FASENRA® PEN
(benralizumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

30 mg/mL

FASENRA® PEN
benralizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FASENRA® PEN
benralizumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 30 mg/mL em embalagem com 1 seringa preenchida montada em uma caneta aplicadora (**FASENRA PEN**) contendo 1 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora 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

Asma

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

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

FASENRA é indicado para o tratamento da granulomatose eosinofílica com poliangeíte em pacientes adultos.

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

FASENRA é indicado para o tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica sem causa não hematológica secundária identificável e negativos para a mutaçãoFIP1L1-PDGFRA.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Asma

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

Os dois estudos em exacerbação, SIROCCO (Estudo 1) e CALIMA (Estudo 2), tiveram duração de 48 e 56 semanas, respectivamente, e randomizaram um total de 2.510 pacientes (adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos) com asma não controlada. Os pacientes deveriam ter história de duas ou mais exacerbações de asma que exigiram tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico nos últimos 12 meses, pontuação no Questionário de Controle da Asma-6 (ACQ-6) de 1,5 ou mais na triagem, e redução da função pulmonar basal [volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) 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/μL ou < 300 células/μL). **FASENRA** foi administrado uma vez a cada quatro semanas nas primeiras três doses e, a partir de então, a cada 4 ou 8 semanas como adjuvante ao tratamento de base e foi avaliado em comparação com placebo.

Para o estudo de redução do corticosteroide oral, ZONDA (Estudo 3), foi incluído um total de 220 pacientes com asma que eram tratados diariamente com corticosteroide oral (OCS) (7,5 a 40 mg por dia) adicionalmente ao uso regular de doses altas ICS e beta 2-agonistas de longa-duração (LABA) com ou sem controlador (es) adicional (is) para manutenção do controle da asma. O estudo incluiu um período de pré-randomização de 8 semanas, durante o qual o OCS foi ajustado para a dose mínima efetiva sem perda do controle da asma. A dose mediana basal de OCS foi semelhante entre todos os grupos de tratamento. Os pacientes deveriam ter contagem de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/µL 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 controlado por placebo em asma

	População total			**Dose alta de ICS e ≥ 300 células/µL[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
Brancos (%)	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/µL 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 OCS de manutenção, uma exacerbação da asma clinicamente significante que exigiu o uso de OCS foi definida como um aumento temporário na dose estável do corticosteroide oral/sistêmico por pelo menos 3 dias, ou uma dose única de corticosteroide depo-injetável. No Estudo 1, 35% dos pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram uma exacerbação clinicamente significante comparado com 51% dos pacientes em uso de placebo. No Estudo 2, 40% dos pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram uma exacerbação clinicamente significante comparado com 51% dos pacientes em uso de placebo. Comparado com o placebo, os pacientes que receberam **FASENRA** apresentaram reduções significantes na taxa anual de exacerbações (Tabela 2). No Estudo 2, ocorreu um número muito pequeno de eventos no braço de tratamento com placebo para conclusões acerca das exacerbações que exigiram hospitalização ou visitas ao pronto-socorro.

Tabela 2. Taxa de exacerbações clinicamente significantes, Estudos 1 e 2 (população com intenção de tratar)[a]

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

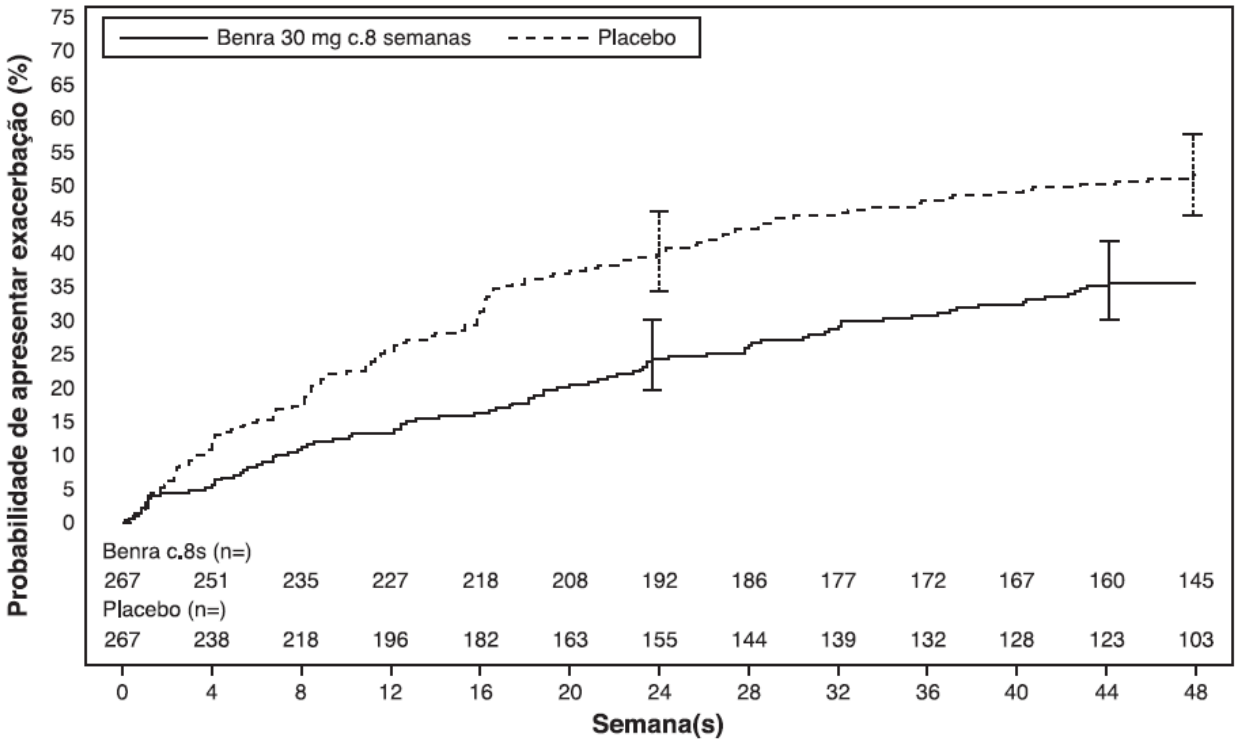
[a] Contagem basal de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/µL e em uso de doses altas de ICS

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

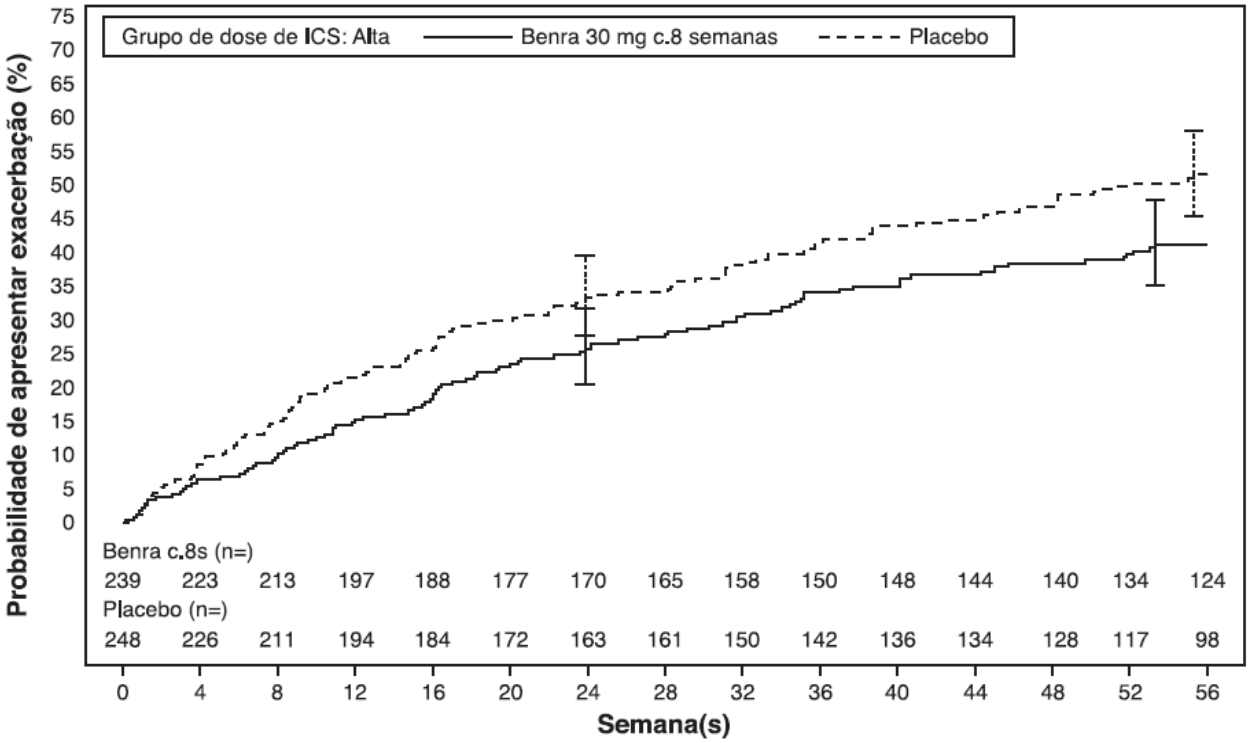
O tempo transcorrido até a primeira exacerbação foi maior para os pacientes que receberam **FASENRA** comparado com placebo nos Estudos 1 e 2 (Figura 1).

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

Estudo 1



Estudo 2

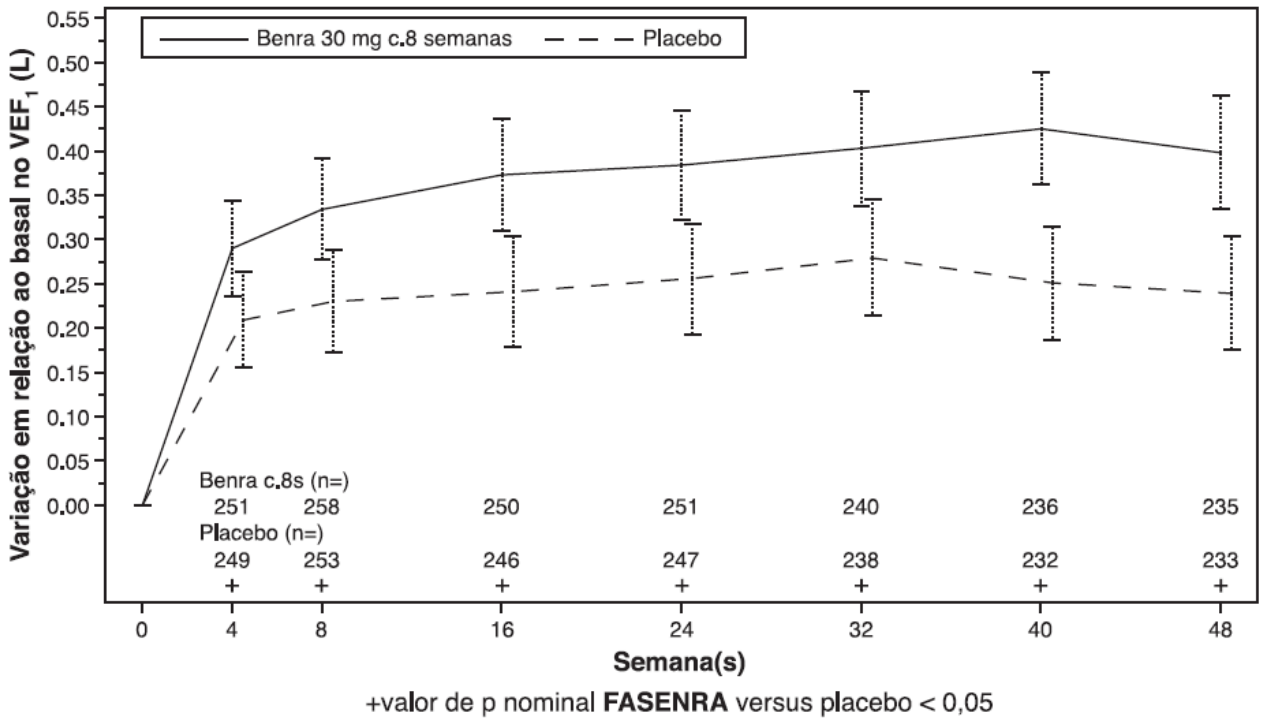


Função Pulmonar

A Figura 2 apresenta a variação média do VEF_1 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 VEF_1 ao longo do tempo.

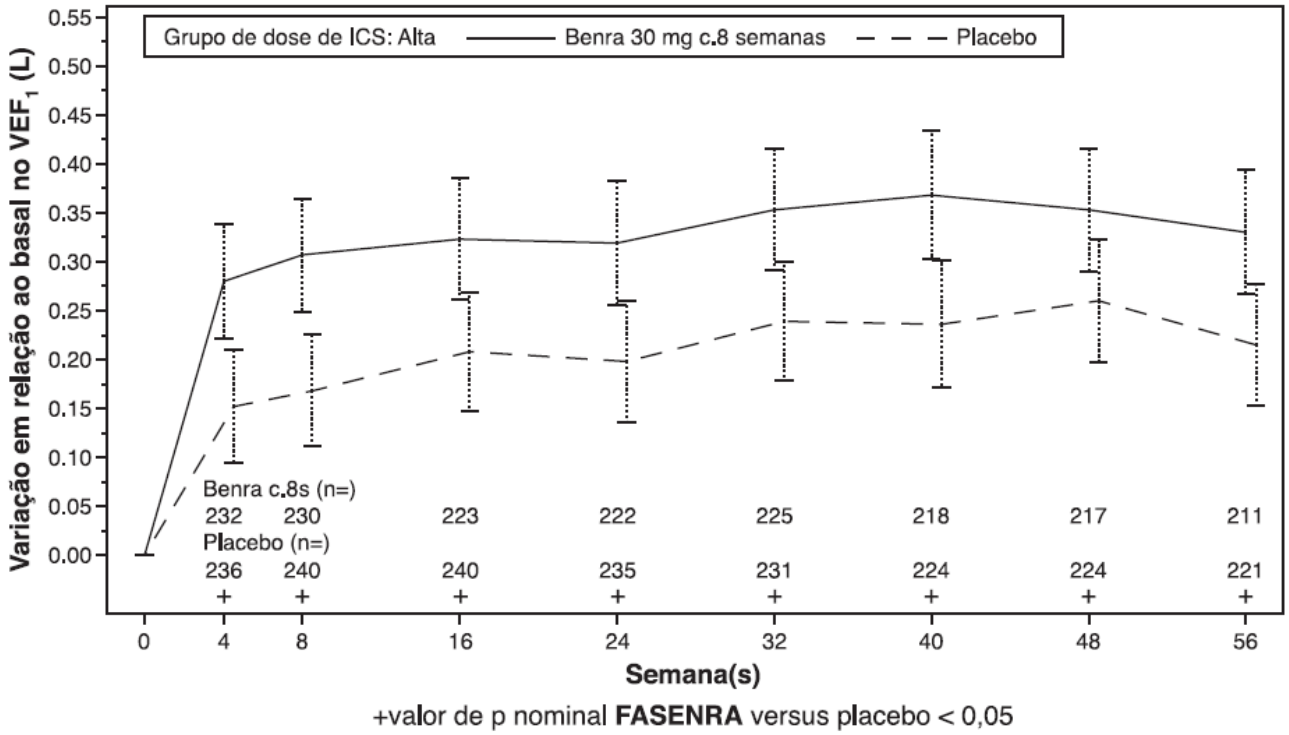
Figura 2. Variação média em relação ao basal no VEF_1 pré broncodilatador (L), Estudos 1 e 2

Estudo 1



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

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/µL, 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/µL, 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**
VEF_1 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%) [b]	0,159 (0,068, 0,249)	--	0,116 (0,028, 0,204)	--
Pontuação total de sintomas da asma[c]				
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%) [d]	-0,25 (-0,45, -0,06)	--	-0,23 (-0,43, -0,04)	--
ACQ-6[e]				
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] Comparação de **FASENRA** com o placebo Estudo 1 (p=0,001) e Estudo 2 (p=0,010).

[c] 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.

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

[e] 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 ≤0,75 (bem controlada), 0,75 a <1,5 (parcialmente controlada), e ≥ 1,5 (não bem controlada).

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 (razão de chances 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 (razão de chances 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 (razão de chances 1,42; IC 95%: 0,99, 2,02), e no Estudo 2, 60% para **FASENRA** vs 59% para o placebo (razão de chances 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 com **FASENRA** (ver Tabelas 2 e 3). A Tabela 5 apresenta os resultados em pacientes com contagem basal de eosinófilos inferior a 300 células/µL que estavam recebendo doses altas de ICS.

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

	Estudo 1		**Estudo 2**	
	FASENRA n=131	**Placebo n=140**	**FASENRA n=125**	**Placebo n=122**
Exacerbações clinicamente significantes				
Taxa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razão da Taxa (IC)	0,83 (0,59, 1,16)	--	0,60 (0,42, 0,86)	--
VEF_1 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 VEF_1 nos pacientes com aumento da contagem basal de eosinófilos no sangue.

Estudo de redução da dose de OCS

O estudo controlado por placebo ZONDA (Estudo 3) e o estudo aberto PONENTE (Estudo 6) avaliaram o efeito do **FASENRA** na redução do uso de OCS de manutenção.

No Estudo 3, 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 OCS 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 (razão de chances 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 *rank sum* (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 *rank sum*	<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.

O Estudo 6 recrutou 598 pacientes adultos com asma grave (contagem de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/μL na entrada ou ≥ 300 células/μL nos últimos 12 meses se a contagem de entrada do estudo era < 150

células/μL) que eram dependentes de corticosteroides orais. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que eliminaram OCS enquanto mantinham o controle da asma e a proporção de pacientes que alcançaram uma dose final de OCS menor ou igual a 5 mg enquanto mantinham o controle da asma e levando em consideração a função adrenal. A proporção de pacientes que eliminaram OCS de manutenção foi de 62,9%. A proporção de pacientes que alcançaram uma dose de OCS menor ou igual a 5 mg (enquanto mantinham o controle da asma e não limitados pela função adrenal) foi de 81,9%. Os efeitos na redução do OCS foram semelhantes independentemente da contagem de eosinófilos no sangue na entrada do estudo (incluindo pacientes com eosinófilos no sangue < 150 células/μL) e mantidos por um período adicional de 24 a 32 semanas. A taxa de exacerbação anualizada no Estudo 6 foi comparável à relatada em estudos anteriores.

Estudo de extensão em longo-prazo

A eficácia e a segurança em longo-prazo de **FASENRA** foram avaliadas no estudo BORA (Estudo 4), um estudo de extensão com duração de 56 semanas, de fase III, de grupos-paralelos e randomizado. A segurança em longo prazo de **FASENRA** foi avaliada no estudo MELTEMI (Estudo 5), um estudo de extensão aberto de segurança (vide item Reações Adversas).

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

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

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

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

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

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

Tabela 8. Mudança em relação ao basal para a função pulmonar, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (população com intenção de tratar) [a]

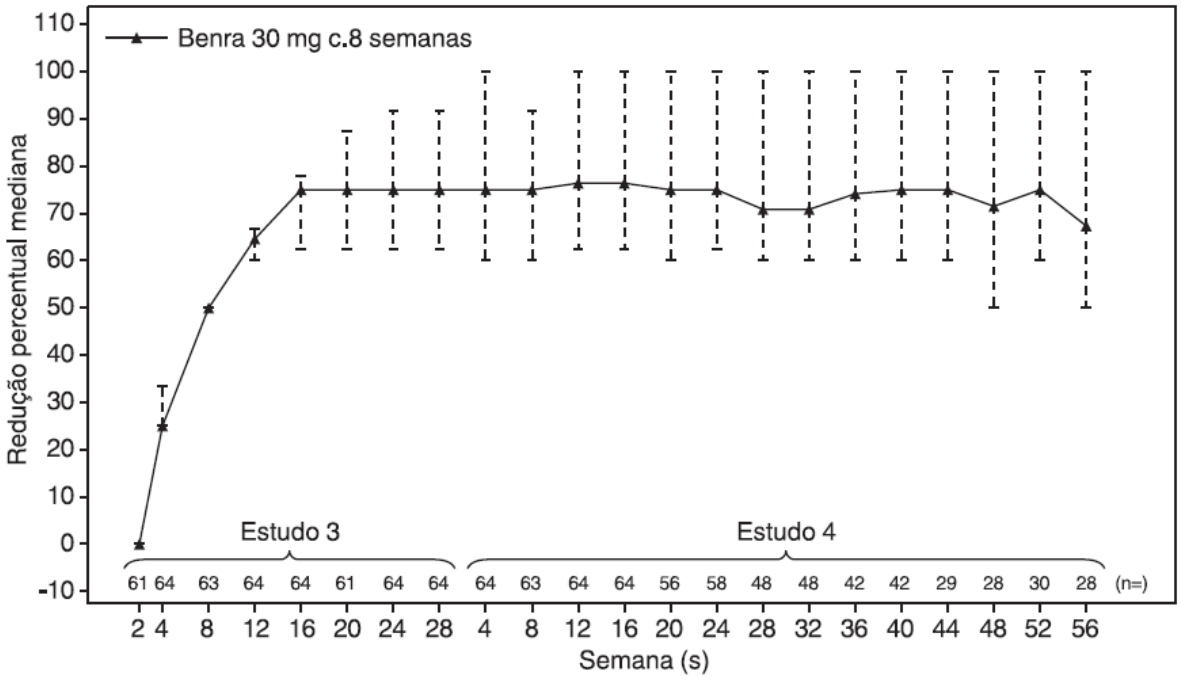
	Estudo 1 e 2 Linha de Base[b]	Estudos 1 e 2 EOT[c]	Estudo 4 EOT[d]
VEF_1 pré-broncodilatador (L)			
n	318	305	290
Média basal (DP)	1,741 (0,621)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP)[e]	--	0,343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Média basal (DP)	2,74 (0,90)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP)[e]	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Média basal (DP)	3,90 (0,99)	--	--
Mudança em relação ao basal (DP)[e]	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= número de pacientes com dados no tempo de análise. DP = desvio padrão
a. Contagens basais de eosinófilos no sangue maiores ou iguais a 300 células/µL e tomando altas doses de ICS: **FASENRA** administrado no regime de dosagem recomendado.
b. A análise integrada do basal dos Estudos 1 e 2 inclui adultos e adolescentes.
c. Análise integrada no fim do tratamento (EOT) do Estudo 1 (semana 48) e Estudo 2 (semana 56).
d. O EOT para o Estudo 4 foi a semana 48 (último tempo de análise para os dados de adultos e adolescentes).
e. O basal é anterior ao tratamento com **FASENRA** nos Estudos 1 e 2.

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

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

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



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

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

População pediátrica

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

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

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

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

A eficácia e segurança de **FASENRA** foram avaliadas em um ensaio clínico de não inferioridade, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo, com duração de tratamento de 52 semanas, em pacientes com 18 anos ou mais com GEPA. Um total de 140 pacientes com histórico de recidiva ou refração da doença foram randomizados. Os pacientes deveriam apresentar asma, eosinofilia (1.000 células/µL ou >10% dos leucócitos) e histórico de doença recorrente ou refratária tratada com prednisolona/prednisona, com ou sem terapia imunossupressora. **FASENRA** na concentração de 30 mg foi avaliado em comparação com mepolizumabe 300 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas, além da prednisolona/prednisona de base com ou sem terapia imunossupressora. A dose de corticosteroides orais (OCS) foi reduzida gradualmente a critério do investigador.

Os dados demográficos e as características iniciais são fornecidos na Tabela 9.

Tabela 9. Dados demográficos e características básicas do estudo da GEPA

	População Total (N=140)
Idade média (anos)	52
Sexo Feminino (%)	60
Brancos (%)	79
Tempo desde o diagnóstico da GEPA, anos, média (DP)	5,2 (5,64)
Histórico de ≥1 recidiva confirmada nos últimos 2 anos (%)	79
Doença refratária (%)	60
Dose diária basal de corticosteroide oral[a], mg, mediana (intervalo)	10 (5–40)
Recebendo terapia imunossupressora[b] (%)	36
ANCA positiva[c] (%)	29
BVAS basal, mediana (intervalo)	0 (0-18)
BVAS=0 (%)	52

Tabela 9. Dados demográficos e características básicas do estudo da GEPA	
	População Total (N=140)
Evidência de vasculite/inflamação eosinofílica por biópsia (%)	38

DP=desvio padrão. BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score.

a. Prednisona or prednisolona equivalente.

b. Azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

c. Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivo historicamente ou na triagem.

Remissão

O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão, definida como *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)=0 (sem vasculite ativa) mais dose de prednisolona/ prednisona ≤4 mg/dia, tanto na Semana 36 como na Semana 48. Conforme mostrado na Tabela 10, **FASENRA** demonstrou não inferioridade ao mepolizumabe no desfecho primário. Os resultados da duração acumulada da remissão e dos componentes da remissão também são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Remissão e Componentes da Remissão da GEPA						
	Remissão (OCS≤4 mg/dia + BVAS=0)		**OCS≤4 mg/dia**		**BVAS=0**	
	FASENRA[a] N=70	**Mepo[b] N=70**	**FASENRA[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**	**FASENRA[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**
Pacientes em remissão nas semanas 36 e 48						
Pacientes, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Diferenças na taxa de remissão, (%)[c] (95% IC)	1,21 (-14,11, 16,53)[f]	-- --	2,64 (-12,67, 17,95)	-- --	-1,17 (-13,27, 10,94)	-- --
Duração acumulada superior a 52 semanas, n (%)						
0 semana[d]	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
>0 a <12 semanas	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 a <24 semanas	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 a <36 semanas	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 semanas	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)
Razão de probabilidade[e] (95% IC)	1,32 (0,72, 2,40)	-- --	1,27 (0,70, 2.31)	-- --	1,50 (0,54, 4.15)	-- --

N=número de pacientes em análise.

a. FASENRA 30 mg administrada a cada 4 semanas.

b. Mepolizumabe (Mepo) 300 mg administrada a cada 4 semanas.

c. Porcentagens ajustadas do modelo.
d. Não obteve remissão em nenhum momento.
e. Razão de probabilidade >1 a favor de FASENRA.
f. Margem de não inferioridade (NI) de -25% com nível de significância unilateral de 2,5%. Como o limite inferior do IC 95% para a diferença de tratamento foi maior que -25%, foi demonstrado que a eficácia do FASENRA é não inferior à eficácia do mepolizumabe.

A proporção de pacientes que atingiram a remissão nas primeiras 24 semanas de tratamento e permaneceram em remissão até a semana 52 foi de 42% para **FASENRA** e 37% para mepolizumabe (diferença na taxa de resposta 5,54%, IC 95%: -9,30, 20,37).

Utilizando uma definição alternativa de remissão de BVAS=0 mais prednisolona/prednisona ≤7,5 mg/dia, foi observada uma eficácia consistente entre os grupos para estes desfechos.

Os pacientes alcançaram o desfecho primário de remissão nos subgrupos demográficos pré-especificados e de características basais.

Recidiva

A taxa de risco para o tempo até à primeira recidiva (definida como agravamento relacionado com vasculite, asma ou sintomas nasossinusal que requerem um aumento na dose de corticosteroides ou terapia imunossupressora ou hospitalização) foi de 0,98 (IC 95%: 0,53; 1,82). A recidiva foi observada em 30% dos pacientes em uso de **FASENRA** e em 30% dos pacientes em uso de mepolizumabe. A taxa de recidiva anualizada foi de 0,50 para pacientes que receberam **FASENRA** versus 0,49 para pacientes que receberam mepolizumabe (razão da taxa 1,03, IC de 95%: 0,56, 1,90). Os tipos de recidiva foram consistentes para pacientes que receberam **FASENRA** ou mepolizumabe.

Redução de corticosteroides orais

A dose OCS média diária durante as semanas 48 a 52 é apresentada na Tabela 11. Foi observada uma redução de 100% na dose OCS em 41% dos pacientes que receberam **FASENRA** em comparação com 26% daqueles que receberam mepolizumabe (diferença de 15,69%, IC 95%: 0,67, 30,71). Reduções de 50% ou mais foram observadas em 85% dos pacientes que receberam **FASENRA** em comparação com 74% daqueles que receberam mepolizumabe (diferença de 10,79%, IC 95%: -2,25, 23,83).

Tabela 11.	Dose média diária de corticosteroide oral durante as semanas 48 a 52 na GEPA	
	Número de Pacientes (%)	
	FASENRA[a] (N=70)	Mepolizumabe[b] (N=70)
0 mg	29 (41)	19 (27)
>0 a ≤4,0 mg	19 (27)	30 (43)
>4,0 a ≤7,5 mg	15 (21)	13 (19)
>7,5 mg	7 (10)	8 (11)
Razão de probabilidade[c] (95% IC)	1,38 (0,75, 2,54)	--

N=número de pacientes em análise.

a. FASENRA 30 mg administrada a cada 4 semanas.

b. Mepolizumabe 300 mg administrada a cada 4 semanas.

c. Razão de probabilidade >1 a favor de FASENRA.

Questionário de Controle da Asma-6 (ACQ-6)

A taxa de resposta do ACQ-6 durante as semanas 48 a 52 (definida como uma diminuição na pontuação de 0,5 ou mais em comparação com o valor basal) foi de 42% para **FASENRA** e 48% para mepolizumabe (diferença -6,16%, IC 95%: -18,52, 6,21).

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

A eficácia e a segurança de **FASENRA** foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, com duração de tratamento de 24 semanas, em pacientes com SHE com idade igual ou superior a 12 anos.

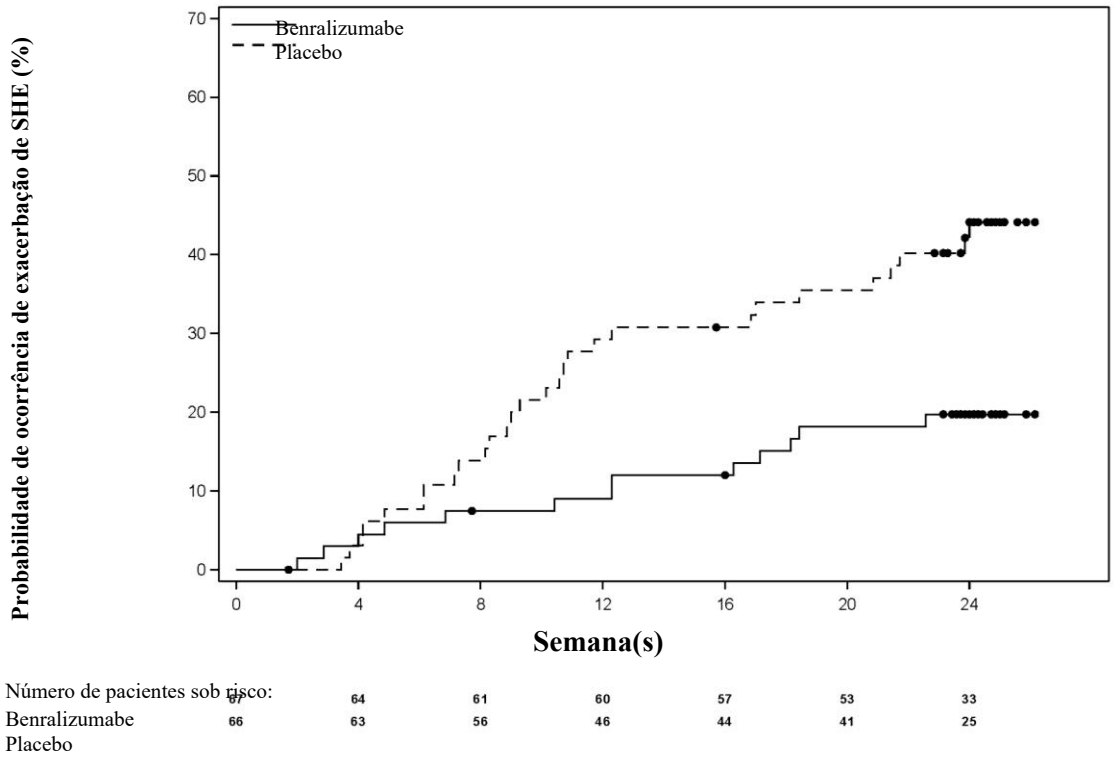
Um total de 133 pacientes (129 adultos e 4 adolescentes) que apresentavam sinais ou sintomas de exacerbação de SHE, ou que haviam experenciado pelo menos duas exacerbações de SHE nos últimos 12 meses, receberam tratamento randomizado. Na triagem, os pacientes apresentavam uma contagem de eosinófilos no sangue ≥1.000 células/µL e terapia regular com SHE estável por pelo menos 4 semanas. A terapia regular para SHE incluía corticosteroides orais (OCS), terapia imunossupressora/citotóxica ou outras terapias sintomáticas. Os pacientes foram randomizados para receber FASENRA 30 mg ou placebo, administrados por via subcutânea a cada 4 semanas, enquanto continuavam com a terapia regular com SHE estável. Pacientes com manifestações ativas e

potencialmente fatais de SHE, ou que fossem positivos para a quinase FIP1L1-PDGFRA, foram excluídos do estudo.

Tabela 12. Demografia e características basais do estudo em SHE	
	População total (N = 133)
Idade média (anos)	48
Sexo feminino (%)	62
Raça branca (%)	76
Tempo desde o diagnóstico de SHE, em anos, média (desvio padrão)	4,3 (6,0)

O desfecho primário foi o tempo até a primeira exacerbação de SHE, definida como uma manifestação clínica de SHE ou anormalidade laboratorial que resultasse em aumento ou adição de corticosteroide oral (OCS) de 10 mg/dia ou mais por pelo menos 2 dias, ou em aumento ou início de nova terapia citotóxica e/ou imunossupressora, ou hospitalização. O tratamento com **FASENRA** resultou em um atraso significativo no tempo até a primeira exacerbação de SHE (Figura 4) e em uma redução de 65% no risco de primeira exacerbação durante o período de tratamento em comparação ao placebo (razão de risco: 0,35; IC 95%: 0,18–0,69; p=0,0024).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para o tempo até a primeira exacerbação de SHE em comparação ao placebo



FASENRA promoveu melhora significativa em todos os desfechos secundários principais no estudo em SHE (Tabela 13).

Tabela 13. Principais Variáveis Secundárias de Eficácia, Estudo em SHE (População ITT)

	FASENRA[a] (N=67)	**Placebo (N=66)**
Proporção de pacientes que apresentaram exacerbação de SHE		
Pacientes com ≥1 exacerbação de SHE ou que descontinuaram o estudo [b], n (%)	15 (22)	30 (45)
Razão de chances[c] (IC 95%)	0,31 (0,14; 0,69)	--
Valor de p CMH	0,003	--
Frequência de exacerbações de SHE		
Pacientes sem exacerbação, n (%)	54 (81)	38 (58)
Pacientes com 1 exacerbação, n (%)	13 (19)	20 (30)
Pacientes com 2 exacerbações, n (%)	0 (0)	8 (12)
Pacientes com ≥3 exacerbações, n (%)	0 (0)	0 (0)
Comparação (FASENRA versus placebo)		
Taxa/ano	0,41	1,23
Razão de taxas[c] (IC 95%)	0,34 (0,18; 0,63)	--
Valor de p	0,0008	--
Tempo até a primeira recidiva hematológica[d]		
Pacientes com recidiva hematológica, n (%)	5 (7)	39 (59)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0,08 (0,03; 0,20)	--
Valor de p	<0,0001	--
Alteração em relação ao início na gravidade da fadiga segundo o PROMIS Fatigue[e]		
Alteração absoluta do basal no escore T padronizado na Semana 24, média LS (IC 95%)	-8,6 (-10,6; -6,6)	-3,9 (-6,0; -1,8)
Diferença versus placebo (IC 95%)	-4,7 (-7,6; -1,8)	--
Valor de p	0,0017	--

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, ITT=Intenção de tratar, PROMIS="Patient-Reported Outcomes Measurement Information System"

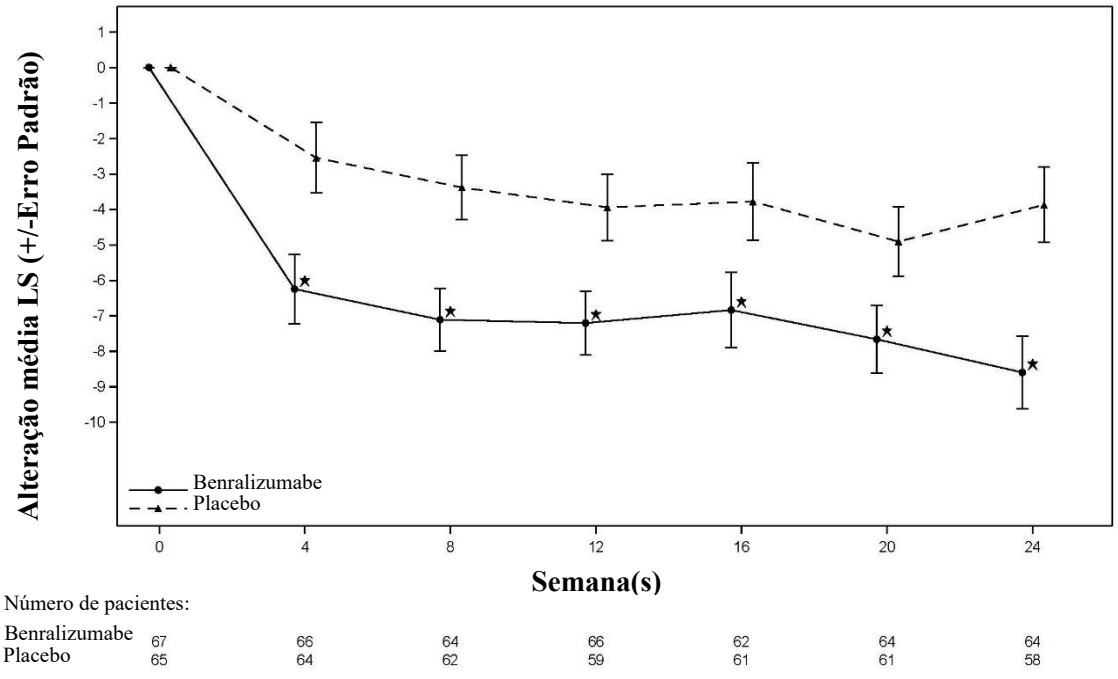
a. FASENRA 30 mg administrado a cada 4 semanas.
b. Todos os pacientes que descontinuaram o estudo sem apresentar exacerbação (placebo, n=2; FASENRA, n=2) foram incluídos na análise como se tivessem exacerbado.
c. Razão de chances, de taxas ou de risco <1 favorece FASENRA.
d. Recidiva hematológica definida como contagem de eosinófilos ≥1.000 células/µL.
e. PROMIS Fatigue Short Form 7a scale: escore T padronizado (variação de 29,4 a 83,2). Uma redução no escore indica melhora.

Durante o período de tratamento de 24 semanas, 22% dos pacientes tratados com **FASENRA** apresentaram exacerbação de SHE, em comparação a 45% dos pacientes tratados com placebo (redução relativa de 52%) (Tabela 14). Menos pacientes apresentaram exacerbações de SHE que resultaram em aumento de corticosteroide oral (OCS) com **FASENRA** (12 [18%]) em relação ao placebo (28 [42%]) ao longo das 24 semanas de tratamento. A dose cumulativa total de OCS durante o período de 24 semanas foi menor no grupo **FASENRA** (média LS de 876 mg) do que no grupo placebo (média LS de 1.221 mg). O tratamento com **FASENRA** resultou em uma redução estatisticamente significativa de 66% na taxa anualizada de exacerbações de SHE em comparação ao placebo.

O tratamento com **FASENRA** retardou o tempo até a primeira recidiva hematológica (definida como contagem de eosinófilos ≥1.000 células/µL) e resultou em uma redução significativa de 92% no risco de primeira recidiva hematológica durante o período de tratamento quando comparado ao placebo (Tabela 13).

Em relação ao placebo, o tratamento com **FASENRA** proporcionou redução estatisticamente significativa e melhora clinicamente relevante da fadiga, conforme avaliado pelo instrumento PROMIS Fatigue Short Form 7a na Semana 24 (Tabela 13) e por análises baseadas em âncoras que incorporam a percepção de melhora por parte dos pacientes. Observou-se uma maior melhora da fadiga com **FASENRA** em comparação ao placebo já na Semana 4, que foi mantida até a Semana 24 (Figura 5).

Figura 5. Alteração da média LS em relação ao basal no escore total padronizado do PROMIS Fatigue Short Form 7a



★ Diferença (benralizumabe - placebo) valor de p nominal <0,05

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do “Short Form Health Survey” (SF 36v2). Foram observadas melhorias em pacientes tratados com **FASENRA** tanto no componente físico resumido (PCS) quanto no componente mental resumido (MCS). A proporção de pacientes que atingiram o limiar de resposta de 3,4 (PCS) e 4,6 (MCS) na Semana 24 foi numericamente maior com **FASENRA** em comparação ao placebo.

População pediátrica

Um total de 4 adolescentes entre 12 e 17 anos foram incluídos no estudo de Fase 3, sendo 3 no grupo **FASENRA** e 1 no grupo placebo. Um paciente de cada grupo apresentou exacerbação de SHE durante o período de tratamento de 24 semanas. Nenhuma nova reação adversa foi identificada em adolescentes tratados com **FASENRA**.

A evidência clínica direta de Fasenra em adolescentes (12 a <18 anos) com SHE é limitada e baseia-se principalmente na extrapolação de dados de adultos com SHE. Os dados disponíveis de segurança e farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) para essa população foram obtidos principalmente a partir de dados de Fasenra em pacientes adultos e pediátricos com asma grave.

Referências bibliográficas

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

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

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

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M, on behalf of the BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of

benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:46–59. (BORA)

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

Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, Harrison T, Jackson DJ, Price D, Lugogo N, Kreindler J, Burden A, de Giorgio-Miller A, Padilla K, Martin UJ, Garcia Gil E. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab: a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022 Jan;10(1):47-58. (PONENTE)

M.E. Wechsler, P. Nair, B. Terrier, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med. 2024;390:911-921. (MANDARA)

Ogbogu PU, Roufosse F, Akuthota P, Kuna P, Groh M, Reiter A, et al. Benralizumab versus placebo for hypereosinophilic syndrome: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2026 Mar 31. doi:10.1038/s41591-026-04315-8. (NATRON)

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-5Rα) com alta afinidade (16 pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores FcγRIII das células imunológicas efetoras como as células *natural killer* (NK) levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC).

A inflamação eosinofílica é um componente importante na patogênese da asma, da GEPA e da SHE. Os eosinófilos são uma fonte rica de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, eicosanóides, leucotrienos, citocinas) e proteínas granulares (por exemplo, proteína catiônica eosinofilíca, 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/µL 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/µL, 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 em asma, o tratamento com benralizumabe também foi associado a reduções nos basófilos do sangue, e em ambos os estudos de fase I e II em asma, nos produtos dos grânulos eosinófílicos como a neurotoxina derivada do eosinófilo no soro (EDN) e proteína catiônica eosinofilica (ECP).

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

Em pacientes com GEPA, a depleção de eosinófilos no sangue foi consistente com o efeito observado nos estudos de asma. A depleção de eosinófilos no sangue foi observada no primeiro intervalo de tempo, em 1 semana de tratamento, e foi mantida durante todo o período de tratamento de 52 semanas.

Em pacientes com SHE, a depleção de eosinófilos no sangue foi consistente com o efeito observado nos estudos em asma. A redução dos eosinófilos no sangue foi constatada no primeiro intervalo de tempo observado (Semana 4) e mantida ao longo do período de tratamento de 24 semanas.

Imunogenicidade

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

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

Em pacientes com GEPA, a resposta ADA emergente do tratamento desenvolveu-se em 6 dos 67 (9%) pacientes tratados com benralizumabe durante o período de tratamento de 52 semanas do estudo fase III de controle-ativo. A atividade de anticorpos neutralizantes foi detectada em um dos pacientes positivos para ADA.

Em pacientes com SHE, a resposta de ADA emergentes do tratamento foi detectada em 7 de 66 (11%) pacientes tratados com benralizumabe durante o período de tratamento de 24 semanas do estudo de Fase 3 controlado por placebo. Um total de 2 pacientes que desenvolveram ADA emergentes do tratamento após a administração de benralizumabe apresentaram anticorpos neutralizantes.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados do teste foram positivos para os anticorpos contra o benralizumabe em ensaios específicos. A resposta ADA emergente do tratamento observada 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 resposta ADA emergente do tratamento com o benralizumabe com a resposta ADA emergente do tratamento com outros produtos pode ser duvidosa.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do benralizumabe descritas abaixo baseiam-se em análises farmacocinéticas populacionais de estudos de asma em adultos e adolescentes. Os resultados em GEPA e SHE foram, de modo geral, semelhantes aos observados em asma. 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. Em pacientes com SHE, o modelo estimou uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,22 L/dia. Após a administração subcutânea, a meia-vida de eliminação foi de aproximadamente 15,5 dias.

Populações especiais

Idade, Gênero, Raça

A análise da farmacocinética populacional indicou que não houve um efeito significante de idade, 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 asma e SHE, com idades entre 12 e 17 anos foi compatível com a de adultos. Benralizumabe não foi estudado em crianças menores de 12 anos de idade. (vide item Posologia e Modo de Usar).

Interações medicamentosas

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Carcinogênese e mutagênese

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

Toxicologia reprodutiva

Em um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, com macacas-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 a sintomas sistêmicos de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia de corticosteroides sistêmicos.

Reações de hipersensibilidade

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

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

Infecção parasitária (helmíntica)

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez

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

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

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

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

Categoria de risco na gravidez: B
Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

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

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 subcutâneas (SC) de até 30 mg/kg, uma vez a cada 2

semanas [aproximadamente 409 e 275 vezes a Dose Humana Máxima Recomendada (DHMR) com base na Área sob a Curva (ASC), e 396 e 193 vezes a DHMR com base na C_{max}]. Nenhuma alteração adversa nos parâmetros reprodutivos de macacos-cinomolgo machos ou fêmeas, relacionada ao benralizumabe, foi observada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em um estudo de grupos paralelos, duplo-cego e randomizado conduzido em 103 pacientes com idades entre 12 e 21 anos e asma grave, as respostas humorais de anticorpos induzidas pela vacinação sazonal contra o vírus influenza foram similares entre o grupo benralizumabe 30 mg e o grupo placebo.
Enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação às proteínas não estão envolvidos na depuração de benralizumabe. Não há evidência de expressão da IL-5Rα 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 (2ºC a 8°C).

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

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

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

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

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

FASENRA PEN é apresentado como uma solução de 1 mL em uma seringa preenchida montada em uma caneta aplicadora estéril (**FASENRA PEN**) de uso único. A seringa preenchida 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 montada em uma caneta aplicadora (auto-injetor). A solução é uma solução clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Asma

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.

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

A dose recomendada é de 30 mg de **FASENRA** (uma injeção) administrada por via subcutânea a cada 4 semanas.

Síndrome hipereosinofílica (SHE)

A dose recomendada é de 30 mg de **FASENRA** (uma injeção), administrada por via subcutânea a cada 4 semanas.

População pediátrica

Os dados disponíveis de **FASENRA** em adolescentes com asma 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 asma e com SHE com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de **FASENRA** em crianças e adolescentes (<18 anos de idade) com GEPA não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

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

Disfunção renal ou hepática

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

Modo de Usar

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

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

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

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

Instruções gerais para administração

Não agite. Não use se congelado.

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

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

Informações adicionais e instruções para a preparação e administração de **FASENRA** usando a caneta aplicadora (**FASENRA PEN**) são fornecidas no "Folheto de Instruções de Uso".

Incompatibilidades

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo Geral das Reações Adversas ao Medicamento

Nos estudos clínicos, em pacientes com asma grave com fenótipo eosinofílico, a reação adversa mais comumente relatada durante o tratamento foi cefaleia (8%) e faringite (5%).

A reação adversa mais frequentemente relatada em SHE foi cefaleia (16%).

Reações Adversas ao Medicamento

A Tabela 14 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos de asma grave (N=1.663) e SHE (N=67).

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥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 14. Lista tabulada das reações adversas

Classes de Sistemas e Órgãos	**Reação adversa**	**Frequência**
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia[a]	Comum
Infecções e infestações	Faringite[b]	Comum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Pirexia Reações no local de injeção	Comum
Distúrbios do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade[c]	Comum

[a.] Muito comum em SHE.
[b] Faringite incluindo: ‘faringite’, ‘faringite bacteriana’, ‘faringite viral’, ‘faringite estreptocócica’.
[c] Reações de hipersensibilidade incluindo: ‘urticária’, ‘urticária papular’, e ‘erupção cutânea’. Para exemplos das manifestações associadas e descrição do tempo até o aparecimento, vide o item Advertências e Precauções.

Resumo dos dados pós-comercialização

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

Distúrbios do sistema imunitário:
Anafilaxia (definida pelos termos preferidos agrupados: "reação anafilática", "angioedema").

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

O perfil de segurança para um total de 70 pacientes com GEPA, que receberam 30 mg de benralizumabe a cada 4 semanas durante um estudo clínico de Fase III com controle ativo, com duração de 52 semanas, foi

semelhante ao perfil de segurança estabelecido para benralizumabe. A incidência de reações adversas foi semelhante às notificadas na asma, com exceção de cefaleias, que ocorreu em 17% dos pacientes tratados com benralizumabe. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada.

Descrição de reação adversa específica

Reações no local de injeção

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

Segurança em longo prazo

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0267

Produzido por: Catalent Indiana, LLC - Bloomington - Estados Unidos da América
Ou
Produzido por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje - Suécia

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

FSN_PEN021

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 29/06/2026.

Folheto de instruções de uso

FASENRA® PEN
(benralizumabe)
30 mg/mL

Caneta aplicadora de dose única

Instruções de uso

FASENRA® PEN
benralizumabe
30 mg/mL

Solução injetável
Via subcutânea

Caneta aplicadora de dose única

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

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

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

Informações importantes

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

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

Não use seu **FASENRA PEN** se:

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

Não:

- agite seu **FASENRA PEN**
- compartilhe ou reutilize seu **FASENRA PEN**

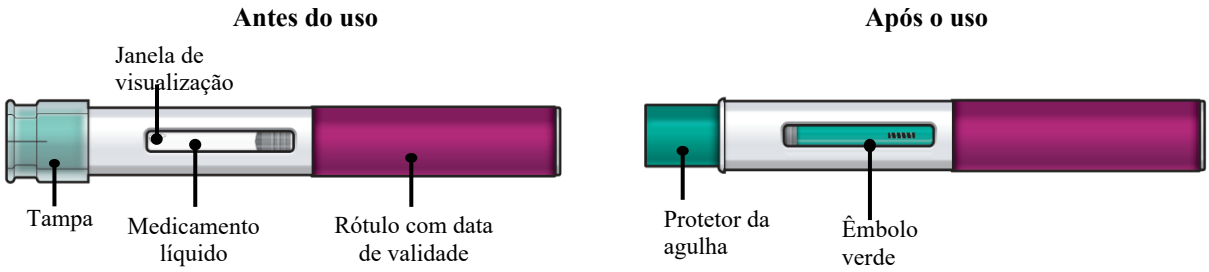
Se alguma das situações acima ocorrer, descarte o **FASENRA PEN** em um recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações e use um **FASENRA PEN** novo.

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

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

O seu FASENRA PEN

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

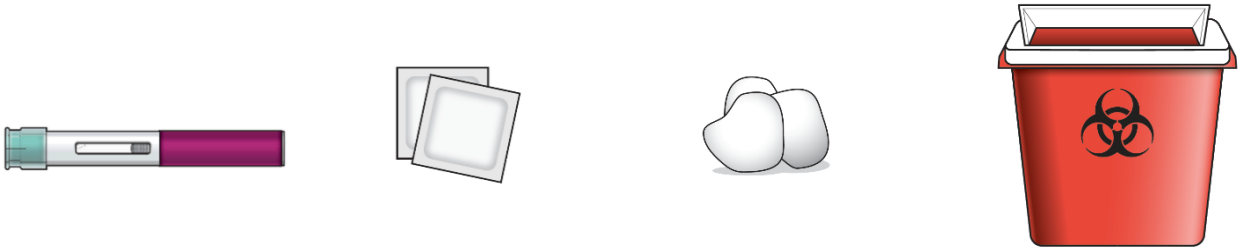


Passo 1 - Reúna os materiais necessários

- 1 **FASENRA PEN** retirado do refrigerador;
- 1 lenço embebido em álcool*;
- 1 bola de algodão ou gaze*;
- 1 recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações*.

(Consulte o Passo 10 - Descarte o FASENRA PEN usado de forma segura)

*Itens não incluídos na embalagem



FASENRA PEN | Lenço embebido em álcool | Bola de algodão ou gaze | Recipiente para objetos perfurocortantes

Passo 2 - Prepare-se para usar o seu FASENRA PEN

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

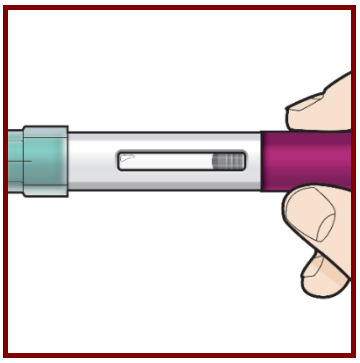
FASENRA deve ser injetado quando a solução estiver em temperatura ambiente. Antes de administrar a injeção, retire FASENRA do refrigerador e espere por aproximadamente 30 minutos até que atinja a temperatura ambiente.

Não aqueça o **FASENRA PEN** de nenhuma outra maneira. Por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou na água quente, nem coloque perto de outras fontes de calor.

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

Não remova a tampa até atingir o Passo 6.

Passo 3 - Verifique o líquido

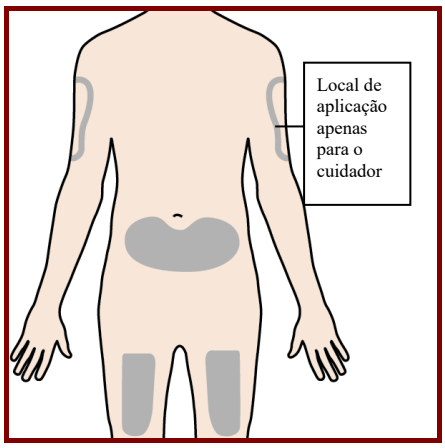


Olhe para o líquido no FASENRA PEN através da janela de visualização. O líquido deve ser transparente e incolor a ligeiramente amarelo. Pode conter pequenas partículas brancas.

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

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

Passo 4 - Escolha o local de injeção



O local de injeção recomendado é a frente da coxa.

Você também pode usar a parte inferior do seu abdômen.

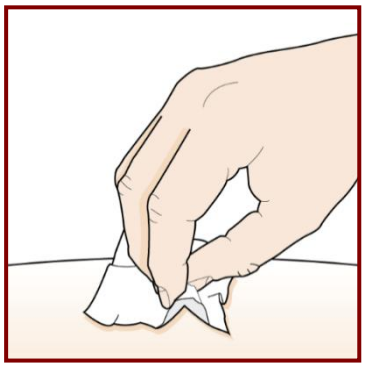
Não injete:

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

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

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

Passo 5 - Limpe o local da injeção



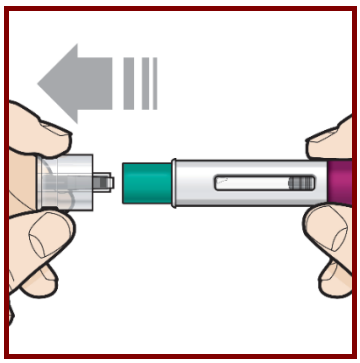
Lave bem as mãos com água e sabão.

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

Não toque na área limpa antes de injetar.

Não ventile ou sopre sobre a área limpa.

Passo 6 - Retire a tampa



Segure o **FASENRA PEN** com uma mão e puxe cuidadosamente a tampa com a outra mão.

Coloque a tampa de lado para descartá-la depois.

O protetor da agulha verde está exposto agora. Ele está presente para prevenir que você toque a agulha.

Não tente tocar a agulha ou empurrar o protetor de agulha com o seu dedo.

Não tente colocar a tampa novamente no **FASENRA PEN**. Você pode fazer com que a injeção aconteça cedo demais ou danificar a agulha.

Siga em frente para os próximos passos logo após retirar a tampa

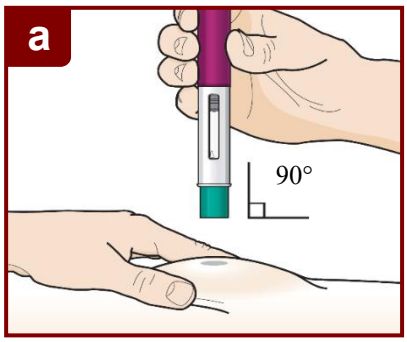
Passo 7 - Injetar FASENRA

Siga as instruções do seu profissional da saúde sobre como injetar. Você pode apertar suavemente o local de injeção ou injetar sem apertar a pele.

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

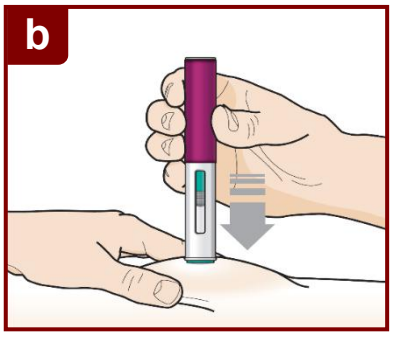
Segure o **FASENRA PEN** no lugar durante toda a injeção.

Não mude a posição do **FASENRA PEN** após o início da injeção.



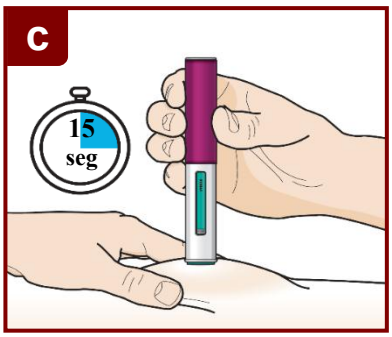
Posicione o FASENRA PEN no local da injeção.

Coloque o protetor de agulha do **FASENRA PEN** na sua pele (em um ângulo de 90 graus). Assegure-se que você consegue ver a janela de visualização.



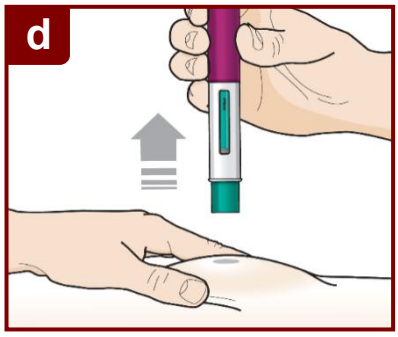
Pressione firmemente para baixo.

Você ouvirá um clique. O "clique" indica que a injeção começou. O êmbolo verde irá se mover para baixo na janela de visualização durante a injeção



Mantenha pressionado firmemente por 15 segundos.

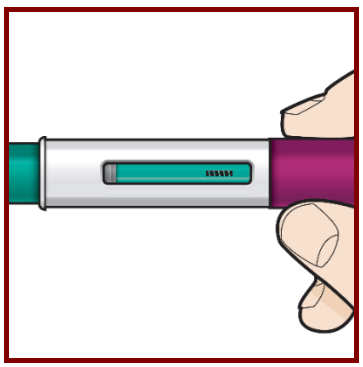
Você ouvirá um segundo "clique". O segundo clique indica que a injeção terminou. O êmbolo verde irá preencher toda a janela de visualização



Levante o FASENRA PEN verticalmente para cima.

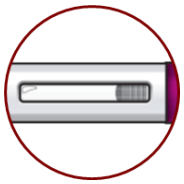
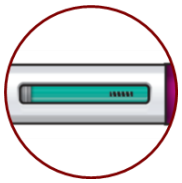
O protetor de agulha deslizará para baixo e bloqueará sobre a agulha.

Passo 8 - Verifique a janela de visualização

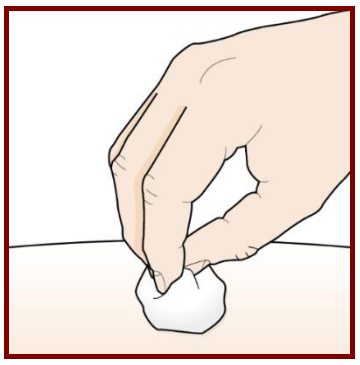


Verifique a janela de visualização para certificar-se de que todo o líquido foi injetado.

Se o êmbolo verde não preencher a janela de visualização, você pode não ter recebido a dose completa. Se isso acontecer ou se você tiver qualquer outra dúvida, ligue para o seu médico ou profissional da saúde.

Antes da injeção   Após a injeção

Passo 9 - Verifique o local da injeção



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

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

Não esfregue o local da injeção.

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

Passo 10 – Descarte o FASENRA PEN usado de forma segura

- Cada **FASENRA PEN** contém uma dose única de **FASENRA** e **não deve ser reutilizada**.
- Coloque o seu **FASENRA PEN** usado em um **recipiente para objetos perfurocortantes** resistente a perfurações logo após o uso.

Não descarte o **FASENRA PEN** no lixo doméstico.

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

Diretrizes para descarte

Descarte todo o recipiente para objetos perfurocortantes conforme as instruções do seu médico ou profissional de saúde.
Não descarte o recipiente para objetos perfurocortantes usado no lixo doméstico.
Não recicle o recipiente para objetos perfurocortantes usado.

Registro: 1.1618.0267

FSN_PEN_IFU_004

Histórico de Alteração da Bula

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

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/02/2021	0447569211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	0447569211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	Posologia e Modo De Usar	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável Seringa preenchida 30 mg/mL
07/05/2021	1761637219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2020	3862791/20-4	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	12/04/2021	Cuidados de Armazenamento do Medicamento Posologia e Modo De Usar	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável Seringa preenchida 30 mg/mL
10/10/2022	4804424/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2022	4795914/22-2	11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Menor (*)	07/10/2022	Resultados de eficácia Cuidados de Armazenamento do Medicamento Posologia e Modo De Usar Reações adversas	VP/VPS/ Folheto	Solução injetável Seringa preenchida 30 mg/mL
15/12/2023	1427667/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2023	0131015/23-1	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	16/10/2023	Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida 30 mg/mL
26/04/2024	0554528/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2021	2515422/21-2	11957 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem descartável sem alteração no material de contato com o produto (por exemplo, alteração de caneta reutilizável para caneta descartável) ou inclusão/substituição	01/08/2022	Inclusão apresentação da caneta aplicadora Apresentação Composição Cuidados de Armazenamento do Medicamento Posologia e Modo	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida Caneta aplicadora 30 mg/ mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
					da embalagem secundária funcional (por exemplo, alteração da caneta) - Moderada		de Usar		
30/04/2024	0570985/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2023	0131015/23-1	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	16/10/2023	Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida Caneta aplicadora 30 mg/mL
05/06/2025	0761521/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2025	0761521/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2025	Apresentação Resultados de eficácia Advertência e Precauções Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida Caneta aplicadora 30 mg/mL
25/07/2025	0971290/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2025	0971290/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2025	Advertência e Precauções	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida Caneta aplicadora 30 mg/mL
05/09/2025	1182781/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1421272/23-2	14/12/2023	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	01/09/2025	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Posologia e Modo	VP/VPS	Solução injetável Seringa preenchida Caneta aplicadora 30 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							de Usar Reações Adversas		
06/03/2026	0223496/26-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2026	0223496/26-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0223496/26-0	NA	NA	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 1ML + 1 CAN APLIC
---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2025	1118765/25-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	29/06/2026	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 1ML + 1 CAN APLIC