República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1028-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-77988747-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-77988747-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FASENRA / BENRALIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA, autorizada por Certificado Nº 59.019.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y Decreto Nº 150/92.

Que en IF-2020-02563153-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. el nuevo prospecto presentado para la Especialidad Medicinal denominada FASENRA / BENRALIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE EN

JERINGA PRELLENADA, autorizada por Certificado Nº 59.019.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-77988747-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.02 12:23:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 12:24:27 -03:00

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Fasenra®
Benralizumab 30 mg
Solución inyectable en jeringa precargada

Venta bajo receta | Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:
Cada jeringa precargada de **Fasenra®** contiene 30 mg de benralizumab en 1 ml.
Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, afucosilado, selectivo para interleucina-5Rα. Benralizumab pertenece a la clase IgG1/κ y se produce en células ováricas de hámster chino (CHO) mediante tecnología de recombinación de ADN. Benralizumab tiene un peso molecular de 150 kDa aproximadamente.
Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, α,α-trehalosa dihidrato, polisorbato 20, Agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico
Código ATC: R03DX10

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
Fasenra® está indicado como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma severa con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Mecanismo de acción
Benralizumab es un anticuerpo monoclonal anti-eosinofílico humanizado afucosilado (IgG1, kappa). Benralizumab se une a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 humana (IL-5Rα) con elevada afinidad (16 pM) y especificidad. El receptor de IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab da como resultado una elevada afinidad (45,5 nM) para los receptores FcγRIII sobre las células inmunitarias efectoras como las células asesinas naturales (NK) que conducen a la apoptosis de eosinófilos y basófilos a través del aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).
La inflamación eosinofílica es un componente importante en la patogenia del asma. Los eosinófilos son una rica fuente de mediadores proinflamatorios (por ejemplo, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) y proteínas de los gránulos (por ejemplo, proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa eosinofílica, neurotoxina eosinofílica y proteína básica mayor). Benralizumab, a través del aumento de la CCDA, disminuye la inflamación eosinofílica.

Propiedades farmacodinámicas:
Farmacodinamia
La respuesta farmacodinámica (disminución de los eosinófilos de la sangre) después de la administración SC de dosis repetidas se evaluó en pacientes asmáticos en un estudio de Fase 2 de 12 semanas. Los pacientes recibieron 1 de 3 dosis de benralizumab [25 mg (n=7), 100 mg (n=6) o 200 mg (n=6) SC] o placebo (n=6) cada 4 semanas por un total de 3 dosis. Los niveles sanguíneos promedio de eosinófilos en la evaluación basal fueron 400, 200, 120 y 200 células/µl en los grupos de tratamiento con 25, 100 y 200 mg de benralizumab y placebo, respectivamente. Se observó disminución de los eosinófilos sanguíneos después de la administración SC de

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

benralizumab en todos los niveles de dosis y no se observó disminución en el grupo placebo. Veinticuatro horas después de la administración, todos los grupos de dosis de benralizumab exhibieron una disminución completa o casi completa de los niveles de eosinófilos sanguíneos (0, 0 y 5 células/µl, respectivamente). No se produjeron cambios en el valor promedio de los eosinófilos sanguíneos en el grupo placebo. El efecto sobre la disminución de eosinófilos en sangre se mantuvo durante todo el período de dosificación.
En un estudio de Fase 1, se evaluó el efecto de benralizumab sobre los eosinófilos de la mucosa de la vía aérea en pacientes asmáticos con 2,5% o más eosinófilos en el esputo. Los pacientes recibieron 100 o 200 mg de benralizumab SC una vez cada cuatro semanas durante 8 semanas (grupo total de benralizumab SC n=9) o placebo como comparador (n=5). Al final del período de tratamiento de 12 semanas, se produjo una disminución promedio de eosinófilos en la mucosa de la vía aérea con respecto a la evaluación basal del 96% en el grupo tratado con benralizumab SC, considerada estadísticamente significativa (p=0,039), comparada con una disminución del 47% en el grupo placebo.
En el estudio de Fase 1, el tratamiento con benralizumab también se asoció con disminución de los basófilos en sangre y en ambos estudios de Fase 1 y 2, disminución en suero de los productos de los gránulos eosinofílicos como la neurotoxina derivada de los eosinófilos (NDE) y la proteína catiónica eosinofílica (PCE).
En los Estudios 1 y 2, luego de la administración SC de benralizumab en la dosis recomendada, los eosinófilos en sangre disminuyeron a una mediana del recuento absoluto de eosinófilos en sangre de 0 células/µl, que corresponde a una mediana de disminución del 100% (ver *Propiedades farmacodinámicas, Eficacia clínica*). Esta magnitud de disminución se observó en el primer punto de evaluación, a las 4 semanas de tratamiento y se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

Inmunogenicidad
En total, desarrollaron anticuerpos contra el fármaco 106 de 809 pacientes (13%) tratados con **Fasenra®** con el régimen de dosificación recomendado durante el período de tratamiento de 48 a 56 semanas. En la mayoría de los pacientes con ADA positivos se detectaron anticuerpos neutralizantes in vitro. La presencia de anticuerpos anti-benralizumab se asociaron a un aumento de la depuración de benralizumab y a niveles de eosinófilos en sangre más elevados en pacientes con títulos altos de anticuerpos contra el fármaco en comparación con los pacientes negativos para estos anticuerpos. No se observó una asociación entre la presencia de anticuerpos contra el fármaco con la eficacia o la seguridad.
Los datos muestran el porcentaje de pacientes con resultados positivos para anticuerpos contra benralizumab en pruebas específicas. La incidencia observada de respuesta de anticuerpos depende en gran medida de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad de la prueba, su metodología, la manipulación de las muestras, la hora de su obtención, el uso de medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra benralizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser errónea.

Eficacia clínica
La eficacia de **Fasenra®** se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo de 28 a 56 semanas de duración, en pacientes mayores de 12 años.
Dos estudios de exacerbaciones, SIROCCO (Estudio 1) y CALIMA (Estudio 2) tuvieron una duración de 48 y 56 semanas, respectivamente y aleatorizaron un total de 2.510 pacientes (adultos y adolescentes mayores de 12 años) con asma no controlada. Los

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

pacientes debían tener un antecedente de 2 o más exacerbaciones asmáticas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses, un puntaje ACQ-6 de 1,5 o más al momento de la selección y función pulmonar disminuida en la evaluación basal [volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) antes del broncodilatador menor de 80% en adultos y menor de 90% en adolescentes] a pesar del tratamiento regular con ICS en altas dosis (Estudio 1) o con ICS en dosis intermedias o altas (Estudio 2) y el tratamiento estándar habitual. Los pacientes se estratificaron por lugar geográfico, edad y recuento de eosinófilos en sangre (≥300 células/µl o <300 células/µl). Se evaluó a **Fasenra®** administrado una vez cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego cada 4 u 8 semanas como tratamiento adicional al tratamiento de base comparado con placebo.
Para el estudio de disminución de corticosteroides orales ZONDA (Estudio 3), se incluyeron en total 220 pacientes con asma que se encontraban en tratamiento diario con OCS (7,5 a 40 mg por día) además del uso regular de ICS y LABA en altas dosis, con o sin controladores adicionales para mantener el control del asma. El estudio incluyó un período introductorio de 8 semanas durante el cual se realizó la titulación del OCS hasta la dosis mínima efectiva sin perder el control del asma. El promedio de la dosis basal de OCS fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los pacientes debían tener un recuento de eosinófilos mayor o igual a 150 células/µl y antecedentes de al menos una exacerbación en los últimos 12 meses. El promedio de la dosis basal de OCS fue de 10 mg (rango: 8 a 40 mg) para los 3 grupos de tratamiento (placebo, **Fasenra®** cada 4 semanas y **Fasenra®** cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego una vez cada 8 semanas).
Si bien se estudiaron 2 regímenes posológicos de **Fasenra®** en los Estudios 1, 2 y 3, el régimen posológico recomendado es cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego continuar cada 8 semanas (ver *Posología y modo de administración*).

Tabla 1. Características demográficas y basales de los estudios sobre asma

	Población total			**ICS en altas dosis y ≥300 células/µl[a]**	
	Estudio 1 (N = 1204)	**Estudio 2 (N = 1306)**	**Estudio 3 (N=220)**	**Estudio 1 (n =809)**	**Estudio 2 (n = 728)**
Edad promedio (a)	49	49	51	49	49
Mujeres (%)	66	62	61	65	61
Caucásicos (%)	73	84	93	71	86
Tiempo de asma (años)	15	16	12	14	16
No fumadores (%)	80	78	79	81	77
Promedio de VEF_1 pre-broncodilatador basal (l)	1,67	1,76	1,85	1,66	1,78
Promedio de % de VEF_1 predictivo basal	57	58	60	56	58
Promedio de exacerbaciones en el año previo	3	3	3	3	3

[a] población con intención de tratamiento

Exacerbaciones
El criterio de valoración primario para los Estudios 1 y 2 fue la tasa de exacerbaciones de asma clínicamente significativas en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/µl que estaban recibiendo dosis altas de ICS y LABA. Una exacerbación de asma clínicamente significativa se define como

Farm. Andrea Araujo
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354
IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

agravamiento del asma que requiere el uso de corticosteroides orales/sistémicos durante al menos 3 días y/o consultas a una sala de emergencias que requieran el uso de corticosteroides orales/sistémicos y/u hospitalización. Para pacientes que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales, una exacerbación asmática clínicamente significativa que requería corticosteroides orales se definió como un aumento transitorio de los corticosteroides orales/sistémicos utilizados en dosis estables durante al menos 3 días o una única dosis inyectable de corticosteroides de depósito. En el Estudio 1, 35% de los pacientes que recibieron **Fasenra®** experimentaron una exacerbación clínicamente significativa, en comparación con 51% en los tratados con placebo. En el Estudio 2, 40% de los pacientes que recibieron **Fasenra®** experimentaron una exacerbación clínicamente significativa en comparación con 51% de los tratados con placebo. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron **Fasenra®** experimentaron disminuciones significativas de las tasas de exacerbaciones anuales (Tabla 2). En el Estudio 2, se produjeron demasiado pocos eventos en la rama de tratamiento con placebo para extraer conclusiones sobre las exacerbaciones que requirieron hospitalización o visitas a la sala de emergencias.

Tabla 2. Tasa de exacerbaciones clínicamente significativas, Estudios 1 y 2 (Población ITT)[a]

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

a. Recuentos basales de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/µl y en tratamiento con ICS en altas dosis

Los resultados de las exacerbaciones en pacientes con recuentos basales de eosinófilos menores de 300 células/µl que tomaban ICS en altas dosis se presentan en la Tabla 5.

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

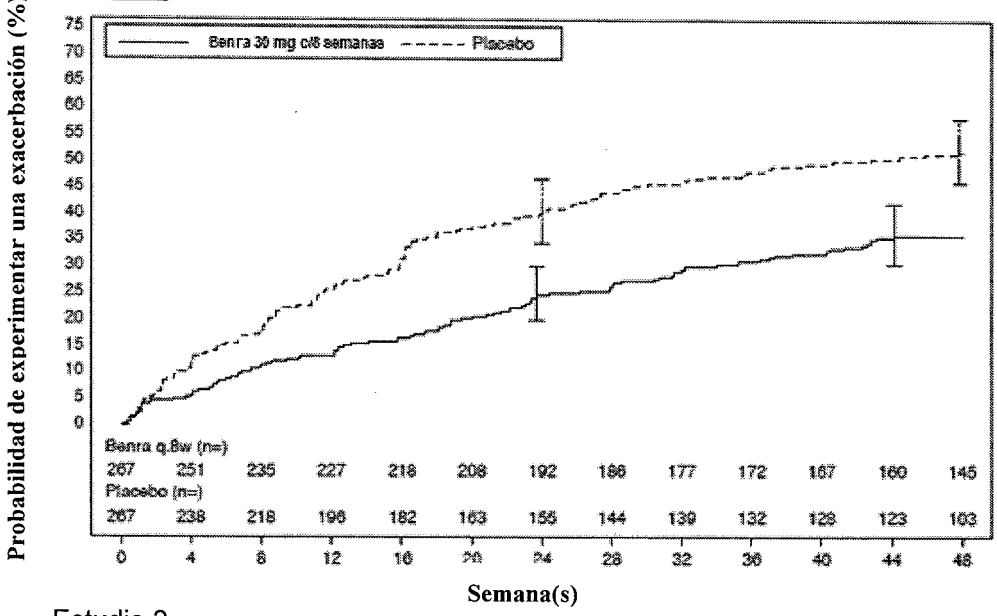
Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

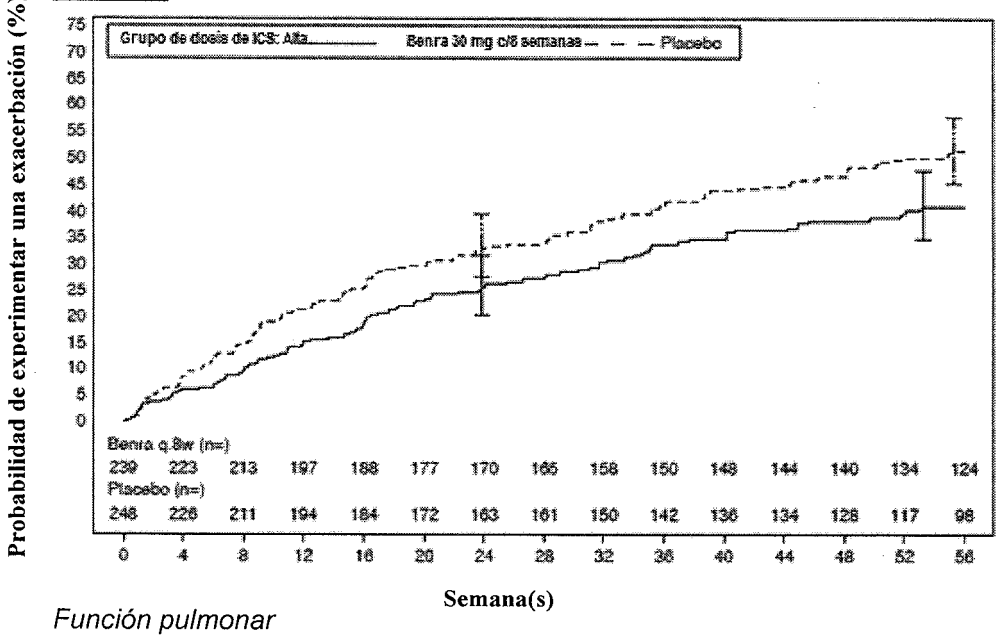
AstraZeneca

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

Estudio 1



Estudio 2



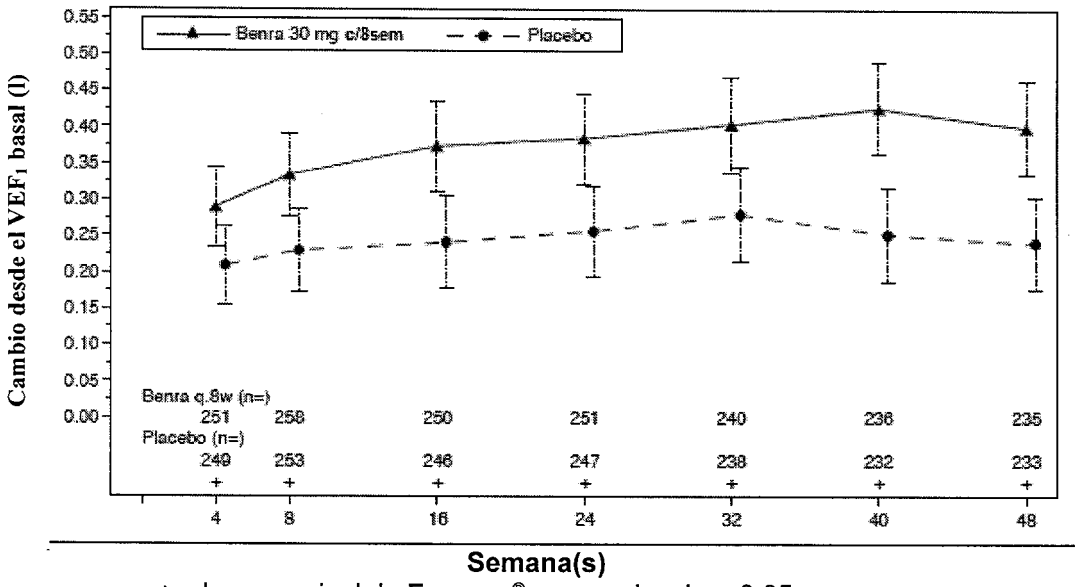
Función pulmonar

El cambio del VEF_1 promedio desde la evaluación basal medido para ambos estudios se presentan en la **Figura 2**. En comparación con placebo, **Fasenra®** produjo mejorías constantes a lo largo del tiempo en el cambio del VEF_1 promedio desde la evaluación basal.

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

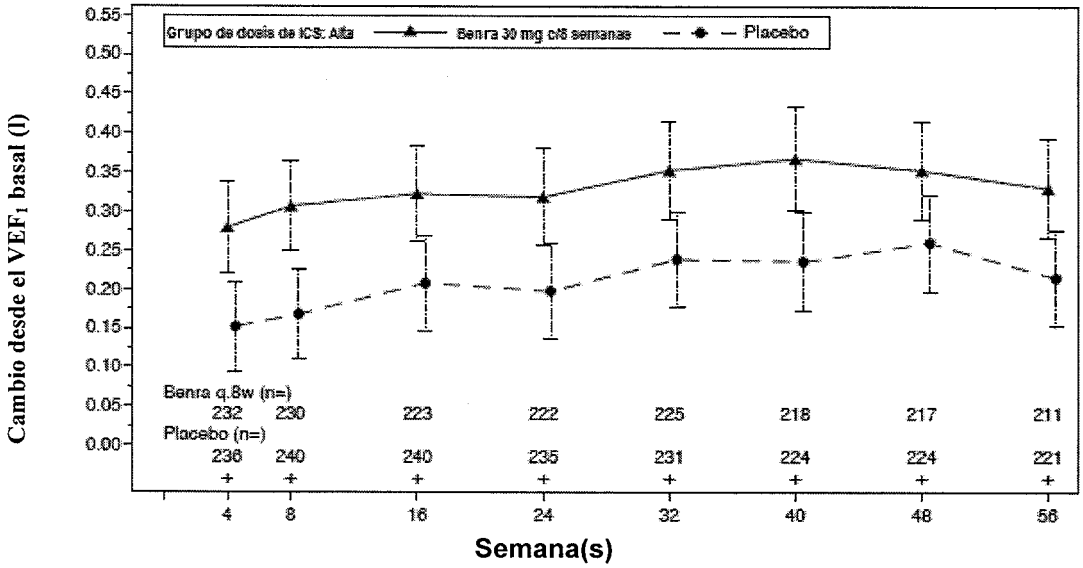
Figura 2. Cambio en el VEF_1 pre broncodilatador promedio desde la evaluación basal (l), Estudios 1 y 2

Estudio 1



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

Estudio 2



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

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

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

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 3 Valores promedio de variables secundarias seleccionadas de eficacia, Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		**Estudio 2**	
	Fasenra® n[a]=267	**Placebo n[a]=267**	**Fasenra® n[a]=239**	**Placebo n[a]=248**
VEF_1 pre-broncodilatador (l)				
Media basal	1,660	1,654	1,758	1,815
Mejoría desde la evaluación basal	0,398	0,239	0,330	0,215
Diferencia (IC 95%) [d]	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
Puntaje total de síntomas de asma[b]				
Media basal	2,68	2,74	2,76	2,71
Mejoría desde la evaluación basal	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Diferencia (IC 95%) [e]	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
ACQ-6[c]				
Media basal	2,81	2,90	2,0	2,5
Mejoría desde la evaluación basal	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Diferencia (IC 95%)	-0,29 (-0.48, -0.10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	

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

[b] Escala de síntomas de asma: puntaje total desde 0 (mínimo) hasta 6 (máximo); puntaje de síntomas diurnos y nocturnos de asma desde 0 (mínimo) hasta 3 (máximo). Los puntajes diurnos y nocturnos fueron similares.

[c] Cuestionario de Control del Asma (ACQ-6): uso de broncodilatadores y puntaje de síntomas desde 0 (totalmente controlada) hasta 6 (severamente no controlada); valores promedios totales ≤0m75 (bien controlados), 0,75 a <1,5 (parcialmente controlados) y ≥1,5 (no controlados).

[d] Comparación de **Fasenra®** con placebo en Estudios 1 (p=0,001) y 2 (p=0,010)

[e] Comparación de **Fasenra®** con placebo en Estudios 1 (p=0,012) y 2 (p=0,019)

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

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

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos de los Estudios 1 y 2 identificaron que los pacientes con mayores antecedentes de exacerbaciones y recuentos de eosinófilos más elevados en

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

la evaluación basal son predictores potenciales de una mejor respuesta al tratamiento. Cuando se consideran solos o en combinación, estos factores podrían identificar mejor a los pacientes que pueden alcanzar una mayor respuesta al tratamiento con benralizumab.

Antecedentes de exacerbaciones

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

Tabla 4. Tasa de Exacerbaciones por Cantidad de Exacerbaciones en el último año, Estudios 1 y 2 (Intención de tratar)

	Estudio 1		**Estudio 2**	
	Fasenra® (N=267)	Placebo (N=267)	**Fasenra®** (N=239)	Placebo (N=248)
Basal de 2 exacerbaciones				
n	164	149	144	151
Tasa (diferencia)	0,57	1,04	0,63	0,62
Diferencia	-0,47	--	0,01	--
Razón de tasas (IC 95%)	0,55 (0,37, 0,80)	--	1,01 (0,70, 1,46)	--
Basal de 3 exacerbaciones o más				
n	103	118	95	97
Tasa	0,84	2,15	0,82	1,65
Diferencia	-1.28	--	-0,84	--
Razón de tasas (IC 95%)	0,43 (0,29, 0,63)	--	0,49 (0,33, 0,74)	--

Los pacientes con antecedentes de 3 exacerbaciones o más tuvieron un cambio promedio en el VEF1 de 0,235 L (IC 95%: 0,088, 0,382) y 0,265 L (IC 95%: 0,115, 0,415) al final del tratamiento con **Fasenra®**, en los Estudios 1 y 2, respectivamente. Aquellos con antecedentes de 2 exacerbaciones tuvieron un cambio promedio en el VEF_1 de 0,113 L (IC 95%: -0,002, 0,228) y 0,029 L (IC 95%: -0,079, 0,137), en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

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

Recuento de eosinófilos en sangre

Se observaron disminuciones en las tasas de exacerbaciones independientemente del recuento basal de eosinófilos; Sin embargo, los recuentos de eosinófilos más elevados se identificaron como un predictor potencial de mejor respuesta al tratamiento con **Fasenra®**, particularmente para el VEF_1 (véanse las Tablas 2 y 3). La Tabla 5 presenta los resultados en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/ul que estaban recibiendo dosis elevadas de ICS.

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 5. Eficacia en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células/µl, Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		**Estudio 2**	
	Fasenra® nª=131	**Placebo nª=140**	**Fasenra® nª=125**	**Placebo nª=122**
Exacerbaciones clínicamente significativas				
Tasa	1,11	1,34	0,83	1,38
Razón de tasas (IC)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
VEF_1 pre-broncodilatador (l)				
Media de cambio	0,248	0,145	0,140	0,156
Diferencia (IC)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	
Puntaje total de síntomas de asma				
Media de cambio	-1,06	-0,77	-0,95	-0,95
Diferencia (IC)	-0,29 (-0,57, -0,01)		0,01 (-0,28, 0,29)	

El número de pacientes (n) en cada variable, varía ligeramente debido a la cantidad de pacientes con datos disponibles para cada variable. Los resultados se presentan según los últimos datos disponibles para cada variable.
En los Estudios 1 y 2 combinados se observó una disminución en la tasa de exacerbaciones numéricamente mayores en pacientes con números basales de eosinófilos en sangre más elevados. Los análisis también mostraron mayores mejorías en el VEF_1 en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre más elevados.

Estudio de disminución de la dosis de OCS
El estudio 3 evaluó el efecto de **Fasenra®** sobre la disminución del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de disminución de la dosis final de OCS con respecto a la evaluación basal durante las Semanas 24 a 28, manteniendo el control del asma. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron **Fasenra®** lograron mayores reducciones de la dosis diaria de mantenimiento de corticosteroides orales, manteniendo el control del asma. Se observaron disminuciones de 50% o más en la dosis de OCS en 48 (66%) de los pacientes que recibieron **Fasenra®**, en comparación con 28 (37%) de los tratados con placebo. La proporción de pacientes con una dosis promedio final menor o igual a 5 mg en las Semanas 24 a 28 fue de 59% para **Fasenra®** y 33% para los tratados con placebo (cociente de probabilidades [odds ratio] 2,74, IC 95%: 1,41, 5,31). Al mismo tiempo, los pacientes tratados con **Fasenra®** mantuvieron el control de su asma, reflejado por la mejoría de la función pulmonar, la disminución de los síntomas y la necesidad de medicación de rescate. Sólo los pacientes con una dosis basal optimizada de OCS de 12,5 mg o menos tenían la posibilidad de alcanzar una disminución de la dosis de OCS del 100% durante el estudio. Entre esos pacientes, 52,4% (22 de 42) de los que recibieron **Fasenra®** y 19% (8 de 42) de los tratados con placebo alcanzaron una disminución de la dosis de OCS de 100%. La Tabla 6 resume los resultados del Estudio 3. Además, el porcentaje de reducción de exacerbaciones de los pacientes que recibieron **Fasenra®** en comparación con los tratados con placebo fue del 70% (tasa 0,54 contra 1,83, razón de tasas 0,30, IC 95%: 0,17, 0,53) y la reducción de las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o visitas a sala de emergencias fue del 93% (tasas 0,02 contra 0.32, razón de tasas 0,07, IC 95%: 0,01, 0,63).

Farm. Andrea Avanguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

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

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

Población pediátrica
En los estudios de fase 3 se incluyeron 108 adolescentes de 12 a 17 años con asma (Estudio 1: n=53, Estudio 2: n=55). De estos, 46 recibieron placebo, 22 recibieron **Fasenra®** cada 4 semanas y 40 recibieron **Fasenra®** cada 4 semanas por 3 dosis, seguidas de administraciones cada 8 semanas. Los pacientes debían tener antecedentes de 2 exacerbaciones asmáticas o más que requirieron tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses y función pulmonar disminuida en la evaluación basal (VEF_1 pre-broncodilatador <90%) a pesar del tratamiento regular con dosis medias o altas de ICS y LABA, con OCS o sin ellos u otro tratamiento para controlar la enfermedad. En estos estudios, la tasa de exacerbaciones asmáticas en pacientes adolescentes tratados con **Fasenra®** administrado en el régimen posológico recomendado fue de 0,70 (n=40, IC 95% 0,42, 1,18) contra 0,41 para el placebo (n=46, IC 95% 0,23, 0,73) [cociente de tasas 1,70, IC 95%: 0,78, 3,69]. El perfil de eventos adversos en adolescentes en general fue similar al de la población general en los estudios de fase 3 (ver *Reacciones adversas*).

Propiedades farmacocinéticas:
Luego de la administración subcutánea en un rango de dosis de 2 a 200 mg en pacientes con asma, la farmacocinética de benralizumab fue proporcional a la dosis.
Absorción:
Después de la administración subcutánea a pacientes con asma, la vida media de absorción fue de 3,6 días. Basados en el análisis farmacocinético de la población, la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 58% aproximadamente y no se observaron diferencias clínicamente significativas en la biodisponibilidad relativa con la administración en el abdomen, el muslo o el brazo.
Distribución:
Basados en el análisis farmacocinético de la población, el volumen de distribución central y periférico de benralizumab fue de 3,2 L y 2,5 L, respectivamente, para un individuo de 70 kg.
Biotransformación:
Benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo y no limitadas al tejido hepático.
Eliminación:

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

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

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos (≥65 años de edad)

Basados en el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó la depuración de benralizumab.

Género, Raza

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Uso en pediatría

Basados en el análisis farmacocinético de la población, la farmacocinética de benralizumab en adolescentes de 12 a 17 años ha sido similar a la observada en adultos. Benralizumab no se estudió en niños (5-11 años) (ver *Posología y modo de administración*).

Interacciones medicamentosas

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

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

Carcinogénesis y mutagénesis

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

Toxicología reproductiva

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

AstraZeneca

Posología
La dosis recomendada es 30 mg de **Fasenra®** por inyección subcutánea cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y a partir de entonces, cada 8 semanas.
Población pediátrica
Los datos disponibles sobre **Fasenra®** en adolescentes de 12 a 17 años se describen en *Propiedades farmacocinéticas*, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Fasenra®** en niños de 5 a 11 años.
Pacientes ancianos
No se requieren ajustes de dosis para pacientes ancianos (ver *Propiedades farmacocinéticas*).
Disfunción renal y hepática
No se requieren ajustes de dosis para pacientes con disfunción renal o hepática (ver *Propiedades farmacocinéticas*).
Método de administración
Fasenra® debe administrarse como inyección subcutánea por un profesional de la salud. En línea con la práctica clínica, se recomienda controlar a los pacientes después de la administración de agentes biológicos (ver *Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad*).
Fasenra® se debe administrar en el brazo, muslo o abdomen. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con algún endurecimiento (ver *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación*).

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:
No agitar. No utilizar si se ha congelado.
Instrucciones para la administración

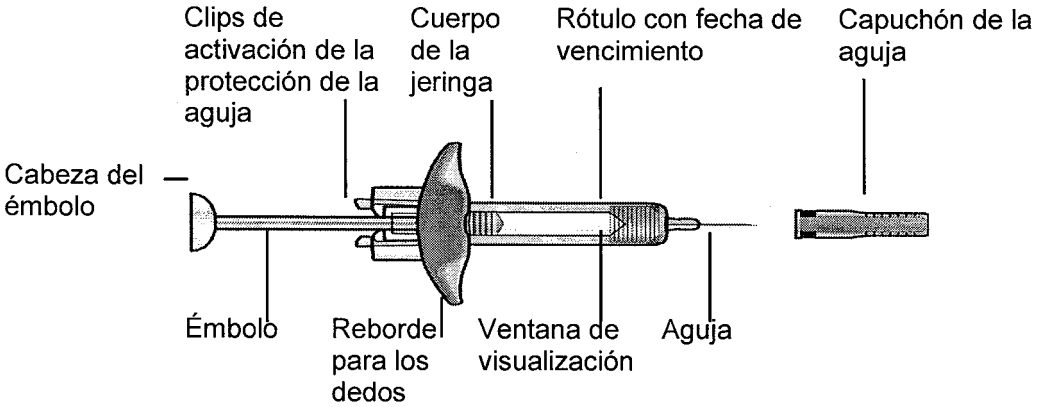
Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Antes de la administración, permita que la jeringa alcance temperatura ambiente. Esto en general requiere unos 30 minutos. Administrar dentro de las 24 horas o descartar en un contenedor para objetos punzantes.

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

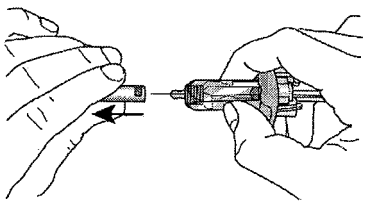
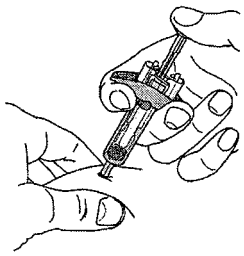
Ver la **Figura 1** a continuación para identificar los componentes de la jeringa precargada que se mencionan en los pasos para la administración.

Figura 1

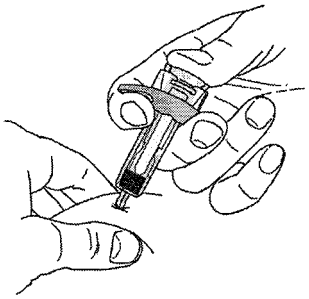
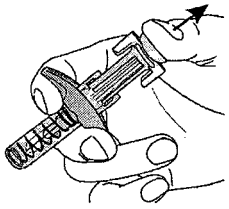


No toque los clips de activación de la protección de la aguja para prevenir su activación prematura.

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

2 	No retire el capuchón de la aguja hasta que esté listo para aplicar la inyección. Sosteniendo el cuerpo de la jeringa, retire el capuchón de la aguja tirando hacia afuera. No sostenga el émbolo o la cabeza del émbolo mientras retira el capuchón de la aguja dado que el émbolo podría moverse. Si la jeringa precargada se daña o contamina (por ejemplo, si se cae sin el capuchón de la aguja), descártela y utilice una jeringa precargada nueva.
3 	Pellizque suavemente la piel e inserte la aguja en el sitio de inyección recomendado (es decir, brazo, muslo o abdomen)

Farm. Andrea Avanguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

4 	Inyecte toda la medicación empujando el émbolo en todo su trayecto hasta que la cabeza del émbolo se encuentre **completamente entre** los clips de activación de la protección de la aguja. **Esto es necesario para activar el protector de la aguja.**
5 	Después de la inyección, mantenga la presión sobre la cabeza del émbolo y retire la aguja de la piel. Libere la presión sobre la cabeza del émbolo para permitir que el protector de la aguja la cubra. **No vuelva a tapar la jeringa precargada.**
6 Descarte la jeringa utilizada en un contenedor para elementos punzantes.	

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Fasenra® no debe utilizarse para el tratamiento de exacerbaciones agudas de asma.
Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.
No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento con **Fasenra®**. La disminución de las dosis de corticosteroides, si corresponde, debe der gradual y realizarse con la supervisión de un médico.
Reacciones de hipersensibilidad
Se produjeron reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, urticaria, urticaria papular, erupción) después de la administración de **Fasenra®**. Estas reacciones pueden ocurrir en las primeras horas posteriores a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío (es decir, días).
Los antecedentes de anafilaxia no relacionada con benralizumab podrían ser un factor de riesgo para la anafilaxia tras la administración de **Fasenra®**. Según la práctica clínica, los pacientes deben ser monitorizados durante un tiempo adecuado tras la administración de **Fasenra®**.
En caso de una reacción por hipersensibilidad debe discontinuarse definitivamente la administración de **Fasenra®** e iniciar un tratamiento adecuado.
Infección parasitaria (por helmintos)
Los eosinófilos pueden estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones conocidas por helmintos se excluyeron de la participación en estudios clínicos. Se desconoce si **Fasenra®** puede influir en la respuesta de los pacientes contra las infecciones por helmintos.

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-00930174-APN-DNPM#ANMAT

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:
No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas.
Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5Rα en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones crónicas de las citocinas proinflamatorias sistémicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Embarazo
Los datos de los estudios clínicos sobre exposición durante el embarazo son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado al fármaco.
Los anticuerpos monoclonales como el benralizumab se transportan a través de la placenta en forma lineal a medida que progresa la gestación; por lo tanto, es probable que la exposición potencial del feto sea mayor durante el segundo y el tercer trimestre de gestación.
En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en monos cynomolgus no se observaron efectos maternos, embriofetales o post nacimiento sobre el desarrollo con dosis de benralizumab de 10 o 30 mg/kg IV (en bolo) administrados a partir del día de gestación (DG) 20 a DG22, en DG35, y cada 14 días a partir de entonces durante toda la gestación y hasta 1 mes después del parto (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).
Es preferible evitar el uso de **Fasenra®** durante el embarazo. Se debe considerar la administración de **Fasenra®** a mujeres embarazadas únicamente si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto.
Lactancia
Se desconoce si benralizumab o sus metabolitos se excretan en la leche humana o de animales; por lo tanto, no es posible descartar el riesgo para el niño amamantado.
Se debe decidir si se discontinúa el amamantamiento o si se discontinúa/abstiene del tratamiento con benralizumab teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.
Fertilidad
No se realizaron estudios de fertilidad en seres humanos.
Los parámetros de fertilidad se evaluaron en un estudio de 9 meses, de dosis repetidas en monos cynomolgus con dosis IV de hasta 25 mg/kg o en dosis SC de hasta 30 mg/kg cada 2 semanas (aproximadamente 409 y 275 veces la DMRH del AUC y 396 y 193 veces la DMRH de la $C_{máx}$). No se observaron cambios adversos relacionados con el benralizumab en los parámetros reproductivos de monos cynomolgus machos o hembras.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:
Fasenra® no influye o tiene influencia mínima sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

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

REACCIONES ADVERSAS:
Resumen general de las reacciones adversas al fármaco

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-00930174-APN-DGCBRANMAT

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

Reacciones adversas al fármaco
En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 7 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.
La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7 Lista de reacciones adversas

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

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.
** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papular' y 'Erupción'. Véanse ejemplos de las manifestaciones asociadas reportadas y tiempo de aparición en la sección *Advertencias y precauciones.*

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

Resumen de información post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de **Fasenra®**
Por lo general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia, dado que tales reacciones han sido informadas de manera espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. La frecuencia de estas

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

IF-2020-00930174-APN-DNPM#ANMAT

reacciones adversas es, por lo tanto, "desconocida" (no puede ser estimada a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunitario

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

SOBREDOSIS:
En estudios clínicos se administraron dosis de hasta 200 mg por vía subcutánea a pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis.
No hay un tratamiento específico para la sobredosis de benralizumab. Si se produce una sobredosis, el paciente debe tratarse con medidas de sostén, con control adecuado, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO
Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). Almacenar la jeringa precargada en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE
Un ml de solución en una jeringa de vidrio tipo I precargada estéril para un solo uso, con una aguja calibre 29 de ½ pulgada, de acero inoxidable, un protector de aguja rígido y un tapón recubierto con Fluorotec en un dispositivo de seguridad pasiva.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 1 jeringa precargada con dosis única.

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

Elaboración y acondicionamiento primario en: COOK Pharmica LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana, IN 47403, Estados Unidos.
Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Amylin Ohio LLC, 8814 Trade Port Drive, 45071, West Chester, Ohio, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.,** Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.019. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-04939114-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Enero de 2020

Referencia: PROSPECTO FASENRA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:24:59 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:24:38 -03:00