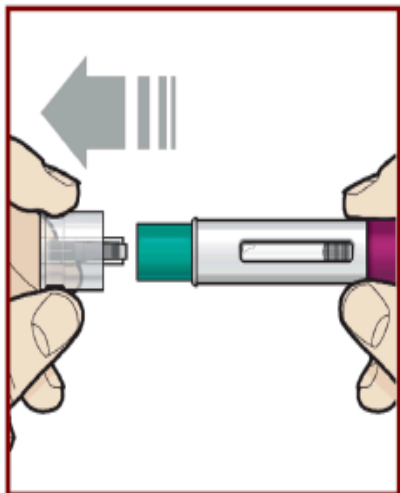
Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol con movimientos circulares. Deje que se seque al aire.

**No** toque el área limpia antes de inyectar.

**No** ventile ni sople el área limpia.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

### Paso 6 – Retire la tapa



Sostenga la lapicera con una mano. Retire con cuidado la tapa con la otra mano.

Deje la tapa a un lado para desecharla más tarde

El protector de la aguja verde ahora está expuesto. Está ahí para evitar que toque la aguja.

No intente tocar la aguja ni empujar el protector de la aguja con el dedo.

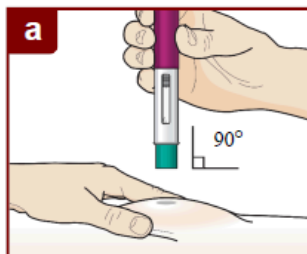
No intente volver a poner la tapa de la lapicera. Podría hacer que la inyección se aplicara demasiado pronto o dañar la aguja.

Complete los siguientes pasos inmediatamente después de quitar la tapa.

### Paso 7 – Inyecte Fasenra

Siga las instrucciones de su médico sobre como inyectarse. Puede pellizcar suavemente el lugar de la inyección o aplicar la inyección sin pellizcar la piel.

Inyecte Fasenra siguiendo los pasos de las figuras a, b, c y d.

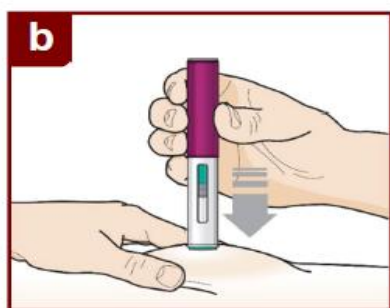


Sostenga la lapicera en su lugar durante toda la inyección.

No cambie la posición de la lapicera después de que haya comenzado la inyección

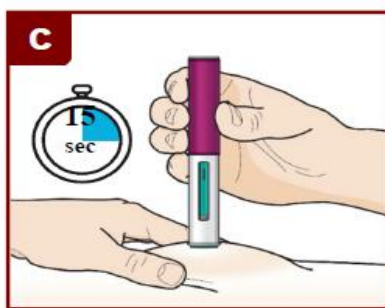
#### Posición de la lapicera en el sitio de inyección.

Coloque el protector de la aguja de la lapicera plano contra su piel (ángulo de 90 grados). Asegúrese de que pueda ver la ventana de visualización.



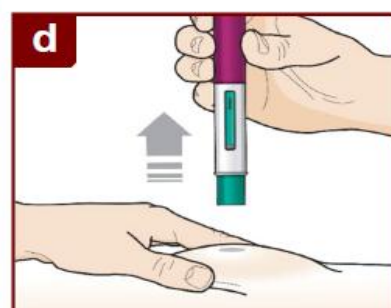
#### Presione hacia abajo firmemente.

Escuchará un ‘clic’. Esto le indica que ha comenzado la inyección. El embolo verde se moverá hacia abajo en la ventana de visualización durante la inyección.



#### Sostenga hacia abajo firmemente durante 15 segundos.

Escuchará un segundo ‘clic’. Este le indicará que la inyección ha finalizado. El embolo verde ocupará toda la ventana de visualización.

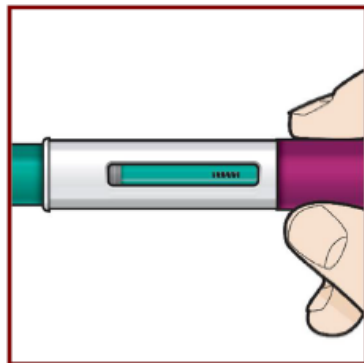


#### Levante la lapicera hacia arriba

El protector de la aguja se deslizará hacia abajo y se bloqueará en su lugar sobre la aguja

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

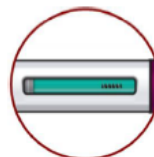
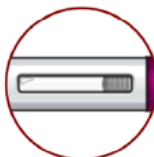
### Paso 8 – Chequee la ventana de visualización



Verifique la ventana de visualización para asegurarse de que todo el líquido haya sido inyectado.

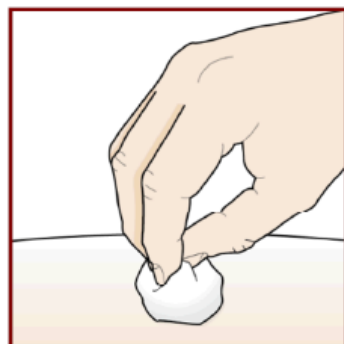
Si el émbolo verde no ocupa toda la ventana de visualización, es posible que no haya recibido la dosis completa. Si esto sucede o tiene cualquier otra inquietud, llame a su médico

Antes de la  
inyección



Después de  
la inyección

### Paso 9 – Revise el sitio de inyección



Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido donde se inyectó. Esto es normal.

Mantenga suavemente la presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que se detenga el sangrado.

**No** frote el sitio de la inyección.

Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un pequeño vendaje.

### Paso 10 – Deseche la lapicera usada de forma segura



- Cada lapicera contiene una sola dosis de Fasnra y **no puede ser reutilizada**
- Coloque su lapicera usada en un **recipiente para objetos cortopunzantes** inmediatamente después de usarla

**No** tire la lapicera a la basura doméstica.

Deseché la tapa y otros suministros usados en la basura doméstica.

### Guías para la eliminación

Deseche el recipiente lleno según las instrucciones de su médico o su farmacéutico.

**No** deseche el recipiente para objetos cortopunzantes usado con la basura doméstica.

**No** recicle su contenedor de objetos cortopunzantes usado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL****CONTRAINDICACIONES:**

**Fasenra**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes (ver *Advertencias y precauciones*).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**Fasenra**<sup>®</sup> no debe utilizarse para el tratamiento de exacerbaciones agudas de asma.

Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento con **Fasenra**<sup>®</sup>. La disminución de las dosis de corticosteroides, si corresponde, debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

*Reacciones de hipersensibilidad*

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, urticaria, urticaria papular, erupción) después de la administración de **Fasenra**<sup>®</sup>. Estas reacciones pueden ocurrir en las primeras horas posteriores a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío (es decir, días).

En caso de una reacción por hipersensibilidad debe discontinuarse definitivamente la administración de **Fasenra**<sup>®</sup> e iniciar un tratamiento adecuado.

*Infección parasitaria (por helmintos)*

Los eosinófilos pueden estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones conocidas por helmintos se excluyeron de la participación en estudios clínicos. Se desconoce si **Fasenra**<sup>®</sup> puede influir en la respuesta de los pacientes contra las infecciones por helmintos.

Se deben tratar los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento con **Fasenra**<sup>®</sup>. Si los pacientes se infectan durante el tratamiento con **Fasenra**<sup>®</sup> y no responden al tratamiento antihelmíntico se debe discontinuar el tratamiento con **Fasenra**<sup>®</sup> hasta la resolución de la infección.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

En un estudio doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, en el que participaron 103 pacientes de entre 12 y 21 años de edad con asma severa, las respuestas humorales de anticuerpos inducidas por la vacunación estacional contra la gripe no fueron alteradas por la administración de benralizumab 30 mg.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R $\alpha$  en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones crónicas de las citocinas proinflamatorias sistémicas.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:***Embarazo*

Los datos de los estudios clínicos sobre exposición durante el embarazo son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado al fármaco.

Los anticuerpos monoclonales como el benralizumab se transportan a través de la placenta en forma lineal a medida que progresa la gestación; por lo tanto, es probable que la exposición potencial del feto sea mayor durante el segundo y el tercer trimestre de gestación.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en monos cynomolgus no se observaron efectos maternos, embriofetales o post nacimiento sobre el desarrollo con dosis de benralizumab de 10 o 30 mg/kg IV (en bolo) administrados a partir del día de gestación (DG) 20 a DG22, en DG35, y cada 14 días a partir de entonces durante toda la gestación y hasta 1 mes después del parto (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL

Es preferible evitar el uso de **Fasenra**® durante el embarazo. Se debe considerar la administración de **Fasenra**® a mujeres embarazadas únicamente si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto.

#### *Lactancia*

Se desconoce si benralizumab o sus metabolitos se excretan en la leche humana o de animales; por lo tanto, no es posible descartar el riesgo para el niño amamantado.

Se debe decidir si se discontinúa el amamantamiento o si se discontinúa/abstiene del tratamiento con benralizumab teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### *Fertilidad*

No se realizaron estudios de fertilidad en seres humanos.

Los parámetros de fertilidad se evaluaron en un estudio de 9 meses, de dosis repetidas en monos cynomolgus con dosis IV de hasta 25 mg/kg o en dosis SC de hasta 30 mg/kg cada 2 semanas (aproximadamente 409 y 275 veces la DMRH del AUC y 396 y 193 veces la DMRH de la C<sub>máx</sub>). No se observaron cambios adversos relacionados con el benralizumab en los parámetros reproductivos de monos cynomolgus machos o hembras.

#### **Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:**

**Fasenra**® no influye o tiene influencia mínima sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

#### **Incompatibilidades:**

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### **Resumen general de las reacciones adversas al fármaco**

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea (8%) y faringitis (5%).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en GEPA (17%) y SHE (16%) fue dolor de cabeza.

##### **Reacciones adversas al fármaco**

La Tabla 14 presenta las reacciones adversas en estudios clínicos de asma grave (N=1663), GEPA (N=70) y SHE (N=67)

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 14 Lista tabulada de reacciones adversas**

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>a</sup>	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis <sup>b</sup>	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

<sup>a</sup> Muy común en GEPA y SHE

<sup>b</sup> Faringitis incluyendo: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

<sup>c</sup> Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: 'Urticaria', 'Urticaria papular' y 'Erupción'. Véanse ejemplos de las manifestaciones asociadas reportadas y tiempo de aparición en la sección *Advertencias y precauciones*.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**Resumen de información post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post- aprobación de Fasenra®. Por lo general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia, dado que tales reacciones han sido informadas de manera espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. La frecuencia de estas reacciones adversas es, por lo tanto, “desconocida” (no puede ser estimada a partir de la información disponible).

**Trastornos del sistema inmunitario:**

- Anafilaxia (definida por los términos agrupados: “reacción anafiláctica”, “angioedema”)

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA)

El perfil de seguridad de un total de 70 pacientes con EGPA, que recibieron 30 mg de benralizumab cada 4 semanas durante un estudio clínico de fase 3 controlado con activo de 52 semanas de duración, fue similar al perfil de seguridad establecido de benralizumab. La incidencia de reacciones adversas fue similar a las notificadas en el asma, con la excepción del dolor de cabeza, que ocurrió en el 17% de los pacientes tratados con benralizumab. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*Reacciones en el sitio de inyección*

En estudios controlados con placebo, se produjeron reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, prurito, pápula) en 2,2% de los pacientes tratados con benralizumab a la dosis indicada en comparación con 1,9% en pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

En un estudio doble ciego, aleatorizado de 56 semanas, de grupos paralelos (Estudio N°4), de extensión, en pacientes con asma de los Estudios 1, 2 y 3, 842 pacientes con asma fueron tratados con **Fasenra**® a la dosis recomendada y permanecieron en el estudio. El perfil general de eventos adversos fue similar al de los estudios de asma descritos anteriormente. Si se refiere al estudio BORA poner directamente estudio 4 sin explicar que son pacientes de los estudios 1,2 y 3 (ya se explicó antes). Además, en un ensayo abierto de extensión de seguridad (Estudio N°5) en pacientes con asma de ensayos anteriores, se trató a 226 pacientes con **Fasenra**® a la dosis recomendada durante un máximo de 43 meses. Combinado con el período de tratamiento en estudios previos, esto corresponde a una mediana de seguimiento de 3,4 años (rango de 8,5 meses a 5,3 años). El perfil de seguridad durante este período de seguimiento fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Fasenra®.

**SOBREDOSIS:**

En estudios clínicos se administraron dosis de hasta 200 mg por vía subcutánea a pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis.

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de benralizumab. Si se produce una sobredosis, el paciente debe tratarse con medidas de sostén, con control adecuado, según sea necesario.

Informe de efectos secundarios

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: **farmacovigilancia@astrazeneca.com**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL**

**PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO**

Conservar refrigerado en la heladera (entre 2°C y 8°C). Almacenar lapicera prellenada en el envase original para protegerlo de la luz. **Fasenra**<sup>®</sup> puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de 14 días. Después de retirar **Fasenra**<sup>®</sup> de la heladera, se debe utilizar dentro de los 14 días o descartarlo. No congelar. No exponer al calor.

**NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Lapicera prellenada:

Un mL de solución estéril en contenedor de vidrio tipo I, ensamblado en lapicera prellenada para un solo uso, con una aguja de acero inoxidable, calibre 29 de ½ pulgada, fija, con protector rígido y un tapón recubierto con Fluorotec en lapicera.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo **X** ≠ lapicera prellenada con dosis única.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**