

REF. N° RF1701853

REG. ISP N° B-2936/22

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

---

Venta bajo receta simple

Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN:**

Cada jeringa prellenada de **Fasenra** contiene 30 mg de benralizumab\* en 1 mL.

Excipientes: L-histidina 1,4 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 2,3 mg,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato 95 mg, polisorbato 20 0,06, Agua para inyectables c.s.p.

Cada lapicera prellenada de **Fasenra** contiene 30 mg de benralizumab\* en 1 mL.

Excipientes: L-histidina 1,4 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 2,3 mg,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato 95 mg, polisorbato 20 0,06, Agua para inyectables c,s,p.

\*Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, afucosilado, selectivo para interleucina-5R $\alpha$ . Benralizumab pertenece a la clase IgG1/k 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: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico

Código ATC: R03DX10

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**Fasenra** 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.

**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. 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.

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

---

**Propiedades farmacodinámicas:***Farmacodinamia*

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.

*Inmunogenicidad*

En total, desarrollaron anticuerpos contra el fármaco 107 de 809 pacientes (13%) tratados con **Fasenra** 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 asoció 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 anticuerpos contra el fármaco con la eficacia o la seguridad.

**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*

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*).

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

<b>Tabla 1. Características demográficas y basales de los estudios sobre asma</b>					
	Población total			ICS en altas dosis y $\geq 300$ células/ $\mu\text{l}^a$	
	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
Promedio de exacerbaciones en el año previo	3	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 anual 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, una exacerbación asmática clínicamente significativa que requería corticosteroides orales 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** 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** experimentaron una exacerbación clínicamente significativa en comparación con 51% de los tratados con placebo. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron **Fasenra** 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.

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

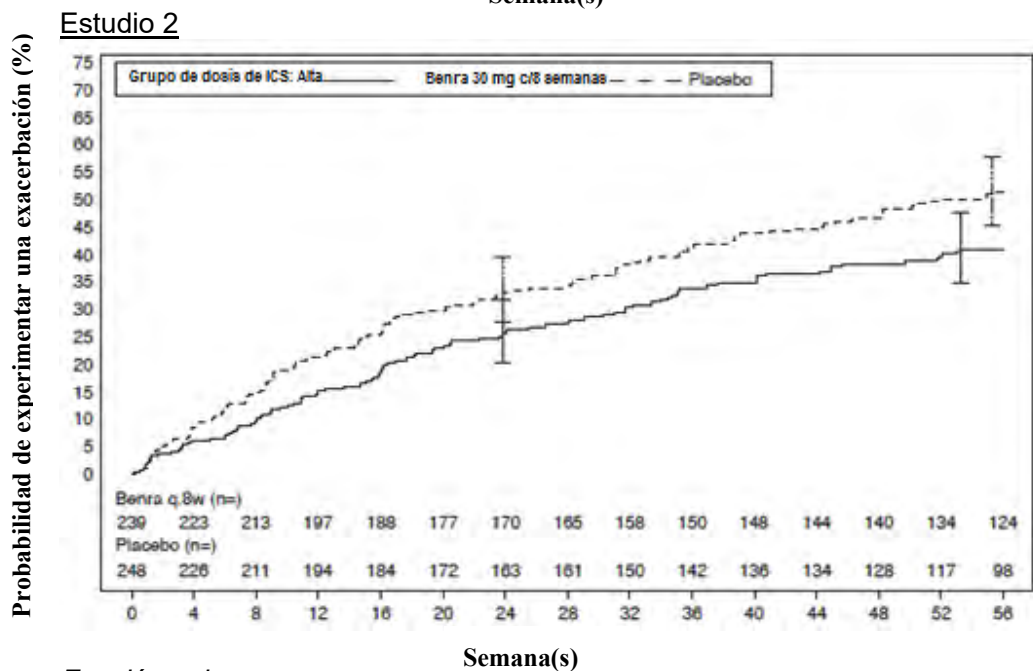
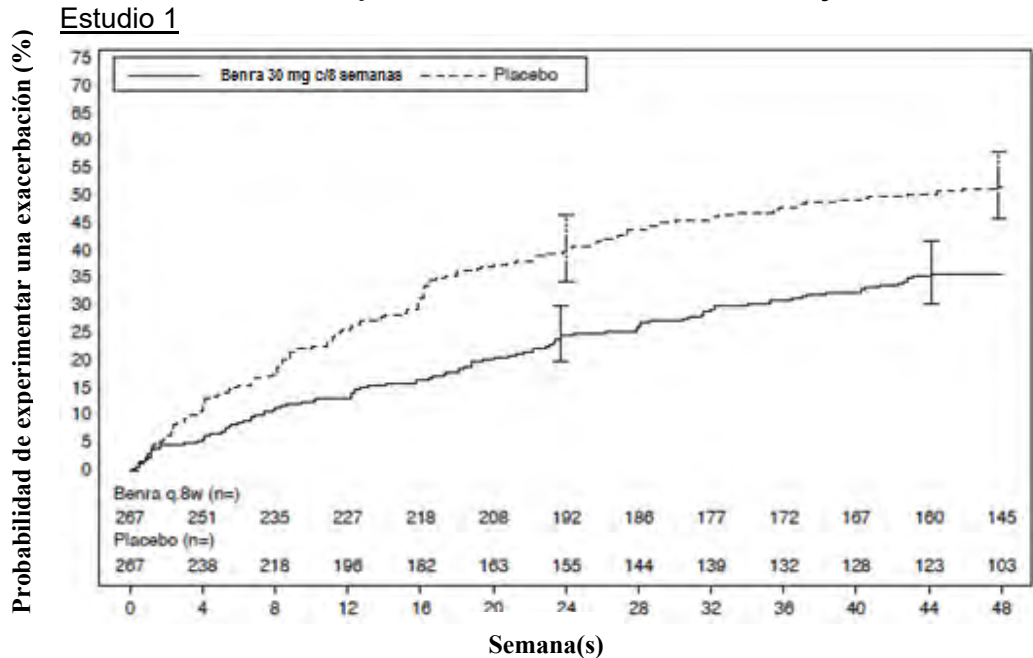
<b>Tabla 2. Tasa de exacerbaciones clínicamente significativas, Estudios 1 y 2 (Población ITT)<sup>a</sup></b>					
<b>Estudio</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Exacerbaciones por año</b>			
		<b>Tasa</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Razón de tasas (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Exacerbaciones clínicamente significativas</b>					
Estudio 1	<b>Fasenra</b> (n=267)	0,74	-0,78	0,49 (0,37, 0,64)	<0,001
	Placebo (n=267)	1,52	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> (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> (n=267)	0,09	-0,16	0,37 (0,20, 0,67)	<0,001
	Placebo (n=267)	0,25	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> (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> (n=267)	0,07	-0,07	0,48 (0,22, 1,03)	0,060
	Placebo (n=267)	0,14	--	--	--
Estudio 2	<b>Fasenra</b> (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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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** 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**



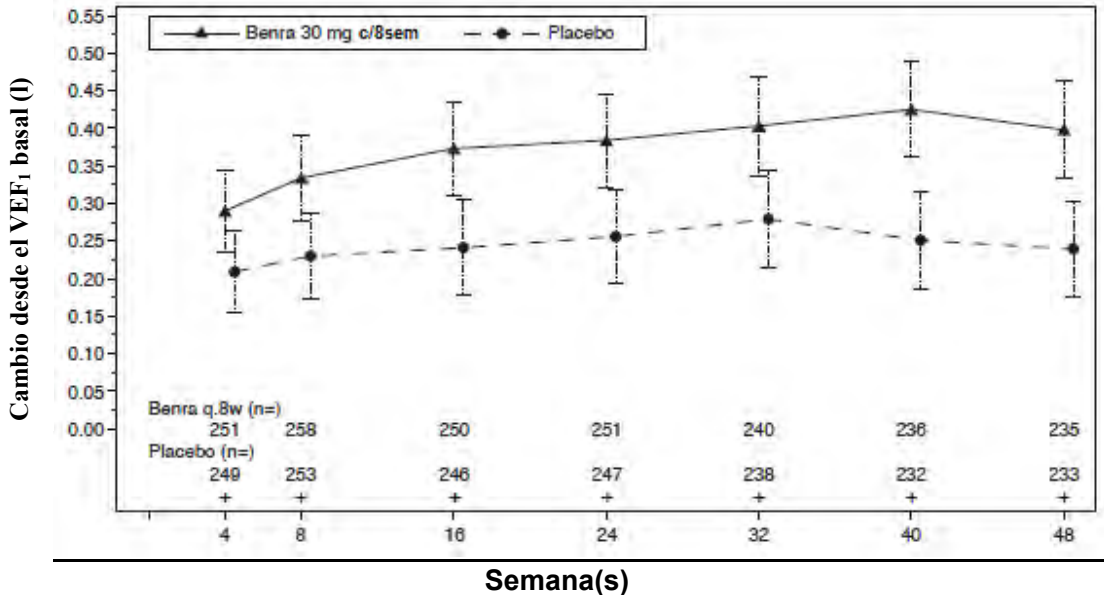
*Función pulmonar*

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** 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**

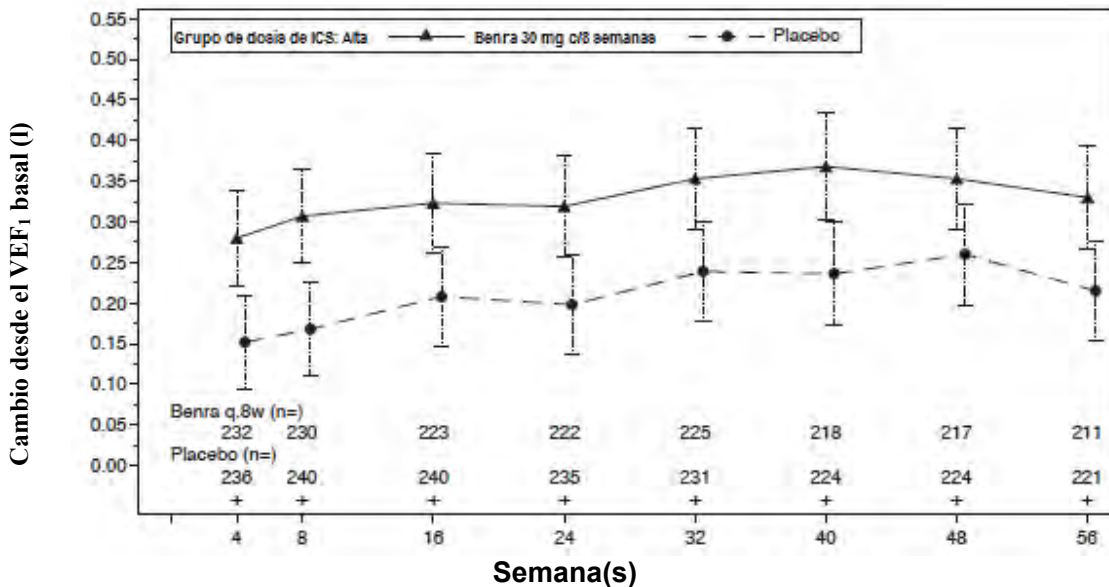
**Figura 2. Cambio en el VEF<sub>1</sub> pre broncodilatador promedio desde la evaluación basal (I), Estudios 1 y 2**

Estudio 1



+valor p nominal de **Fasenra** versus placebo <0,05

Estudio 2



+ valor p nominal de **Fasenra** 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** en comparación con placebo.

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

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/ $\mu$ l que estaban recibiendo ICS y LABA en altas dosis. Los resultados en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/ $\mu$ l que estaban tomando ICS en altas dosis se presentan en la **Tabla 5**.

<b>Tabla 3 Valores promedio de variables secundarias seleccionadas de eficacia, Estudios 1 y 2</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
	<b>Fasenra n<sup>a</sup>=267</b>	<b>Placebo n<sup>a</sup>=267</b>	<b>Fasenra n<sup>a</sup>=239</b>	<b>Placebo n<sup>a</sup>=248</b>
<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>b</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>e</sup>	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
<b>ACQ-6<sup>c</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> 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>c</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  $\leq 0,75$  (bien controlados),  $0,75 < 1,5$  (parcialmente controlados) y  $\geq 1,5$  (no controlados).

<sup>d</sup> Comparación de **Fasenra** con placebo en Estudios 1 ( $p=0,001$ ) y 2 ( $p=0,010$ )

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

Durante los Estudios 1 y 2, los pacientes tuvieron un promedio de 68 y 88 días sin síntomas con **Fasenra** 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** 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** fue 63% vs 59% placebo (cociente de



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

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** 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** 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** presentaron numéricamente una mayor respuesta a exacerbaciones que aquellos con menos exacerbaciones previas.

<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 (N=267)</b>	<b>Placebo (N=267)</b>	<b>Fasenra (N=239)</b>	<b>Placebo (N=248)</b>
<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**, 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.

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

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** 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**, 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**, 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/ $\mu$ l que estaban recibiendo dosis elevadas de ICS.

<b>Tabla 5. Eficacia en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/<math>\mu</math>l, Estudios 1 y 2</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
	<b>Fasenra n<sup>a</sup>=131</b>	<b>Placebo n<sup>a</sup>=140</b>	<b>Fasenra n<sup>a</sup>=125</b>	<b>Placebo 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.

*Estudio de disminución de la dosis de OCS*

El estudio 3 evaluó el efecto de **Fasenra** sobre la disminución del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. 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 corticosteroides orales, 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

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

(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)	
Disminución de la dosis diaria de OCS a 0 mg/día*	22 (52%)	8 (19%)
Razón de probabilidades (Odds Ratio) (IC del 95%)	4,19 (1,58, 11,12)	
Disminución de la dosis diaria de OCS a ≤ 5 mg/día	43 (59%)	25 (33%)
Razón de probabilidades (Odds Ratio) (IC del 95%)	2,74 (1,41, 5,31)	
Tasa de exacerbaciones	0,54	1,83
Razón de tasas (IC 95%)	0,30 (0,17, 0,53)	
Tasa de exacerbaciones con necesidad de hospitalización/visita al servicio de urgencias	0,02	0,32
Razón de tasas (IC 95%)	0,07 (0,01, 0,63)	

\* Solo los pacientes con una dosis basal optimizada de OCS de 12,5 mg o inferior fueron aptos para conseguir una reducción del 100% de la dosis de OCS durante el estudio.

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

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.

*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). El estudio 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 disminución de la tasa anual de exacerbaciones observada en los Estudios 1 y 2, se mantuvo durante el segundo año de tratamiento (**Tabla 7**). 74% de los pacientes se mantuvieron sin exacerbaciones

<b>Tabla 7. Exacerbaciones durante el período de tratamiento de 2 años (población ITT)<sup>a</sup></b>				
	<b>Placebo<sup>b</sup> (N=338)</b>	<b>Fasenra (N=318)</b>		
	<b>Estudios 1 y 2</b>	<b>Estudios 1 y 2</b>	<b>Estudio 4</b>	<b>Estudios 1, 2 y 4</b>
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/ $\mu$ l 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**).

<b>Tabla 8. Cambio desde la evaluación basal en la función pulmonar, el ACQ-6 y el AQLQ(S)+12 (Población ITT)<sup>a</sup></b>			
	<b>Estudios 1 y 2 Basal<sup>b</sup></b>	<b>Estudios 1 y 2 FDT<sup>c</sup></b>	<b>Estudio 4 FDT<sup>d</sup></b>
<b>VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador (l)</b>			
N	318	385	290
Media basal (DE)	1,741 (0,621)	--	--
Cambio desde la evaluación	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)

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

basal (DE) <sup>e</sup>			
<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.

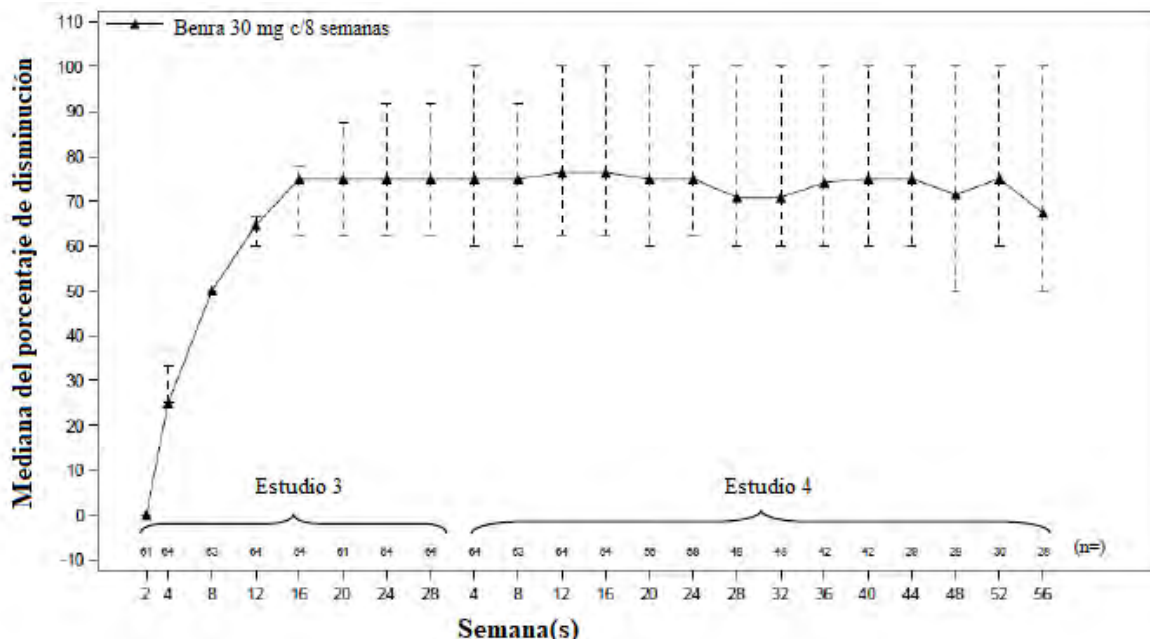
- Recuentos de eosinófilos sanguíneos basales  $\geq 300$  células/ $\mu\text{l}$  y con dosis elevadas de ICS: **Fasenra** administrado en el régimen posológico recomendado.
- El análisis integrado de los valores basales de los Estudios 1 y 2 incluye adultos y adolescentes.
- Análisis integrado al final del tratamiento (FDT) del Estudio 1 (Semana 48) y el Estudio 2 (Semana 56).
- El FDT para el Estudio 4 fue la Semana 48 (el último punto de tiempo para los datos de adultos y adolescentes).
- 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/ $\mu\text{l}$  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 3 (**Figura 3**)

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

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



- 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.

#### *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 ( $VEF_1$  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.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

Luego de la administración subcutánea en un rango de dosis de 2 a 200 mg en pacientes con asma, la farmacocinética de benralizumab fue proporcional a la dosis.

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

---

*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 3,1 L y 2,5 L, respectivamente, para un individuo de 70 kg.

*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. Después de la administración subcutánea, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 15 días.

*Poblaciones especiales:**Pacientes ancianos (≥65 años de edad)*

Basados en el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó la depuración de benralizumab. Sin embargo, no hay datos en pacientes mayores de 75 años.

*Género, Raza*

Un análisis farmacocinético de la población, evidenció que el género o la raza no tuvieron un efecto significativo sobre la depuración 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.

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

---

*Uso en pediatría*

Basados en el análisis farmacocinético de la población, la farmacocinética de benralizumab en adolescentes de 12 a 17 años ha sido similar a la observada en adultos. Benralizumab no se estudió en niños (5-11 años) (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, embriofetales o posnatales relacionados con benralizumab. En monos cynomolgus, la fertilidad de machos y hembras no fue afectada.

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

La dosis recomendada es 30 mg de **Fasenra** por inyección subcutánea cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y a partir de entonces, cada 8 semanas.

*Población pediátrica*

Los datos disponibles sobre **Fasenra** en adolescentes de 12 a 17 años se describen en *Propiedades farmacocinéticas*, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Fasenra** en niños de 5 a 11 años.

*Pacientes ancianos*

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



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

---

*Disfunción renal y hepática*

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

**Método de administración**

**Fasenra** 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** 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**. En caso de que el paciente no pueda autoadministrarse **Fasenra**, podrá realizarlo la persona que este al cuidado del paciente. En este caso, el cuidador también puede aplicar **Fasenra** en la parte superior del brazo.

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

**Instrucciones de uso, manipulación y eliminación para Fasentra Solución inyectable en jeringa prellenada:**

No agitar. No utilizar si se ha congelado, se ha caído o se encuentra dañado.

Instrucciones para la administración

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

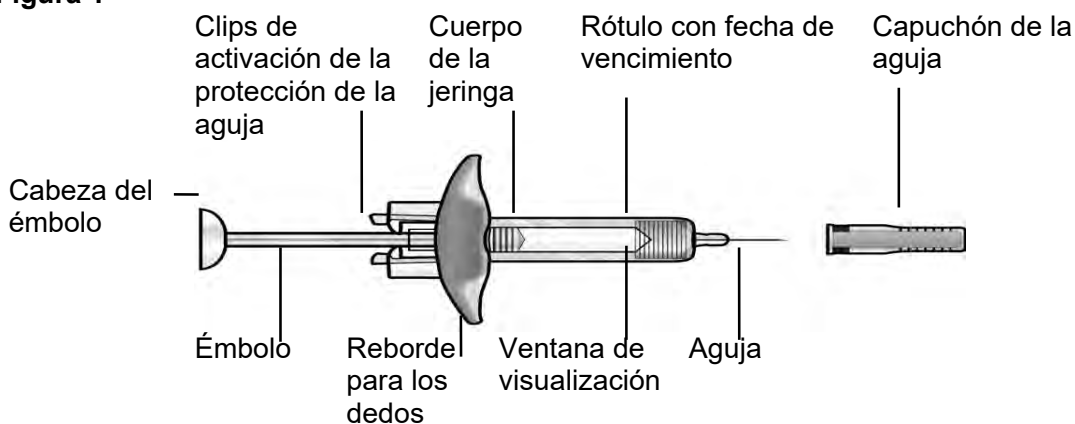
Antes de la administración, permita que la jeringa alcance temperatura ambiente hasta 25°C. Esto en general requiere unos 30 minutos. **No** caliente la jeringa de ninguna manera. Por ejemplo, no la caliente en un microondas o con agua caliente ni la coloque cerca de fuentes de calor.

Administrar dentro de los 14 días que fue extraída de la heladera o descartar en un contenedor para objetos punzantes.

Instrucciones para el uso de la Jeringa Prellenada con Protector de Seguridad para la aguja

Ver la **Figura 1** a continuación para identificar los componentes de la jeringa prellenada que se mencionan en los pasos para la administración.

**Figura 1**



**No retire** el capuchón de la aguja hasta que esté listo para realizar la aplicación (paso 4).

**No toque los clips de activación de la protección de la aguja** para prevenir su activación prematura.

**Paso 1 -Tome el cuerpo de la jeringa**, no el émbolo, para retirar la jeringa prellenada de la bandeja. Controle la fecha de vencimiento en la jeringa. Inspeccione visualmente **Fasenra** para detectar partículas o alteraciones de la coloración antes de la administración. **Fasenra** es límpido, incoloro o ligeramente amarillento y puede contener partículas translúcidas o blanquecinas. No utilice **Fasenra** si el líquido es opalescente, si observa alteración de la coloración o si contiene partículas grandes o sustancias extrañas. La jeringa puede contener una pequeña burbuja de aire; esto es normal. **No** expulse la burbuja de aire antes de la administración.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL****Paso 2 – Elegir el sitio de inyección**

El lugar recomendado para la inyección es la parte anterior del muslo o la parte baja del abdomen.

**No** lo inyecte:

- 5 cm alrededor del ombligo
- donde la piel esté quemada, descamada, reblanecida o endurecida
- en cicatrices o piel lastimada
- a través de la ropa



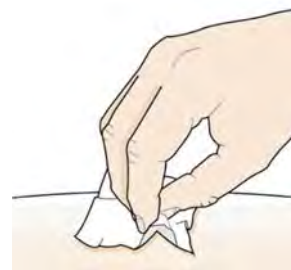
Un cuidador puede inyectárselo en la parte superior del brazo, muslo o abdomen. No intente inyectárselo usted mismo en el brazo. Para cada inyección elija un lugar diferente, separado al menos 3 cm del lugar donde se realizó la inyección anterior.

**Paso 3 – Limpie el sitio de inyección**

Lávese bien las manos con agua y jabón. Limpie el sitio de inyección con una toallita con alcohol o algodón con alcohol con un movimiento circular. Deje que se seque al aire.

**No** toque el área limpia antes de la inyección.

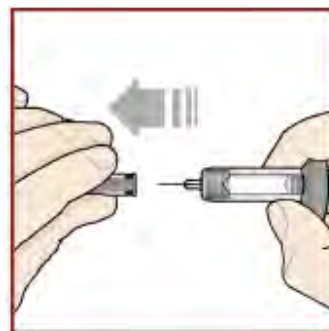
**No** abanique ni sople el área limpia.

**Paso 4 – Retire el capuchón de la aguja**

Sosteniendo el cuerpo de la jeringa con una mano, retire el capuchón de la aguja tirando hacia afuera con cuidado. **No** sostenga el émbolo o la cabeza del émbolo mientras retira el capuchón de la aguja dado que el émbolo podría moverse. Si la jeringa prellenada se daña o contamina (por ejemplo, si se cae sin el capuchón de la aguja), descártela y utilice una jeringa prellenada nueva. **No** toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.

Puede que vea una gota de líquido al final de la aguja. Esto es normal.

Continúe con el próximo paso sin pausa.



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

**Paso 5 – Inyecte Fasenra**

Siga las instrucciones de su médico sobre el procedimiento de inyección.

Sujete la jeringa prellenada con una mano como se muestra en la imagen.

Pellizque y sujete suavemente la piel en el sitio de inyección recomendado (es decir, brazo, muslo o abdomen).

No presione el émbolo hasta que la aguja este completamente insertada en la piel.

**No** tire hacia atrás del émbolo en ningún momento.



Inyecte **Fasenra** siguiendo los pasos que se describen a continuación



Realice un movimiento rápido, como un dardo, para insertar la aguja en la piel pellizcada. Inserte la aguja con un ángulo de 45 grados.



Utilice su pulgar para empujar la cabeza del émbolo. Continúe empujando hasta completar todo el trayecto del émbolo. Esto es para asegurarse de inyectar todo el medicamento.



Continúe con el pulgar presionando hacia abajo la cabeza del émbolo mientras retira la aguja de la piel. Lentamente suba el émbolo hasta que el protector de la aguja cubra la aguja.

**Paso 6 – Compruebe el sitio de inyección**

Puede que haya una pequeña cantidad de sangre o líquido donde se ha inyectado. Esto es normal.

Presione suavemente sobre la piel con algodón o una gasa hasta que pare el sangrado.

**No** frote el sitio de inyección.

Si fuera necesario, cubra el sitio de inyección con un pequeño apósito.

**Paso 7 - Descarte la jeringa utilizada**

- Cada jeringa prellenada contiene una única dosis de **Fasenra** y no puede ser reutilizada.
- Deposite su jeringa prellenada en un contenedor para elementos punzantes inmediatamente después de su uso.

**No** descarte la jeringa prellenada con sus residuos domésticos.



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

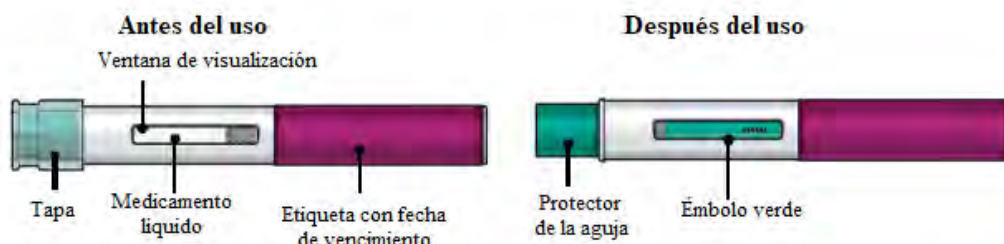
**No** vuelva a tapar la jeringa prellenada. Descarte el capuchón de la aguja y cualquier otro material usado con sus residuos domésticos.

**Instrucciones de uso, manipulación y eliminación para Fasenra Solución inyectable en lapicera prellenada:**

No agitar. No utilizar si se ha congelado, se ha caído o se encuentra dañado.

Instrucciones para la administración:

**No retire** la tapa de la lapicera hasta que esté listo para realizar la aplicación (paso 5).



**Paso 1 – Preparase para utilizar la lapicera de Fasenra**

**Compruebe la fecha de vencimiento.** No lo utilice si se encuentra vencido.

Antes de la administración, permita que **Fasenra** alcance la temperatura ambiente hasta 25°C. Esto en general requiere unos 30 minutos. **No** caliente la lapicera de **Fasenra** de ninguna manera. Por ejemplo, no la caliente en un microondas o con agua caliente ni la coloque cerca de fuentes de calor.

Administrar **Fasenra** dentro de los 14 días que fue extraído de la heladera o descartar en un contenedor para objetos punzantes.

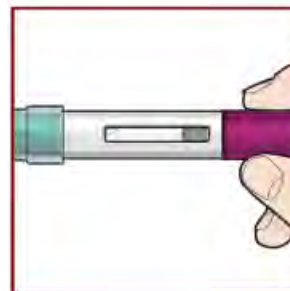
**Paso 2 – Controle el líquido**

**Observe el líquido a través de la ventana de visualización.**

El líquido debe ser límpido e incoloro a amarillento. Puede contener pequeñas partículas blanquecinas.

**No inyecte Fasenra** si el líquido es opalescente, presenta una alteración de la coloración o contiene partículas grandes.

Es posible que observe una pequeña burbuja de aire en el líquido. Esto es normal. No es necesario que haga nada con ella.



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

**Paso 3 – Elegir el lugar de la inyección**

El lugar recomendado para la inyección es la parte anterior del muslo o la parte baja del abdomen.

**No** lo inyecte:

- 5 cm alrededor de su ombligo
- donde la piel está quemada, descamada, reblanecida o endurecida
- en cicatrices o piel lastimada
- a través de la ropa



Un cuidador puede aplicarle la inyección en la parte superior del brazo, muslo o abdomen. No trate de inyectárselo usted mismo en el brazo.

Para cada inyección elija un lugar diferente, separados al menos 3 cm del lugar donde se realizó la inyección anterior.

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

Lávese bien las manos con agua y jabón. Limpie el sitio de inyección con una toallita con alcohol o algodón con alcohol con un movimiento circular. Deje que se seque al aire.



**No** toque el área limpia antes de la inyección.

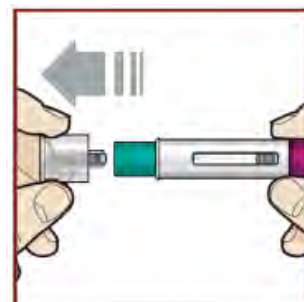
**No** abanique ni sople el área limpia.

**Paso 5 – Retire la tapa**

Sosteniendo el cuerpo de la lapicera con una mano, retire la tapa tirando hacia afuera con la otra mano. Aparte la tapa para desecharla luego. Ahora está expuesto el protector de la aguja. **No** intente tocar la aguja ni empujar el protector de la aguja con su dedo.

No intente colocar nuevamente la tapa en la lapicera de **Fasenra**, podría hacer que la inyección se dispare prematuramente o se dañe la aguja.

Complete los pasos siguientes de inmediato luego de retirar la tapa.

**Paso 6 – Inyecte Fasenra**

Siga las instrucciones de su médico sobre el procedimiento de inyección.

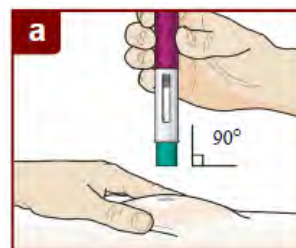
Puede pellizcar suavemente la piel en el sitio de inyección o administrar la inyección sin pellizcar la piel.

Inyecte **Fasenra** siguiendo los pasos que se describen a continuación en las figuras a, b, c y d.

**No** cambie de posición la lapicera de **Fasenra** una vez iniciada la inyección.






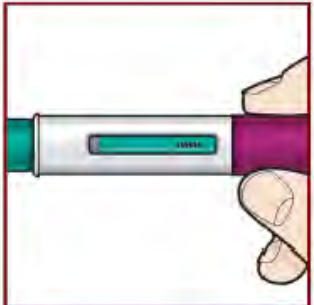
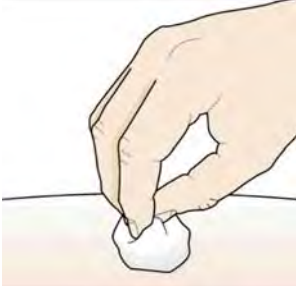
**Coloque Fasenra en el sitio de inyección.**

Coloque el protector de la aguja de la lapicera de **Fasenra** plano sobre su piel (en un ángulo de 90°). Asegúrese de poder ver la ventana de visualización.





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

 <p><b>b</b></p> <p><b>Presione hacia abajo firmemente.</b> Escuchará un 'clic'. Esto le indica que ha comenzado la inyección. El émbolo verde se moverá hacia abajo en la ventana de visualización durante la inyección.</p>	 <p><b>c</b></p> <p><b>Sostenga hacia abajo firmemente durante 15 segundos.</b> Escuchará un segundo 'clic'. Este le indicará que la inyección ha finalizado. El émbolo verde ocupará toda la ventana de visualización.</p>	 <p><b>d</b></p> <p><b>Levante la lapicera de Fasnra en línea recta.</b> El protector de la aguja se deslizará hacia abajo y se trabará en su lugar sobre la aguja.</p>
<p><b>Paso 7 – Controle la ventana de visualización</b> Controle la ventana de visualización para verificar que se ha inyectado todo el líquido.</p> <p>Si el émbolo verde no ocupa toda la ventana de visualización, tal vez no ha recibido la dosis completa. Consulte con médico si sucede esto o si tiene alguna otra preocupación.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Antes de la inyección</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Después de la inyección</p>  </div> </div>		
<p><b>Paso 8 – Controle el sitio de inyección</b></p> <p>Es posible que observe una pequeña cantidad de sangre o líquido donde se ha inyectado. Esto es normal. Presione suavemente sobre la piel con algodón o una gasa hasta que pare el sangrado.</p> <p><b>No</b> frote el sitio de inyección.</p> <p>Si fuera necesario, cubra el sitio de inyección con un pequeño apósito.</p>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FASENRA SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/1 mL****Paso 9 - Descarte la lapicera de Fasenra utilizada de manera segura**

- Cada lapicera de **Fasenra** contiene una única dosis y **no puede ser reutilizada**.
- Deposite su lapicera de **Fasenra** en un contenedor para elementos punzantes inmediatamente después de su uso.



**No descarte la lapicera de Fasenra con sus residuos domésticos. Descarte la tapa y cualquier otro material usado junto con sus residuos domésticos.**

**CONTRAINDICACIONES:**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**Fasenra** 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**. 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**. Estas reacciones pueden ocurrir en las primeras horas posteriores a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío (es decir, días).

Los antecedentes de anafilaxia no relacionada con benralizumab podrían ser un factor de riesgo para la anafilaxia tras la administración de **Fasenra**. Según la práctica clínica, los pacientes deben ser monitorizados durante un tiempo adecuado tras la administración de **Fasenra**.

En caso de una reacción por hipersensibilidad debe discontinuarse definitivamente la administración de **Fasenra** 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** 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**. Si los pacientes se infectan durante el tratamiento con **Fasenra** y no responden al tratamiento antihelmíntico se debe discontinuar el tratamiento con **Fasenra** hasta la resolución de la infección.



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

---

**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, embrionofetales 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*).

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.

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

---

**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 y faringitis.

**Reacciones adversas al fármaco**

En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 7 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

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 7 Lista de reacciones adversas**

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	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

\* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

\*\* Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papular' y 'Erupción'. Véanse ejemplos de las manifestaciones asociadas reportadas y tiempo de aparición en la sección *Advertencias y precauciones*.

**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.

**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”)

*Seguridad a largo plazo*

En un estudio doble ciego, aleatorizado de 56 semanas, de grupos paralelos, 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).

**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.

*(Solo para Argentina)*

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777.*

*(Solo para Chile)*

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: [farmacovigilanciachile@astrazeneca.com](mailto:farmacovigilanciachile@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 jeringa prellenada/lapicera prellenada en el envase original para protegerlo de la luz. **Fasenra** puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de 14 días. Después de retirar **Fasenra** de la heladera, se debe utilizar dentro de los 14 días o descartarlo. No congelar. No exponer al calor.

**NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Jeringa prellenada:

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

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 1 jeringa prellenada con dosis única.

Envases conteniendo 1 lapicera prellenada con dosis única.

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

Elaboración y acondicionamiento primario en: Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana, IN 47403, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Amylin Ohio LLC, 8814 Trade Port Drive, 45071, West Chester, Ohio, Estados Unidos.

En Argentina:

En Chile:

Importador y titular de registro: AstraZeneca S.A. Isidora Goyenechea 3477, 2° piso, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Las Condes.

Reg ISP N° B-XXXX/22

**Fasenra** es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.