

FASENRA™
benralizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FASENRA™
benralizumabe

APRESENTAÇÃO

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

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 30 mg/mL de benralizumabe.

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

^a População por intenção de tratar (ITT)

Exacerbações

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

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

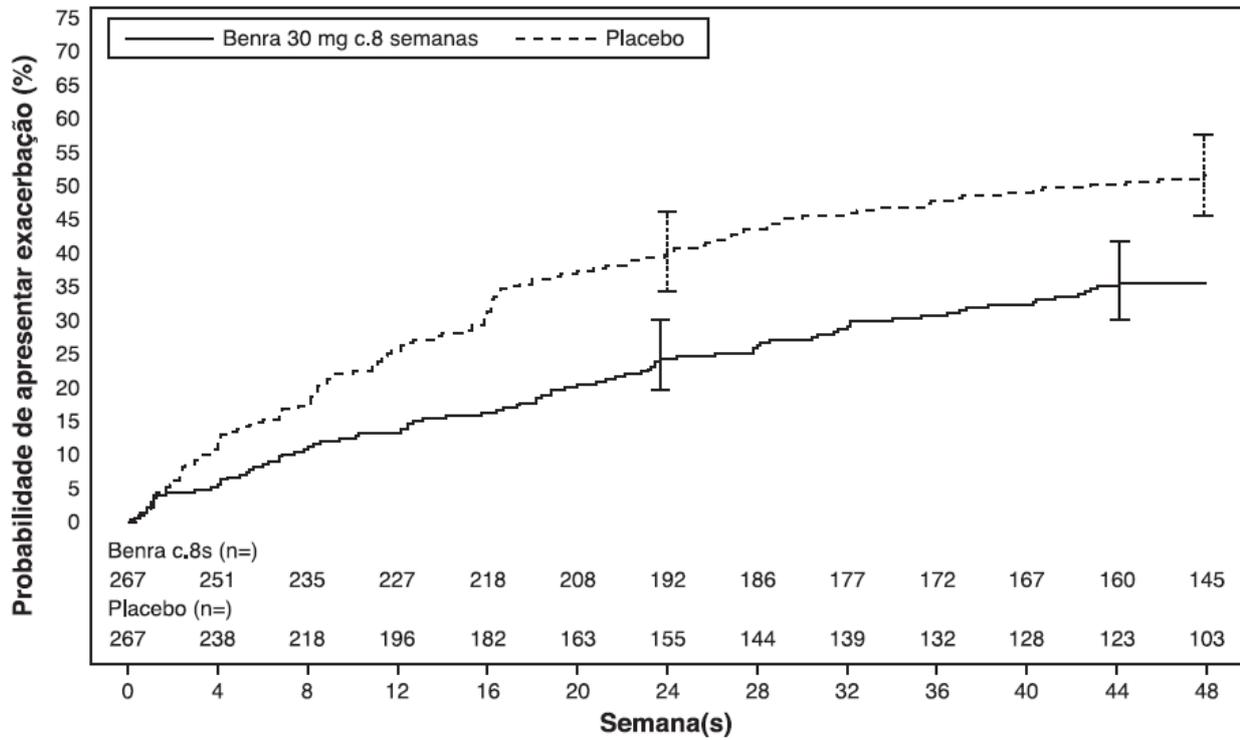
^a Contagem basal de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mcL e em uso de doses altas de ICS

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

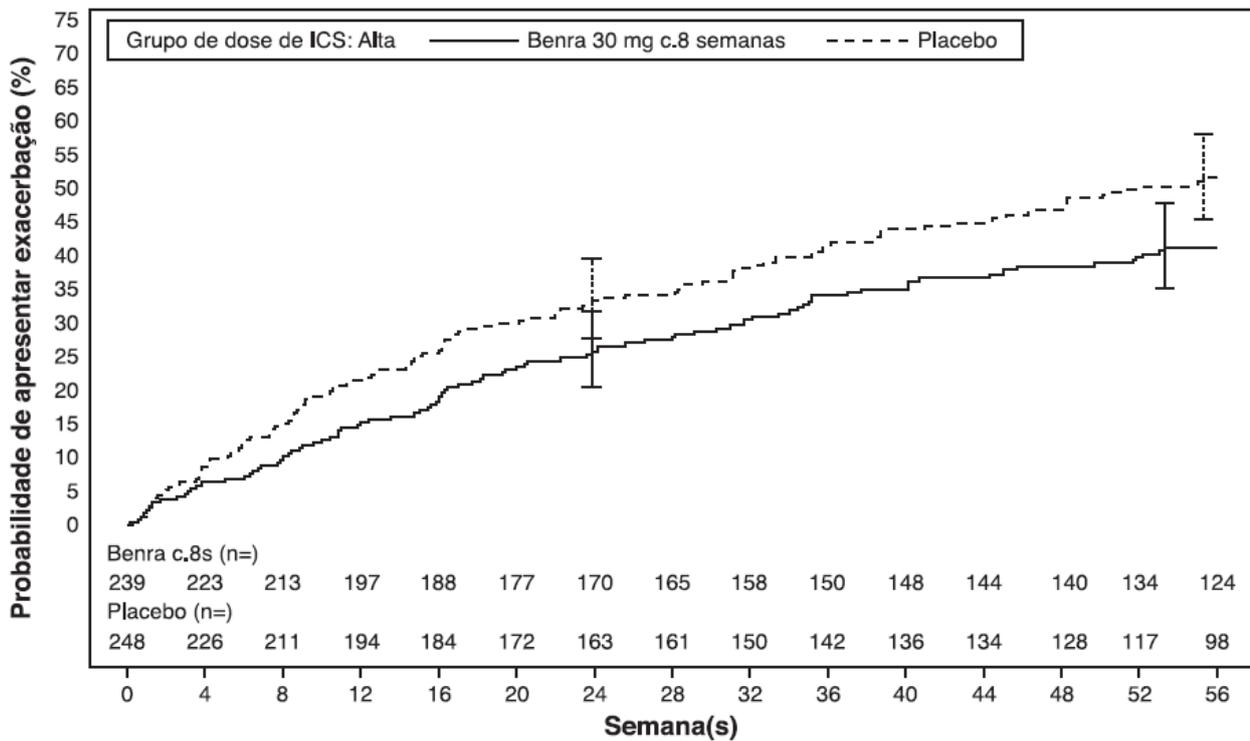
O tempo transcorrido até a primeira exacerbação foi maior para os pacientes que receberam **FASENRA** comparado com placebo nos Estudos 1 e 2 (Figura 1).

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

Estudo 1



Estudo 2

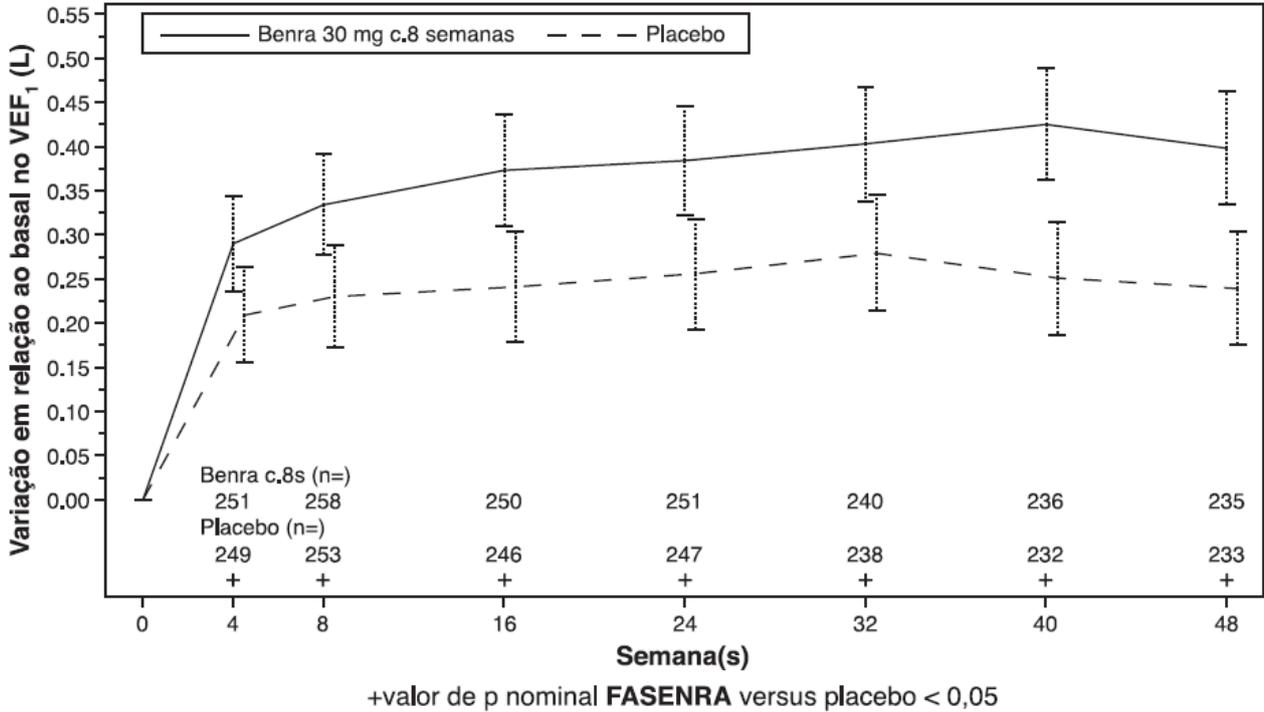


Função Pulmonar

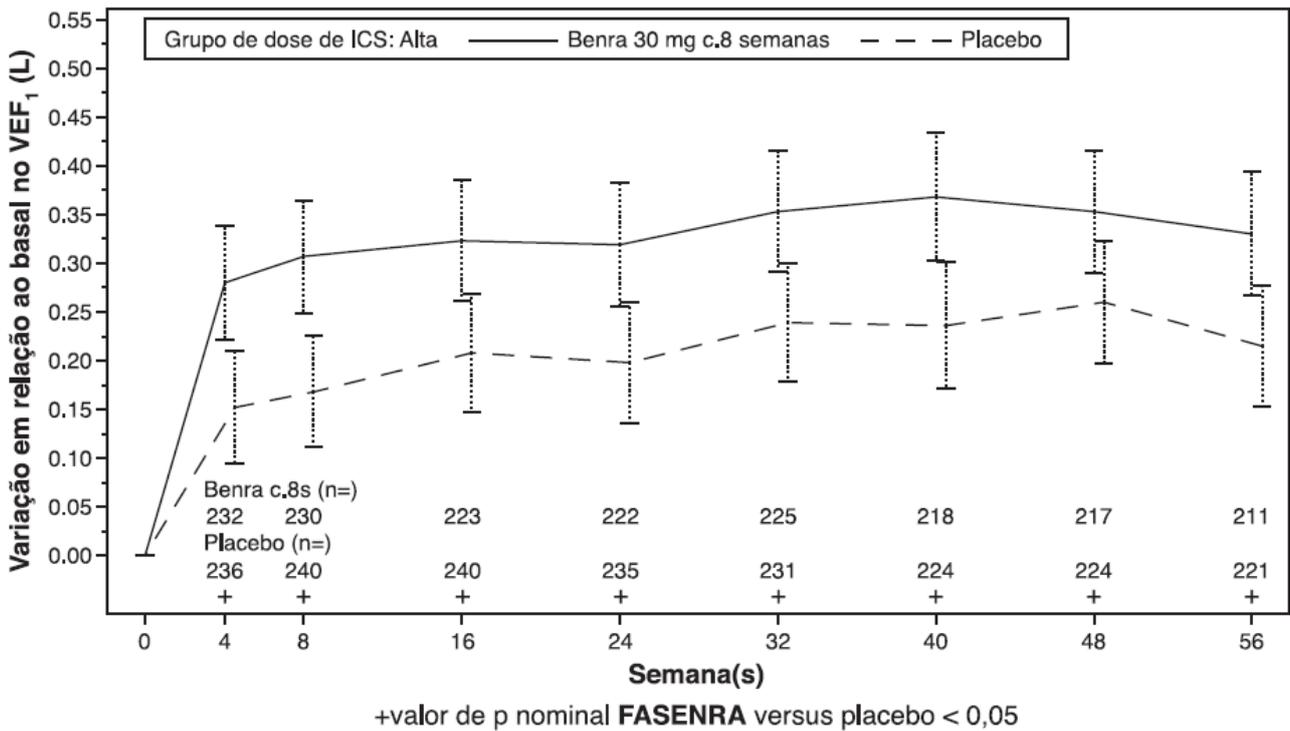
A Figura 2 apresenta a variação média do VEF₁ em relação ao basal avaliado em ambos os estudos. Comparado com o placebo, **FASENRA** proporcionou melhora consistente na variação média, em relação ao basal, do VEF₁ ao longo do tempo.

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

Estudo 1



Estudo 2



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Análises de subgrupo

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

História prévia de exacerbação

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

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

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

Os pacientes com uma história prévia de 3 ou mais exacerbações tiveram diferenças, em relação ao basal, na média da pontuação de sintomas de asma de -0,32 (IC 95%: -0,62, -0,01) e -0,41 (IC 95%: -0,73, -0,09) ao final do tratamento com o **FASENRA**, nos Estudos 1 e 2, respectivamente. Aqueles com uma história prévia de 2 exacerbações tiveram diferenças, em relação ao basal, na média do escore de sintomas da asma de -0,22 (IC 95%: -0,49, 0,04) e -0,12 (IC 95%: -0,37, 0,13) ao final do tratamento com o **FASENRA**, nos Estudos 1 e 2, respectivamente.

Contagem de eosinófilos no sangue

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

Tabela 5. Eficácia nos pacientes com contagem basal de eosinófilos no sangue inferior a 300 células /mCL, Estudos 1 e 2

	Estudo 1		Estudo 2	
	FASENRA n ^a =131	Placebo n ^a =140	FASENRA n ^a =125	Placebo n ^a =122
Exacerbações clinicamente significantes				
Taxa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razão da Taxa (IC)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
VEF₁ Pré-broncodilatador (L)				
Variação Média	0,248	0,145	0,140	0,156
Diferença (IC)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	
Pontuação total de sintomas da asma				
Variação Média	-1,06	-0,77	-0,95	-0,95
Diferença (IC)	-0,29 (-0,57, -0,01)		0,01 (-0,28, 0,29)	

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

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

Estudo de redução da dose de OCS

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

versus 1,83, razão da taxa 0,30, IC 95%: 0,17, 0,53) e 93% (taxas 0,02 versus 0,32, razão da taxa 0,07, IC 95%: 0,01, 0,63), respectivamente.

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

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

População pediátrica

Cento e oito (108) adolescentes com asma, com idade de 12 a 17 anos foram incluídos nos estudos de fase III (Estudo 1: n=53, Estudo 2: n=55). Destes, 46 receberam placebo, 40 receberam **FASENRA** a cada 4 semanas por 3 doses, e depois de então, a cada 8 semanas, e 22 receberam **FASENRA** a cada 4 semanas. Os pacientes deviam ter uma história de duas exacerbações da asma ou mais que precisaram de tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico nos últimos 12 meses e função pulmonar basal reduzida (VEF₁ pré-broncodilatador <90%), apesar do tratamento regular com dose média ou alta de ICS e LABA com ou sem OCS ou outra terapia para controle. Nesses estudos, a taxa de exacerbação da asma nos pacientes adolescentes tratados com **FASENRA** administrado no regime de dose recomendado foi de 0,70 (n=40, IC 95% 0,42, 1,18) comparado com 0,41 para o placebo (n=46, IC 95% 0,23, 0,73) [razão da taxa 1,70, IC 95%: 0,78, 3,69]. O perfil de eventos adversos em adolescentes foi, de modo geral, semelhante ao da população geral nos estudos de fase III (vide item Reações Adversas).

Referências bibliográficas

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Benralizumabe se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade (16 pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores Fc γ RIII das células imunológicas efetoras como as células *natural killer* (NK) levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC).

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

Farmacodinâmica

A resposta farmacodinâmica (depleção de eosinófilos no sangue) após administração subcutânea (SC) repetida foi avaliada em pacientes com asma em um estudo de fase II de 12 semanas. Os pacientes receberam 1 das 3 doses de benralizumabe [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) ou 200 mg (n=6) SC] ou placebo (n=6) a cada 4 semanas, em um total de 3 doses. A mediana dos níveis basais de eosinófilos no sangue foram de 400, 200, 120 e 200

células/mcL nos grupos 25, 100 e 200 mg de benralizumabe e placebo, respectivamente. A depleção de eosinófilos foi observada após a administração SC de benralizumabe em todos os níveis de dose e nenhuma depleção foi observada no grupo placebo. Vinte e quatro horas após a administração, todos os grupos de dose de benralizumabe demonstraram depleção completa ou quase completa dos níveis medianos de eosinófilos no sangue (0, 0, e 5 células/mcL, respectivamente). Não ocorreram variações na mediana dos eosinófilos no sangue no grupo placebo. O efeito sobre a depleção de eosinófilos no sangue foi mantido durante todo o período de administração.

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

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

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

Imunogenicidade

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Populações especiais

Pacientes idosos (≥65 anos de idade)

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

Gênero, Raça

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

Disfunção renal

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

Disfunção hepática

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

Pediátrico

Com base na análise da farmacocinética populacional, a farmacocinética de benralizumabe em adolescentes com idade entre 12 e 17 anos foi compatível com a de adultos. Benralizumabe não foi estudado em crianças (5 a 11 anos de idade) (vide item Posologia e Modo de Usar).

Interações medicamentosas

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Carcinogênese e mutagênese

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

Toxicologia reprodutiva

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sintomas agudos de asma ou deterioração da doença

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

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

Redução da dosagem de corticosteroides

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

A redução nas doses de corticosteroide pode estar associada ao desaparecimento de sintomas sistêmicos e/ou desmascaramento de condições previamente suprimidas pela terapia de corticosteroides sistêmicos.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, angioedema, urticária, urticária papular, erupção cutânea) ocorreram após a administração de **FASENRA**. Essas reações ocorrem, no geral, dentro de algumas horas da administração, mas em alguns casos tiveram aparecimento tardio (ou seja, após dias).

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

Infecção parasitária (helmíntica)

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez

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

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

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em macacos-cinomolgo, não foram observados efeitos de benralizumabe no desenvolvimento materno, embriofetal ou pós-natal, em doses IV (bolus) de 10 ou 30 mg/kg, iniciando no dia de gestação (DG) 20 até o DG 22, no DG 35, e depois, uma vez a cada 14 dias ao longo da gestação e 1 mês após o parto (vide item Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos).

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

Categoria de risco na gravidez: B

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

Lactação

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

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

Fertilidade

Nenhum estudo de fertilidade foi realizado em humanos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FASENRA deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Manter a seringa preenchida dentro da embalagem original para protegê-la da luz.

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

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

Administre **FASENRA** na parte superior do braço, coxas ou abdômen. Não administre em áreas onde a pele é sensível, está ferida, eritematosa ou endurecida (vide item Posologia e Modo de Usar – Instruções para administração).

Posologia

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

População pediátrica

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

A segurança e a eficácia de **FASENRA** em crianças com idade entre 5 e 11 anos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

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

Disfunção renal ou hepática

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

Instruções de uso

Não agite. Não use se congelado.

Incompatibilidades

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

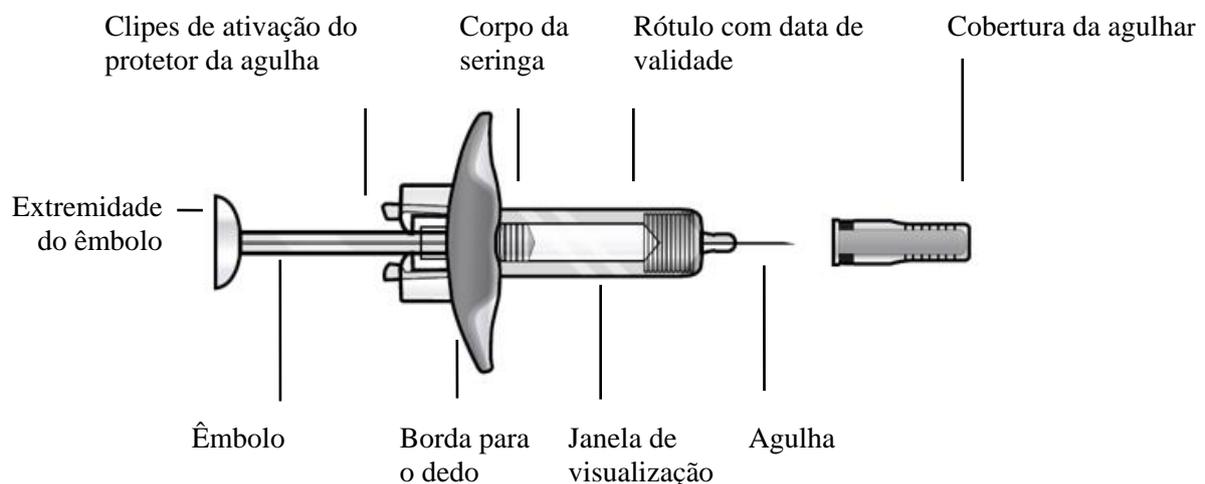
Instruções para administração

FASENRA deve ser injetado quando a solução estiver na temperatura ambiente. Retire do refrigerador e deixe por aproximadamente 30 minutos, dentro do cartucho, até que atinja a temperatura ambiente. Não use nenhuma outra forma para aquecer o medicamento. Administre dentro de 24 horas ou descarte em um recipiente para objetos perfurocortantes.

Instruções para a seringa preenchida com protetor de segurança da agulha

Consulte a **Figura 1** abaixo para identificar os componentes da seringa preenchida, para uso nas etapas de administração.

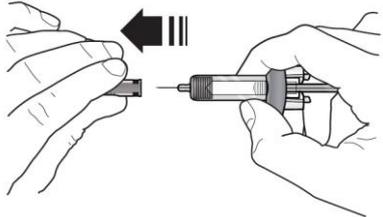
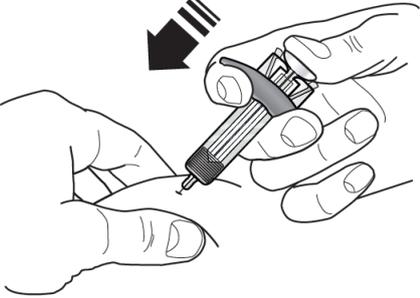
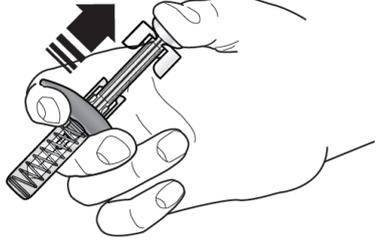
Figura 1



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

1 **Segure o corpo da seringa**, não o êmbolo, para remover a seringa preenchida da bandeja. Verifique o prazo de validade na seringa. Antes da administração, inspecione **FASENRA** visualmente quanto a material particulado e descoloração.

FASENRA é claro, incolor a ligeiramente amarelo, e pode conter partículas translúcidas ou brancas a esbranquiçadas. Não use **FASENRA** se o líquido estiver turvo, descolorido, ou se contiver partículas grandes ou material particulado estranho. A seringa pode conter uma pequena quantidade de bolhas; isto é normal. **Não** retire a bolha de ar antes da administração.

<p>2</p> 	<p>Não remova a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar. Segure o corpo da seringa e remova a tampa da agulha puxando para fora. Não segure o êmbolo ou a extremidade do êmbolo ao remover a tampa da agulha, pois o êmbolo poderá se movimentar. Se a seringa preenchida for danificada ou contaminada (por exemplo, cair destampada), descarte-a e utilize uma seringa preenchida nova.</p>
<p>3</p> 	<p>Pince gentilmente a pele e insira a agulha no local recomendado para a injeção (ou seja, na parte superior do braço, coxas ou abdômen).</p>
<p>4</p> 	<p>Injete toda a medicação empurrando o êmbolo até que a extremidade do embolo esteja completamente entre os cliques de ativação do protetor da agulha. Isto é necessário para ativar o protetor da agulha.</p>
<p>5</p> 	<p>Depois da injeção, mantenha a pressão na extremidade do êmbolo e retire a agulha da pele. Libere a pressão sobre a extremidade do êmbolo para permitir que o protetor da agulha cubra a agulha. Não tampe novamente a seringa preenchida.</p>
<p>6 Descarte a seringa utilizada em um recipiente para objetos perfurocortantes.</p>	

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo Geral das Reações Adversas ao Medicamento

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

Reações Adversas ao Medicamento durante os Estudos Clínicos

Um total de 1.663 pacientes com asma grave não controlada recebeu benralizumabe durante os dois estudos clínicos placebo-controlados de fase III com 48 a 56 semanas de duração. A Tabela 7 apresenta as reações adversas dos dois estudos placebo-controlados em pacientes que receberam benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e, a partir de então, a cada 8 semanas.

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

Tabela 7 Lista tabulada das reações adversas

Grupo sistêmico (SOC)	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
Infecções e infestações	Faringite*	Comum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Reações no local de injeção	Comum
Doenças do sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade**	Comum

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

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

Descrição de reação adversa específica

Reações no local de injeção

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

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0267

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825



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

Embalado por: Amylin Ohio LLC – West Chester – Estados Unidos da América

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

OU

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

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

FSN003

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 07/12/2018.

