

**Ficha Técnica: Información para el profesional de la salud**  
**FASENRA® 30 mg/ 1mL**  
**Benralizumab**  
**Solución Inyectable**

**1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fasenra®

**2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa prellenada de FASENRA contiene 30 mg de benralizumab en 1 mL (30 mg/mL).

Cada autoinyector prellenado contiene 30 mg benralizumab en 1 mL (30 mg/mL).

Consulte en la Sección [6.1 Lista de excipientes](#) la lista completa de excipientes.

**3 FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable

**4 DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

FASENRA está indicado como terapia adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica severa (recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ L o  $\geq 150$  células/ $\mu$ L si están recibiendo tratamiento oral con corticosteroide ) (ver Sección [5.1 Propiedades farmacodinámicas](#) [*Ensayos Clínicos*]).

**4.2 Dosis y método de administración**

FASENRA debe ser prescrito por un profesional del cuidado de la salud en consulta con un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma severa. Antes de iniciar tratamiento con FASENRA, se debe optimizar el tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados (ICS) y  $\beta$ -agonistas de acción prolongada (LABA).

**Adultos**

La dosis recomendada es de 30 mg de FASENRA a través de inyección subcutánea cada 4 semanas, por las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas en lo sucesivo.

Si se omite una inyección en una fecha planeada, se debe reanudar la dosificación lo más pronto posible en el régimen indicado; no se debe administrar una dosis doble.

FASENRA está proyectado para tratamiento a largo plazo. Se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento al menos anualmente según la severidad de la enfermedad y el nivel de exacerbación.

**Poblaciones especiales de pacientes**

***Insuficiencia renal***

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver Sección [5.2 Propiedades Farmacocinéticas](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/Insuficiencia renal*]).

### ***Insuficiencia hepática***

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver Sección [5.2 Propiedades Farmacocinéticas](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/Daño hepático*]).

### ***Uso en los adultos mayores***

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores (ver Sección [5.2 Propiedades Farmacocinéticas](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/Adultos mayores (≥65 años de edad)*]).

### ***Uso pediátrico***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FASENRA en niños menores de 12 años de edad.

### **Método de administración**

FASENRA es para uso único solo en un paciente. Deseche cualquier residuo.

FASENRA se administra como una inyección subcutánea.

Administre FASENRA en el muslo o en el abdomen. Si otra persona administra la inyección, también se puede usar el tercio superior del brazo. No lo administre en áreas donde la piel esté dolorosa, con hematoma, eritema, o endurecida.

### ***Instrucciones para la administración***

No lo agite. No lo use si está congelado.

Antes de la administración, si Fasenra ha estado en el refrigerador, permita que Fasenra alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos).

Inspeccione visualmente a FASENRA para detectar partículas de materia y decoloración antes de la administración. FASENRA es transparente, incoloro a amarillo, y puede contener partículas cristalinas o blancas a grisáceas. No use FASENRA si el líquido está turbio, decolorado, o si contiene partículas grandes o materia de partículas extrañas.

En las *Instrucciones de Uso* provistas en cada caja se brinda información adicional e instrucciones para la preparación y administración de FASENRA usando la jeringa prellenada o el autoinyector prellenado.

## **4.3 Contraindicaciones**

FASENRA está contraindicado en pacientes que tengan hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes (ver Sección [4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso](#) [*Reacciones de hipersensibilidad*]).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**

FASENRA no se debe usar para tratar exacerbaciones agudas del asma.

Los pacientes deben recibir instrucción de buscar asesoría médica si su asma permanece no controlada o empeora después de iniciar el tratamiento.

La reducción de la dosis de los corticoesteroides orales (abreviatura en inglés, OCS), si es apropiada, debe ser gradual y se debe realizar bajo la supervisión de un médico. No se recomienda la discontinuación abrupta de los OCS después de iniciar tratamiento con FASENRA.

## **Reacciones de hipersensibilidad**

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad (por ej., anafilaxis, angioedema, urticaria, urticaria papular, rash) después de la administración de FASENRA (ver Sección [4.8 Efectos adversos \(Efectos indeseables\)](#)). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio tardío (por ej., días). Una historia de hipersensibilidad/anafilaxis grave no relacionada con benralizumab puede ser un factor de riesgo para anafilaxis después de la administración de FASENRA.

En caso de una reacción de hipersensibilidad, se debe discontinuar la administración de FASENRA e iniciar tratamiento apropiado.

### **Infección parasitaria (helmíntica)**

En la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas puede estar involucrados los eosinófilos. La participación en estudios clínicos de pacientes con infecciones helmínticas conocidas fue excluida. Se desconoce si FASENRA puede influir en la respuesta de un paciente contra infecciones helmínticas.

Trate a los pacientes que tengan infecciones helmínticas preexistentes antes de iniciar tratamiento con FASENRA. Si el paciente se infecta mientras está recibiendo tratamiento con FASENRA y no responde al tratamiento antihelmíntico, descontinúe el tratamiento con FASENRA hasta que desaparezca la infección.

### **Uso en los adultos mayores**

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores (ver Sección [4.2 Dosis y método de administración](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/ Uso en los adultos mayores*] y Sección [5.2 Propiedades farmacocinéticas](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/ Adultos mayores (≥65 años de edad)*]).

### **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FASENRA en niños menores de 12 años de edad.

### **Efectos en las pruebas de laboratorio**

Según lo esperado con base en el mecanismo de acción de benralizumab, en los estudios pivotaes de Fase 3, después de la administración subcutánea de benralizumab a la dosis recomendada, se redujeron los eosinófilos en sangre hasta un recuento absoluto medio de 0 células/ $\mu\text{L}$ . Esta magnitud de reducción se encontró en el primer punto de tiempo observado, 4 semanas de tratamiento, y se mantuvo a todo lo largo del período de tratamiento. Los basófilos también expresan IL-5R $\alpha$ , y también se redujeron.

### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones**

En un estudio aleatorizado, doble ciego con grupo paralelo de 103 pacientes con edad entre 12 y 21 años, que tenían asma severa, las respuestas humorales de anticuerpos inducidos por vacunación contra virus de influenza estacional fueron similares entre benralizumab 30 mg y placebo. En este estudio no se evaluó directamente la eficacia de la vacuna.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de eflujo y mecanismos de unión a proteínas no están involucrados en la eliminación de benralizumab. No existe evidencia de expresión de IL-5R $\alpha$  en los hepatocitos. La depleción de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de citoquinas proinflamatorias.

No se espera un efecto de benralizumab en la farmacocinética de medicamentos coadministrados. Según el análisis farmacocinético poblacional, los medicamentos comúnmente administrados no

tuvieron efecto sobre la eliminación de benralizumab en pacientes con asma.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Efectos sobre la fertilidad**

No se han realizado estudios de fertilidad con benralizumab en humanos o animales.

El examen de parámetros sustitutos de fertilidad (incluyendo peso de órganos e histopatología de tejidos reproductivos) en monos cynomolgus machos y hembras tratados con benralizumab a dosis intravenosas hasta de 25 mg/kg o a dosis subcutáneas hasta de 30 mg/kg una vez cada 2 semanas por 9 meses sugirió que no se produjo daño en la fertilidad. La exposición sistémica (ABC sérica) a la dosis sin efecto adverso en monos fue más de 400 veces mayor que en pacientes a la dosis humana máxima recomendada.

##### **Uso en el embarazo – Categoría B1**

Es preferible evitar el uso de FASENRA durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre debido al potencial de depleción de eosinófilos en el recién nacido. La administración de FASENRA a mujeres embarazadas solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Los anticuerpos anti IgG, tales como benralizumab, son transportados progresivamente a través de la placenta a medida que progresa el embarazo; por lo tanto, ocurre mayor exposición fetal en el tercer trimestre de embarazo.

Se desconoce el efecto de FASENRA en el embarazo humano.

No se observaron efectos adversos en la supervivencia pre y posnatal, crecimiento o desarrollo en monos cynomolgus con la administración materna de dosis intravenosas de benralizumab (10 o 30 mg/kg) una vez cada 2 semanas desde el comienzo del embarazo (día 20–22 de gestación) hasta 1 mes posparto. Los niveles séricos de benralizumab en lactantes fueron 66% de los niveles maternos 7 días después del parto y descendieron con el transcurso del tiempo (por ej., 10% de los niveles maternos 3 meses posparto). Aunque no se observó efecto en las respuestas inmunes humorales primarias y secundarias a la inmunización, o niveles séricos de IgM, IgG e IgA en las crías de las monas tratadas, se produjo una depleción marcada de eosinófilos, consecuente con transferencia placentaria significativa de benralizumab que produjo niveles farmacológicamente activos de medicamento en los lactantes. No se examinó la respuesta inmunológica a infección parasitaria en las crías.

##### **Uso en la lactancia**

Se desconoce si benralizumab se excreta en la leche humana. Considerando que los anticuerpos pueden ser segregados en la leche humana, no se puede excluir un riesgo para el bebé amamantado.

Se debe tomar la decisión de si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento con benralizumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir vehículo y usar maquinaria**

FASENRA no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir vehículo y usar maquinaria.

#### **4.8 Efectos adversos (Efectos indeseables)**

##### **Experiencia en estudios clínicos - asma**

Un total de 895 pacientes recibió la dosis recomendada de FASENRA (30 mg cada 4 semanas por las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas en lo sucesivo) dentro de los estudios clínicos de Fase 3 controlados con placebo – 822 pacientes (incluyendo 38 adolescentes) en los estudios SIROCCO y CALIMA (48 y 56 semanas de duración, respectivamente), y 73 pacientes (solo adultos) en un estudio economizador de OCS de 28 semanas de duración (ZONDA). Nota – todos los 3 estudios evaluaron 2 regímenes de dosificación de FASENRA comparados con placebo, aunque a continuación solo se presentan los datos de seguridad para el régimen de dosificación recomendado (Q8w; ver Sección 4.2 Dosis y método de administración).

En estudios clínicos realizados en pacientes con asma severa, con fenotipo eosinofílico, las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron dolor de cabeza y faringitis.

### Estudios de fase 3 de exacerbación (SIROCCO y CALIMA)

La Tabla 1 presenta los eventos adversos más frecuentes (frecuencia  $\geq 3\%$ ), independientemente de la causalidad, de los dos estudios controlados con placebo (SIROCCO/CALIMA) en pacientes que estaban recibiendo la dosis recomendada (Q8w) de benralizumab. La Tabla 2 presenta las reacciones medicamentosas adversas en los estudios SIROCCO/CALIMA reportadas a una frecuencia menor de 3%. Todos los pacientes (incluyendo los que recibieron placebo) estaban recibiendo un tratamiento de fondo con ICS/LABA a dosis alta.

**Tabla 1 Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 3\%$ ), independientemente de la causalidad, reportados durante el período de tratamiento y más frecuentes que con placebo (SIROCCO/CALIMA – conjunto de análisis de seguridad)**

| <b>Término preferido</b>     | <b>FASENRA Q8w (%)<br/>(N=822)</b> | <b>Placebo (%)<br/>(N=847)</b> |
|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Dolor de cabeza <sup>a</sup> | 8,6                                | 6,3                            |
| Faringitis <sup>b</sup>      | 4,0                                | 2,5                            |
| Artralgia                    | 3,9                                | 2,2                            |
| Tos                          | 3,3                                | 2,1                            |

<sup>a</sup> También se identificó dolor de cabeza como una reacción adversa al medicamento.

<sup>b</sup> También se identificó faringitis como una reacción adversa al medicamento que se definió con los siguientes términos preferidos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica' (tasa de reacciones medicamentosas adversas agrupadas de 5,0% FASENRA y 3,4% placebo)

**Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento reportadas con una frecuencia menor de 3% (SIROCCO/CALIMA - conjunto de análisis de seguridad)**

| <b>Frecuencia</b>                       | <b>Clase de orden del sistema</b>                                     | <b>Evento</b>   |
|---|---|---|
| Frecuente<br>( $\geq 1\%$ - $< 10\%$ *) | <i>Trastornos del sistema inmunitario</i>                             | Reacciones de hipersensibilidad <sup>a</sup>                            |
|   | <i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i> | Pirexia <sup>b</sup> ; Reacciones en el sitio de inyección <sup>c</sup> |

\* Definición de reacciones adversas frecuentes, aunque solo se incluyeron las menores de 3% dentro de esta tabla. Ver arriba aquellas que son  $\geq 3\%$

<sup>a</sup> En estudios controlados con placebo (SIROCCO y CALIMA), ocurrieron reacciones de hipersensibilidad (definidas como urticaria, urticaria papular y rash) a una tasa de 3,2% tanto en pacientes tratados con la dosis indicada de benralizumab como en los tratados con placebo. Ver Sección 4.4 [Reacciones de hipersensibilidad]

<sup>b</sup> También se reportó pirexia como una reacción medicamentosa adversa en los estudios SIROCCO y CALIMA con una tasa de 2,9% y 1,7% en pacientes tratados con benralizumab y placebo, respectivamente

- <sup>c</sup> En estudios controlados con placebo (SIROCCO y CALIMA), ocurrieron reacciones en el sitio de inyección (por ej., dolor, eritema, prurito, pápula) a una tasa de 2,2% en pacientes tratados con la dosis indicada de benralizumab comparada con 1,9% en pacientes tratados con placebo.

### ***Adolescentes (12 a 17 años de edad)***

Se observó que la frecuencia, tipo y severidad de las reacciones medicamentosas adversas en la población adolescente son similares a los observados en adultos.

### ***Estudio de Fase 3 economizador de OCS (ZONDA)***

En el estudio ZONDA todos los pacientes estaban tomando OCS diariamente (7,5 a 40 mg por día) además del uso regular de ICS/LABA a dosis alta. En general, los resultados de seguridad en el estudio ZONDA fueron similares a los observados en los estudios SIROCCO y CALIMA.

### ***Seguridad a largo plazo***

En un estudio de extensión de 56 semanas, doble ciego, aleatorizado, con grupo paralelo (BORA) en pacientes con asma, de los estudios SIROCCO, CALIMA y ZONDA, 842 pacientes recibieron tratamiento 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 antes descritos.

Los pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n=61) de los estudios SIROCCO y CALIMA continuaron el tratamiento con Fasenra (a la dosis recomendada) en el estudio BORA por un periodo de 108 semanas. La seguridad fue consecuente con la de los estudios anteriores.

### ***Inmunogenicidad***

El tratamiento con benralizumab, al igual que con otros anticuerpos monoclonales, puede producir una respuesta de anticuerpo anti-medicamento (ADA) (ver Sección [5.1 Propiedades farmacodinámicas \[Inmunogenicidad\]](#)). Sin embargo, no existe correlación aparente del desarrollo de ADA con la eficacia o con eventos adversos.

### **Experiencia posterior a la comercialización**

Además de lo anteriormente citado, la [Tabla 3](#) describe reacciones adversas que se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de FASENRA.

**Tabla 3 Reacciones adversas posteriores a la comercialización**

| <b>Frecuencia</b>         | <b>Clase de orden del sistema</b>  | <b>Evento</b>           |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| No conocidas <sup>a</sup> | Trastornos del sistema inmunitario | Anafilaxia <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Generalmente no es posible determinar en forma confiable la frecuencia debido a que dichas reacciones han sido reportadas espontáneamente por una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. Por consiguiente, la frecuencia de estas reacciones adversas es ‘no conocida’ (no se puede calcular a partir de datos disponibles).

<sup>b</sup> La anafilaxia se definió mediante los siguientes términos preferidos agrupados: ‘Reacción anafiláctica’, ‘Angioedema

### **Reporte de efectos adversos sospechados**

Es importante informar las reacciones adversas sospechadas después del registro del producto medicinal. Esto permite la vigilancia continuada del balance beneficio-riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales del cuidado de la salud que reporten alguna sospecha de reacciones adversas.

Para Perú: Reportar al correo electrónico [patientsafety.peru@astrazeneca.com](mailto:patientsafety.peru@astrazeneca.com) o vía telefónica al 6101515 (anexo 1 y luego anexo 3).

## **4.9 Sobredosis**

Se administraron dosis hasta de 200 mg vía subcutánea en estudios clínicos a pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencia de toxicidades relacionadas con la dosis.

No existe tratamiento específico para una sobredosis de benralizumab. Si ocurre sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con seguimiento apropiado según sea necesario.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, otros fármacos sistémicos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, código ATC: R03DX10.**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

Benralizumab es un anticuerpo que se une a la subunidad alfa del receptor de interleuquina -5 (IL-5R $\alpha$ ) humano con alta afinidad (16 pM) y especificidad. El receptor de IL-5 está expresado específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de unidades del azúcar fucosa en el dominio Fc de benralizumab da como resultado alta afinidad (45,5 nM) para receptores Fc $\gamma$ RIII en células efectoras inmunes, tales como las células asesinas naturales (NK) conduciendo a apoptosis de eosinófilos y basófilos a través de aumento de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (siglas en inglés, ADCC).

La inflamación eosinofílica es un componente importante en la patogénesis del asma. Los eosinófilos son una fuente rica de mediadores proinflamatorios (por ej., g eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) y proteínas granulares (por ej., proteína catiónica del eosinófilo, peroxidasa de eosinófilo, neurotoxina de eosinófilo y proteína básica mayor). Benralizumab, a través de aumento de ADCC, reduce la inflamación eosinofílica.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Se evaluó la respuesta farmacodinámica (depleción de eosinófilos en sangre) después de dosificación subcutánea repetida en pacientes con asma, en un estudio de Fase 2 de 12 semanas. Los pacientes con asma leve a moderada recibieron 1 de 3 dosis de benralizumab [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) o 200 mg (n=6) vía subcutánea] o placebo (n=6) cada 4 semanas para un total de 3 dosis. Los niveles medios de eosinófilos en sangre en el inicio eran de 400, 200, 120 y 200 células/ $\mu$ L en los grupos que recibieron 25, 100, y 200 mg de benralizumab y placebo, respectivamente. Se observó depleción de eosinófilos en la sangre después de la administración subcutánea de benralizumab a todos los niveles de dosificación, y no se observó depleción en el grupo placebo. Veinticuatro horas después de la dosis, todos los grupos de dosificación de benralizumab demostraron depleción completa o casi completa de los niveles medios de eosinófilos en sangre (0, 0 y 5 células/ $\mu$ L respectivamente). No hubo cambios en el promedio de eosinófilos sanguíneos en el grupo placebo. El efecto sobre la depleción de eosinófilos en sangre se mantuvo a todo lo largo del período de dosificación.

En un estudio de Fase 1, se evaluó el efecto de benralizumab sobre los eosinófilos en la mucosa de la vía aérea en pacientes asmáticos con 2,5% o más eosinófilos en esputo. Los pacientes recibieron 100 o 200 mg de benralizumab vía subcutánea, una vez cada 4 semanas por 8 semanas (total del grupo tratado con benralizumab subcutáneo n=9) o placebo correspondiente (n= 5). Al final del período de tratamiento de 12 semanas, se produjo una reducción media desde el inicio en los eosinófilos de la mucosa de la vía aérea de 96% en el grupo total que recibió benralizumab subcutáneo, comparada con una reducción de 47% desde el inicio en el grupo placebo que fue estadísticamente significativo (p=0,039).

En el estudio de Fase 1, el tratamiento con benralizumab también se asoció a reducciones de los basófilos en sangre, y tanto en el estudio de Fase 1 como en el de Fase 2, de los productos de gránulo de eosinófilo, tales como neurotoxina sérica derivada del eosinófilo (siglas en inglés, EDN) y proteína catiónica del eosinófilo (siglas en inglés, ECP).

En los dos estudios pivotaes de Fase 3 de asma (SIROCCO y CALIMA), después de la administración subcutánea de benralizumab a la dosis recomendada, los eosinófilos en sangre se redujeron hasta un recuento medio absoluto de eosinófilos en sangre de 0 células/ $\mu$ L, lo cual corresponde a una reducción media de 100% (ver Sección [5.1 Propiedades farmacodinámicas \[Estudios clínicos\]](#) a continuación). Esta magnitud de reducción se encontró en el primero punto de tiempo observado, 4 semanas de tratamiento, y se mantuvo a todo lo largo del período de tratamiento. Se observó mantenimiento de la depleción de eosinófilos durante toda la fase de extensión de 56 semanas (estudio de extensión BORA) consecuente con estudios anteriores.

### **Inmunogenicidad**

En general, se desarrolló respuesta de anticuerpo anti-medicamento emergente del tratamiento (ADA) en 107 de 809 (13%) pacientes tratados con FASENRA con el régimen de dosificación recomendado durante el período de tratamiento de 48 a 56 semanas. En una mayoría de los pacientes positivos para ADA, se detectaron anticuerpos neutralizantes in vitro. Los anticuerpos anti-benralizumab se asociaron a aumento de la eliminación de benralizumab e incremento de los niveles de eosinófilos en sangre en pacientes con títulos altos de ADA, comparados con pacientes negativos para anticuerpos. No se observó evidencia de una asociación de los anticuerpos anti-medicamento con la eficacia o seguridad.

Después de un segundo año de tratamiento de estos pacientes de los estudios de Fase 3 controlados con placebo, 18 de 510 (4%) pacientes adicionales habían desarrollado recientemente anticuerpos emergentes del tratamiento. En general, en pacientes que fueron positivos para ADA en los estudios anteriores, los títulos permanecieron estables o disminuyeron en el segundo año de tratamiento. Conforme a estudios precedentes, no se observó evidencia de una asociación de ADA con la eficacia y seguridad.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de los exámenes fueron positivos para anticuerpos a benralizumab en ensayos específicos. La incidencia observada de respuesta de anticuerpos depende en gran medida de varios factores, incluyendo sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manejo de la muestra, momento de recolección de la muestra, medicamento concomitante, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a benralizumab con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede resultar confusa.

### **Estudios clínicos**

#### ***Asma severa***

Se evaluó la seguridad y eficacia de FASENRA como tratamiento adicional en pacientes con asma severa, en 3 estudios clínicos de Fase 3, aleatorizados, doble ciegos, con grupo paralelo, controlados con placebo:

- Dos estudios de réplica de exacerbación a largo plazo en adultos y adolescentes (12 años y mayores) con 48 y 56 semanas de duración (SIROCCO y CALIMA respectivamente); y
- Un estudio de 28 semanas, de reducción del corticosteroide oral (OCS) en adultos (18 años y mayores (ZONDA)).

Aunque todos los 3 estudios evaluaron 2 regímenes de dosificación comparados con placebo, el

régimen recomendado es FASENRA administrado cada 4 semanas por las primeras 3 dosis, luego cada 8 semanas en lo sucesivo (aquí denominado Q8w; ver Sección 4.2 Dosis y método de administración) ya que no se observó beneficio adicional con el régimen de dosificación más frecuente (administrado cada 4 semanas). A continuación, solo se presentan los resultados para el régimen de dosificación Q8w recomendado.

Se asignó aleatoriamente un total de 805, 881 y 148 pacientes a tratamiento con FASENRA Q8w y placebo en los estudios SIROCCO, CALIMA y ZONDA respectivamente. Esto incluyó 84 adolescentes (SIROCCO/CALIMA combinados; 38 dentro de los brazos de FASENRA Q8w y 4 dentro de los brazos placebo). Ver detalles adicionales en la [Tabla 4](#).

**Tabla 4** Número de pacientes aleatorizados (N) para los estudios pivotaes de fase III (solo brazos FASENRA Q8w y placebo)

|   | SIROCCO | CALIMA | ZONDA |
|---|---------|--------|-------|
| Población total aleatorizada*   | 805     | 881    | 148   |
| FASENRA Q8w   | 398     | 441    | 73    |
| Placebo   | 407     | 440    | 75    |
| ICS/LABA a dosis alta y recuento de eosinófilos $\geq 300$ células/ $\mu$ **          | 534     | 487    | -     |
| FASENRA Q8w   | 267     | 239    | -     |
| Placebo   | 267     | 248    | -     |
| ICS/LABA a dosis alta y recuento de eosinófilos $< 300$ células/ $\mu$ L <sup>^</sup> | 271     | 247    | -     |
| FASENRA Q8w   | 131     | 125    | -     |
| Placebo   | 140     | 122    | -     |

ICS – corticosteroides inhalados; LABA –  $\beta$ -agonistas de acción prolongada; \*todos los pacientes que estaban recibiendo ICS/LABA a dosis altas, independientemente del recuento inicial de eosinófilos en sangre = Conjunto de análisis completo (siglas en inglés, FAS) para la población de los estudios SIROCCO/CALIMA e ITT para el estudio ZONDA \*\*población ITT enriquecida de los estudios SIROCCO/CALIMA - ICS/LABA a dosis altas y recuento inicial de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ L; <sup>^</sup>población de análisis preespecificado (Nota: los pacientes de 12–17 años de edad podían haber recibido dosis media o alta de ICS).

**Tabla 5** Características demográficas e iniciales clave de los estudios pivotaes de fase III (solo poblaciones ITT)

|   | CALIMA                |                      | SIROCCO              |                      | ZONDA                 |                       |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | FASENRA               | Placebo              | FASENRA              | Placebo              | FASENRA               | Placebo               |
| Edad promedio (años) [rango]  | 49,6<br>[12, 74]      | 48,5<br>[12, 75]     | 47,6<br>[12, 74]     | 48,6<br>[12, 75]     | 52,9<br>[27, 75]      | 49,9<br>[21, 74]      |
| Recuento inicial promedio de eosinófilos (células/ $\mu$ L) [rango] | 621<br>[300, 2600]    | 642<br>[300, 4494]   | 620<br>[300, 3100]   | 621<br>[300, 2690]   | 509<br>[154, 2140]    | 656<br>[160, 4550]    |
| FEV <sub>1</sub> promedio pre-broncodilatador (L) [rango]           | 1,8<br>[0,6, 3,8]     | 1,8<br>[0,6, 3,8]    | 1,7<br>[0,5, 3,5]    | 1,7<br>[0,5, 3,5]    | 1,8<br>[0,6, 3,6]     | 1,9<br>[0,7, 3,8]     |
| Número promedio de exacerbaciones en el año anterior [rango]        | 2,7<br>[2, 11]        | 2,8<br>[2, 18]       | 2,8<br>[2, 11]       | 3,1<br>[2, 15]       | 3,1<br>[1, 15]        | 2,5<br>[1, 10]        |
| Puntaje promedio de ACQ-6 [rango]                                   | 2,8<br>[0,2, 5,7]     | 2,8<br>[0,2, 5,8]    | 2,8<br>[0,2, 5,7]    | 2,9<br>[0,5, 5,5]    | 2,4<br>[0,0, 5,2]     | 2,7<br>[0,8, 5,0]     |
| Dosis promedio de ICS ( $\mu$ g) [rango]                            | 1002,3<br>[250, 4750] | 929,5<br>[250, 3000] | 913,4<br>[500, 2500] | 901,6<br>[125, 3000] | 1191,6<br>[100, 3250] | 1232,3<br>[100, 5000] |

### *SIROCCO y CALIMA*

Se solicitó que los pacientes enrolados en los estudios SIROCCO y CALIMA tuvieran una historia de  $\geq 2$  exacerbaciones de asma que hubieran requerido tratamiento con corticosteroide oral o sistémico en los últimos 12 meses, un puntaje en el Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6)  $\geq 1,5$  en el momento de la selección, y función pulmonar reducida en el inicio [volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) pre-broncodilatador  $< 80\%$  en adultos y  $< 90\%$  en adolescentes] a pesar de tratamiento con ICS a dosis alta (SIROCCO) o con ICS a dosis media o alta (CALIMA) y su estándar de cuidado actual. La dosis media y alta de ICS se definió como  $\geq 250 \mu\text{g}$  y  $\geq 500 \mu\text{g}/\text{día}$  de propionato de fluticasona en su presentación en polvo seco o su equivalente, respectivamente. El brazo de ICS a dosis media en el estudio CALIMA se evaluó solo como un análisis descriptivo y no se ha comentado adicionalmente.

Los pacientes se estratificaron 2:1 según el recuento inicial de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  o  $< 300$  células/ $\mu\text{L}$ ). La población primaria de eficacia (de intención de tratar (ITT)) en ambos estudios estuvo constituida por pacientes que estaban recibiendo ICS/LABA a dosis alta y que tenían un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . También se realizaron análisis especificados en las poblaciones que recibían ICS/LABA a dosis alta y tenían un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $< 300$  células/ $\mu\text{L}$  (pacientes no incluidos dentro de la población ITT) y el conjunto de análisis completo (FAS) para rangos predefinidos de eosinófilos. La [Tabla 4](#) suministra un resumen del número de pacientes aleatorizados para los diferentes grupos de análisis.

#### Población ITT (ICS/LABA a dosis alta y recuento inicial de eosinófilos en sangre $\geq 300$ células/ $\mu\text{L}$ )

El punto final primario para ambos estudios fue la tasa anual de exacerbación del asma versus placebo dentro de la población primaria de eficacia (ITT). Los puntos finales secundarios clave fueron FEV<sub>1</sub> y el puntaje total de síntomas del asma. También se evaluó otra función pulmonar, el control de los síntomas e indicadores de la calidad de vida.

Las características demográficas, respiratorias clave y otras iniciales de la enfermedad estuvieron equilibradas a través de los grupos de tratamiento de la población ITT (FASENRA Q8w y placebo) en ambos estudios. Las características demográficas y del paciente en la población ITT fueron generalmente similares a las de la población general en los dos brazos de tratamiento, como también en el subgrupo que tenía  $< 300$  células/ $\mu\text{L}$ .

El tratamiento con FASENRA Q8w redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones (punto final primario), 51% (SIROCCO) y 28% (CALIMA) comparado con placebo (ver [Tabla 6](#)). Se observaron reducciones similares, en comparación con placebo, en las exacerbaciones que requirieron solo hospitalizaciones (52%) y solo visitas al servicio de urgencias (77%) en el estudio SIROCCO. En el estudio CALIMA, también hubo muy pocos eventos en el brazo de tratamiento con placebo para extraer conclusiones sobre las exacerbaciones que requirieron hospitalización o visitas al servicio de urgencias.

También se observaron mejorías clínica y estadísticamente significativas de la función pulmonar, con un aumento de 0,159 L (SIROCCO) y 0,116 L (CALIMA) en el FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador en relación con el placebo (ver [Tabla 6](#)). Comparado con el placebo, FASENRA Q8w proporcionó mejorías consistentes con el transcurso del tiempo en el cambio promedio del FEV<sub>1</sub> desde el inicio. Los beneficios de FASENRA Q8w sobre la función pulmonar fueron respaldados adicionalmente por mejorías en el cambio promedio del flujo espiratorio máximo (PEF) matinal y vespertino desde el inicio comparado con el placebo.

También se observaron mejorías significativas en el puntaje total de síntomas del asma y del

Cuestionario de Control del Asma (ACQ-6) después del tratamiento con FASENRA Q8w en relación con el placebo (ver [Tabla 6](#)). También se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida, según lo evaluado a través del Cuestionario Estandarizado de Calidad de Vida para el Asma para pacientes de 12 años de edad y mayores (AQLQ(S)+12) con FASENRA Q8w comparado con placebo (ver [Tabla 6](#)).

**Tabla 6** **Visión general de resultados clave de eficacia (población ITT–ICS/LABA a dosis alta y eosinófilos en sangre iniciales  $\geq 300$  células/ $\mu$ L) – SIROCCO y CALIMA**

| FASENRA Q8w vs. Placebo   |                      |            |                          |                      |            |
|---|----------------------|------------|--------------------------|----------------------|------------|
| SIROCCO   |                      |            | CALIMA                   |                      |            |
| N(n) v N(n)   | Comparación (IC 95%) | Valor de p | N(n) v N(n)              | Comparación (IC 95%) | Valor de p |
| <b>Punto final primario: Tasa anual de exacerbación del asma<sup>^</sup> (cociente de tasas)<sup>a</sup></b>                      |                      |            |                          |                      |            |
| 267 (267) v<br>267 (267)  | 0,49 (0,37, 0,64)    | <0,001*    | 239 (239) v<br>248 (248) | 0,72 (0,54, 0,95)    | 0,019*     |
| <b>Cambio del FEV<sub>1</sub> (L) pre-broncodilatador desde el inicio hasta el EOT (diferencia en la media de LS)<sup>b</sup></b> |                      |            |                          |                      |            |
| 264 (235) v<br>261 (233)  | 0,159 (0,068, 0,249) | 0,001*     | 238 (211) v<br>244 (221) | 0,116 (0,028, 0,204) | 0,010*     |

| FASENRA Q8w vs. Placebo  |                      |        |                          |                      |        |
|--|----------------------|--------|--------------------------|----------------------|--------|
| SIROCCO  |                      |        | CALIMA                   |                      |        |
| <b>Cambio en el puntaje total de síntomas del asma desde el inicio hasta el EOT (diferencia en la media de LS)<sup>c</sup></b> |                      |        |                          |                      |        |
| 263 (178) v<br>267 (180)   | -0,25 (-0,45, -0,06) | 0,012* | 237 (185) v<br>247 (187) | -0,23 (-0,43, -0,04) | 0,019* |
| <b>Cambio en el puntaje del ACQ-6 desde el inicio hasta el EOT (diferencia en la media de LS)<sup>d</sup></b>                  |                      |        |                          |                      |        |
| 267 (263) v<br>267 (267)   | -0,29 (-0,48, -0,10) | 0,003  | 239 (239) v<br>248 (247) | -0,25 (-0,44, -0,07) | 0,008  |
| <b>Cambio en el puntaje general del AQLQ(S)+12 desde el inicio hasta el EOT (diferencia en la media de LS)<sup>e</sup></b>     |                      |        |                          |                      |        |
| 267 (252) v<br>267 (254)   | 0,30 (0,10, 0,50)    | 0,004  | 239 (230) v<br>248 (240) | 0,24 (0,04, 0,45)    | 0,019  |

<sup>^</sup>Las exacerbaciones se definieron como empeoramiento del asma que requirió el uso de corticosteroides orales/sistémicos por  $\geq 3$  días y/o visitas al departamento de urgencias necesitando el uso de corticosteroides orales/sistémicos y/u hospitalización. Para pacientes que estaban recibiendo OCS de mantenimiento, una exacerbación que requirió OCS se definió como un aumento temporal del tratamiento estable con corticosteroides orales/sistémicos durante  $\geq 3$  días o una sola dosis depo-inyectable de corticosteroides.

\* Estadísticamente significativo bajo el procedimiento de prueba múltiple

<sup>a</sup> La tasa cruda de placebo fue de 1,53 en el estudio SIROCCO y 1,03 en el estudio CALIMA

<sup>b</sup> El cambio en los LS desde el inicio hasta el EOT para el placebo fue de 0,239 L en el estudio SIROCCO y 0,215 L en el estudio CALIMA

<sup>c</sup> El cambio en los LS desde el inicio hasta el EOT para el placebo fue de -1,04 unidades en el estudio SIROCCO y 0,215 L en el estudio CALIMA

<sup>c</sup> El cambio en los LS desde el inicio hasta el EOT para el placebo fue de -1,04 unidades en el estudio SIROCCO y -1,16 unidades en el estudio CALIMA

<sup>d</sup> El cambio en los LS desde el inicio hasta el EOT para el placebo fue de -1,17 unidades en el estudio SIROCCO y -1,19 unidades en el estudio CALIMA

<sup>e</sup> El cambio en los LS desde el inicio hasta el EOT para el placebo fue de 1,26 unidades en el estudio SIROCCO y 1,31 unidades en el estudio CALIMA

El final del tratamiento (siglas en inglés, EOT) fue la Semana 48 en el Estudio 1 y la Semana 56 en el Estudio 2.

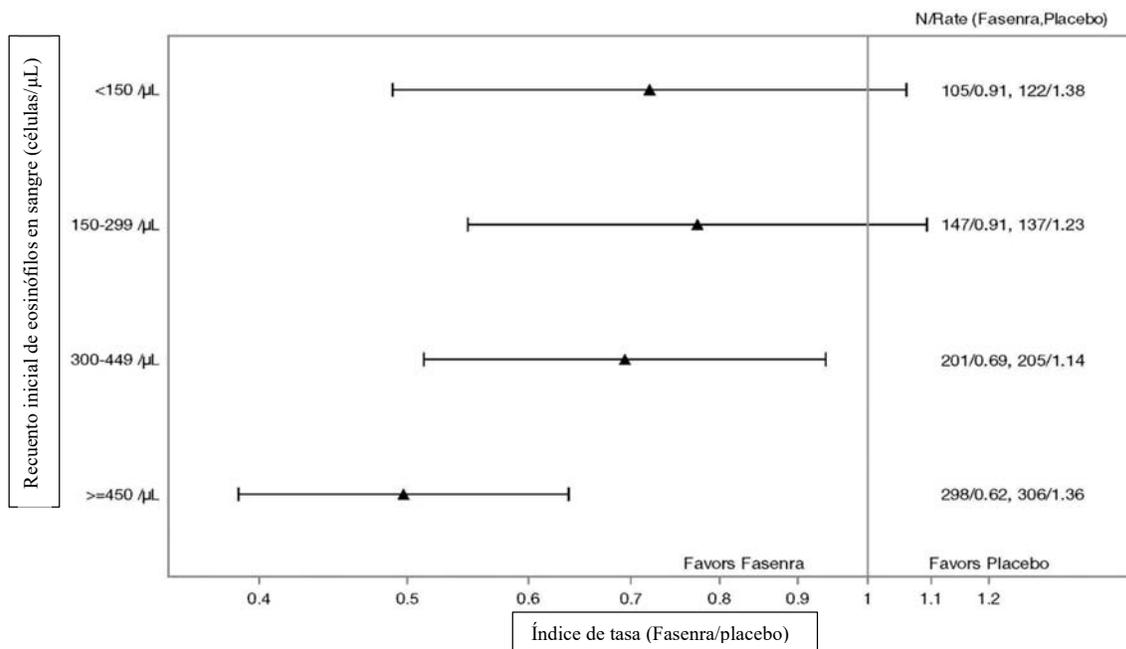
IC Intervalo de confianza; EOT Final del tratamiento; FEV<sub>1</sub> Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LS Mínimos cuadrados;

N Número de pacientes en el análisis; n Número de pacientes con datos al EOT.

### Análisis de subgrupo de eosinófilos iniciales en sangre

Aunque se observaron beneficios en la eficacia con FASENRA comparado con placebo, independientemente del recuento inicial de eosinófilos, el aumento de los recuentos iniciales de eosinófilos se identificó como un predictor potencial de mejor respuesta al tratamiento (ver [Figura 1](#)).

**Figura 1** Comparación del índice de tasa anual de exacerbación del asma (punto final primario) según la categoría de recuento inicial de eosinófilos en sangre, modelo binomial negativo – diagrama de bosque (SIROCCO/CALIMA integrados – Conjunto de análisis completo, ICS a dosis alta)



### Historial de exacerbación previa

Un análisis de subgrupo sobre historial de exacerbación previa dentro de la población ITT indicó que un historial importante de exacerbación previa también puede ser un predictor potencial de una mejor respuesta al tratamiento.

Al considerarlos de manera individual, o en combinación con un recuento inicial más alto de eosinófilos, estos factores pueden identificar adicionalmente a pacientes que pueden obtener una mayor respuesta del tratamiento con FASENRA.

### *Estudio de reducción de la dosis de OCS (ZONDA)*

El estudio ZONDA incluyó pacientes que fueron tratados con OCS diariamente (7,5 a 40 mg/día) además del uso habitual de ICS/LABA a dosis alta, con o sin controlador(es) adicional(es) para mantener el control del asma. La definición de dosis alta de ICS fue de acuerdo a los estudios SIROCCO/CALIMA. Hubo un período de inducción de 8 semanas durante el cual se titulaba una dosis de OCS del paciente hasta la dosis mínima efectiva manteniendo al mismo tiempo el control

del asma. La dosis media inicial de OCS fue de 10 mg (rango: 8-40 mg) para ambos grupos de tratamiento. También se exigió que los pacientes tuvieran recuentos de eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  y un historial de al menos una exacerbación en los últimos 12 meses. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis, incorporando 20 pacientes con recuento inicial de eosinófilos en sangre  $\geq 150-299$  células/ $\mu\text{L}$  (12 en el brazo FASENRA Q8w y 11 en el brazo placebo).

Las características demográficas, respiratorias clave y otras iniciales de la enfermedad estuvieron equilibradas a través de los grupos de tratamiento (FASENRA Q8w y placebo).

El punto final primario fue el porcentaje (%) de reducción desde el inicio de la dosis de OCS durante las Semanas 24 a 28, manteniendo al mismo tiempo el control del asma. Comparado con placebo, los pacientes que estaban recibiendo FASENRA Q8w obtuvieron mayores reducciones de la dosis diaria de mantenimiento de OCS manteniendo todavía el control del asma. Se observaron reducciones  $\geq 50\%$  de la dosis de OCS en el 66% de los pacientes que estaban recibiendo FASENRA Q8w comparado con el 37% en el brazo placebo (ver [Tabla 7](#)). La proporción de pacientes con una dosis media final de OCS  $\leq 5$  mg a las Semanas 24 a 28 fue de 59% para FASENRA Q8w y 33% para placebo (índice de probabilidad 2,74 (IC 95%: 1,41, 5,31),  $p=0,002$ ). Los pacientes con una dosis inicial optimizada de OCS (12,5 mg o menos) fueron elegibles para obtener una reducción de 100% de la dosis de OCS durante el estudio. Se observó una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes elegibles que lograron una reducción de 100% con FASENRA Q8w comparado con placebo (52,4% vs. 19,0%; Índice de probabilidad 4,19 (IC 95%: 1,58, 11,12),  $p=0,002$ ).

**Tabla 7 Efecto de FASENRA Q8w en la reducción de la dosis de OCS - ZONDA**

|   | <b>FASENRA<br/>(N=73)</b>    | <b>Placebo<br/>(N=75)</b> |
|---|------------------------------|---------------------------|
| <b>Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (método de análisis primario)</b> |                              |                           |
| % de reducción media de la dosis diaria de OCS desde el inicio (IC 95%)   | 75 (60, 88)                  | 25 (0, 33)                |
| Valor de p del Test de suma de rangos de Wilcoxon                         | Valor de p <0,001            |                           |
| <b>Modelo de probabilidad proporcional (análisis de sensibilidad)</b>     |                              |                           |
| <i>Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio a la Semana 28</i>      |                              |                           |
| Reducción $\geq 90\%$   | 27 (37%)                     | 9 (12%)                   |
| Reducción $\geq 75\%$   | 37 (51%)                     | 15 (20%)                  |
| Reducción $\geq 50\%$   | 48 (66%)                     | 28 (37%)                  |
| Reducción $>0\%$  | 58 (79%)                     | 40 (53%)                  |
| Ningún cambio o ninguna reducción del OCS                                 | 15 (21%)                     | 35 (47%)                  |
| Índice de probabilidad (IC 95%), valor de p                               | 4,12 (2,22, 7,63), $p<0,001$ |                           |

OCS – corticosteroides orales; CI – intervalos de confianza; N Número de pacientes en el análisis.

FASENRA Q8W demostró una reducción de 70% en la tasa anual de exacerbación del asma durante 28 semanas comparado con placebo (Cociente de tasas: 0,30 (IC 95%: 0,17, 0,53),  $p<0,001$ ), y una reducción de 93% de la tasa anual de exacerbación del asma asociada con una visita al departamento de urgencias u hospitalizaciones (Cociente de tasas: 0,07 (IC 95%: 0,01, 0,63),  $p=0,018$ ) durante 28 semanas comparado con placebo.

#### *Datos a largo plazo*

Se evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de Fasenra en un estudio de extensión de 56 semanas, de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, con grupo paralelo (BORA) en pacientes adultos y

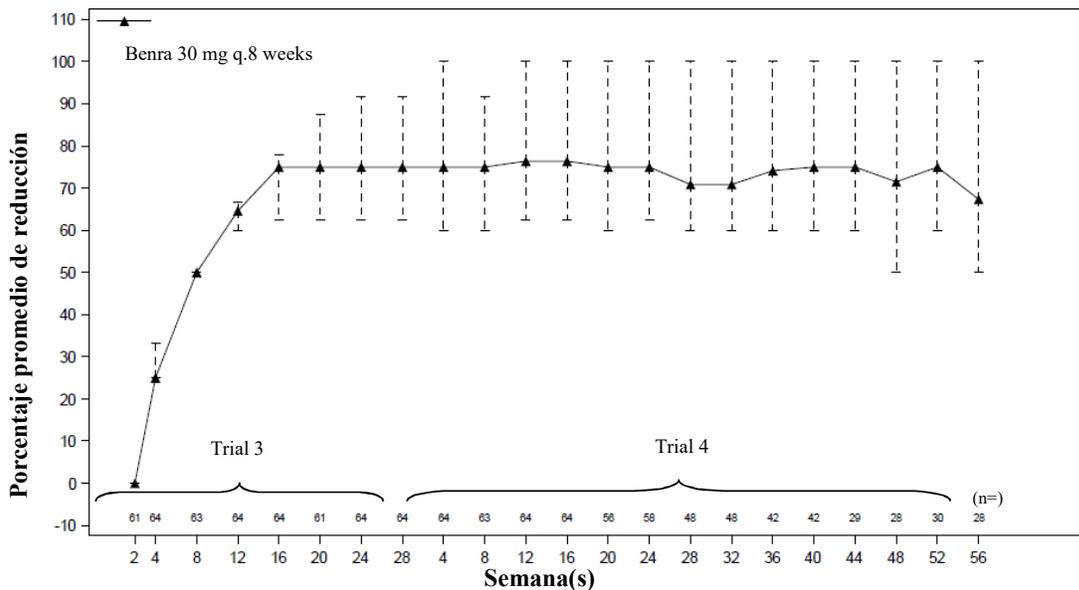
adolescentes (de 12 años de edad y mayores) de los estudios anteriores - SIROCCO, CALIMA y ZONDA. El estudio BORA evaluó el efecto a largo plazo de Fasenra en la tasa de exacerbación anual de asma, función pulmonar y ACQ-6, AQLQ(S)+12 con los 2 regímenes de dosificación examinados en los estudios anteriores.

Se asignó aleatoriamente un total de 543 pacientes adultos y adolescentes a recibir Fasenra Q8w en los estudios anteriores y fueron tratados y permanecieron en el estudio de extensión BORA – 512 de los estudios SIROCCO/CALIMA (conjunto de análisis completo) y 31 del estudio ZONDA.

La reducción de la tasa anual de exacerbaciones del asma observada en los estudios anteriores controlados con placebo, SIROCCO y CALIMA, en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ L que estaban tomando dosis altas de ICS (población ITT) se mantuvo durante el segundo año de tratamiento. En pacientes que recibieron Fasenra en los estudios anteriores SIROCCO y CALIMA, el 73% no presentó exacerbación en el estudio de extensión BORA. Se observó mantenimiento similar del efecto durante todo el estudio BORA en la función pulmonar ACQ-6 y AQLQ(S)+12.

En un análisis combinado preespecificado, también se observó mantenimiento de la reducción de la dosis diaria de OCS durante el estudio de extensión en pacientes enrolados del estudio ZONDA (Figura 2).

**Figura 2** Porcentaje promedio de reducción de la dosis diaria de OCS con el transcurso del tiempo (ZONDA y BORA)<sup>a</sup>



a. Pacientes del estudio anterior ZONDA que continuaron el tratamiento con Fasenra en el estudio BORA. Se permitió que los pacientes ingresaran a un segundo estudio de extensión después de un mínimo de 8 semanas en el estudio BORA sin completar el periodo de extensión de 56 semanas.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de benralizumab fue proporcional a la dosis en pacientes con asma luego de la administración subcutánea a través de un rango de dosificación de 2 a 200 mg.

### Absorción

Después de la administración subcutánea a pacientes con asma, la vida media de absorción fue de 3,5

días. Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta calculada fue de aproximadamente 59% y no hubo diferencia clínicamente relevante en la biodisponibilidad relativa con la administración en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

### **Distribución**

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución central y periférica de benralizumab fue de 3,1 L y 2,5 L, respectivamente para un individuo de 70 Kg.

### **Metabolismo**

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el cuerpo y restringidas al tejido hepático.

### **Excreción**

A partir del análisis farmacocinético poblacional, benralizumab mostró farmacocinética lineal y ninguna evidencia de vía de eliminación mediada por receptor blanco. La eliminación sistémica (CL) estimada para benralizumab fue de 0,29 L/día. Luego de la administración subcutánea, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 15,5 días.

### **Poblaciones especiales de pacientes**

#### ***Adultos mayores (≥65 años de edad)***

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad no afectó la eliminación de benralizumab.

#### ***Género, raza***

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que no hubo efecto significativo del género y raza en la eliminación de benralizumab.

#### ***Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre benralizumab. Según el análisis farmacocinético poblacional, el daño renal leve a moderado (eGFR 30-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) no afectó la eliminación de benralizumab. Los datos disponibles son limitados en pacientes con eGFR menor de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, aunque benralizumab no es eliminado por vía renal.

#### ***Insuficiencia hepática***

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática sobre benralizumab. Los anticuerpos monoclonales IgG no son eliminados principalmente a través de la vía hepática; no es de esperar que el cambio en la función hepática ejerza influencia en la eliminación de benralizumab. Según el análisis farmacocinético poblacional, los biomarcadores de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) iniciales no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la eliminación de benralizumab.

#### ***Uso pediátrico***

Según el análisis farmacocinético poblacional, la farmacocinética de benralizumab en adolescentes de 12 a 17 años fue consecuente con las de los adultos. Benralizumab no se ha estudiado en niños menores de 12 años de edad (ver Sección [4.2 Dosis y método de administración](#) [*Poblaciones especiales de pacientes/Uso pediátrico*]).

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

### **Genotoxicidad**

No se han realizado estudios de genotoxicidad. Como anticuerpo monoclonal, no es de esperar que benralizumab interactúe con el ADN u otro material cromosómico.

## **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de benralizumab. La literatura publicada usando modelos en animales sugiere que la IL-5 y los eosinófilos forman parte de una reacción inflamatoria temprana en el sitio de oncogénesis y pueden promover rechazo tumoral. Sin embargo, otros informes indican que el infiltrado de eosinófilos dentro de tumores puede promover crecimiento tumoral. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de malignidad en humanos por un anticuerpo que se une a IL-5R $\alpha$ , tal como benralizumab.

## **6 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

FASENRA jeringa prellenada y autoinyector prellenado contienen los excipientes L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato,  $\alpha$ - $\alpha$  trehalosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para inyección.

FASENRA jeringa prellenada y autoinyector prellenado no contienen látex, lactosa, sucrosa, gluten, tartrazina o cualquier otro azo colorante.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se identificaron incompatibilidades como parte del registro de este medicamento.

### **6.3 Vida útil**

36 meses.

La fecha de vencimiento se puede encontrar en el empaque.

### **6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento**

Almacénese a una temperatura de 2°C a 8°C (Refrigerar. No congelar).

FASENRA se debe almacenar en el empaque original con el fin de protegerlo de la luz. No congelarlo. No exponerlo al calor.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### **FASENRA jeringa prellenada**

Cada jeringa prellenada contiene 30 mg de benralizumab en 1 mL (30 mg/mL).

Caja de cartón conteniendo una jeringa prellenada de un solo uso de vidrio tipo I incoloro x 1 dosis (1mL), con una aguja adherida de acero inoxidable de calibre 29' ½ provista con tapón de émbolo de bromobutilo con recubrimiento FluroTec y protector rígido de aguja "tapa" de polipropileno en un dispositivo de seguridad pasivo.

FASENRA jeringa prellenada está disponible en empaques que contienen 1 jeringa prellenada (una dosis única).

#### **FASENRA AUTOINYECTOR (autoinyector prellenado)**

FASENRA<sup>®</sup> Autoinyector contiene 30 mg de benralizumab en 1 mL (30 mg/mL).

Caja de cartón conteniendo una jeringa prellenada de un solo uso de vidrio tipo I incoloro x 1 dosis (1mL), con una aguja adherida de acero inoxidable de calibre 29' ½ provista con tapón de

ébolo de bromobutilo con recubrimiento FluroTec y protector rígido de aguja "tapa" de polipropileno en un autoinyector.

FASENRA<sup>®</sup> autoinyector prellenado está disponible en un empaque que contiene 1 FASENRA<sup>®</sup> Autoinyector prellenado (dosis única).

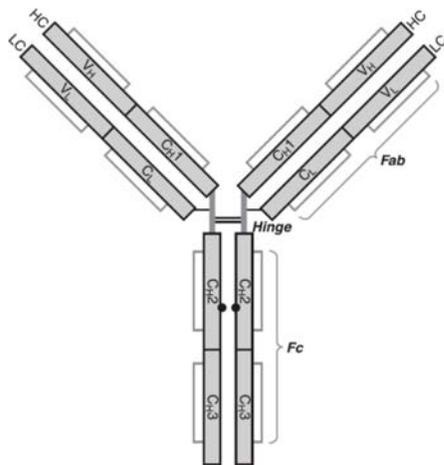
### 6.6 Precauciones especiales para la eliminación

Deseche la jeringa prellenada usada dentro de un recipiente para desecho de objetos punzantes.

### 6.7 Propiedades fisicoquímicas

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal afucosilado, humanizado, selectivo para la subunidad alfa del receptor de interleuquina-5 (IL-5R $\alpha$ ) humana. Benralizumab es de la IgG1, clase kappa producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Benralizumab tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kDa.

**Figura 3 Estructura general de benralizumab**



CAS número: 1044511-01-4

## 7. FECHA DE REVISIÓN

23 de enero de 2020

FASENRA es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

© AstraZeneca

