



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Densurko®
depemoquimabe

APRESENTAÇÃO
Solução injetável

Densurko® é apresentado em embalagem com 1 caneta aplicadora ou com 1 seringa preenchida.
Cada caneta aplicadora contém 100 mg de depemoquimabe em 1 mL e cada seringa preenchida contém 100 mg de depemoquimabe em 1 mL.

USO SUBCUTÂNEO.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (Ver posologia).

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora contém:
depemoquimabe.....100 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 mL

Cada seringa preenchida contém:
depemoquimabe.....100 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 mL

*Excipientes: cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose di-hidratada, cloridrato de L-arginina, polissorbato 80, edetato dissódico e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Densurko® (depemoquimabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma em pacientes adultos e pediátricos acima de 12 anos de idade com inflamação do tipo 2 caracterizada por um fenótipo eosinofílico que são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios (CI) em doses médias a altas associados a outro controlador da asma.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Densurko® (depemoquimabe) é indicado como tratamento de manutenção complementar à corticosteróides intranasais em pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave nos quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Asma

A eficácia de **Densurko®** foi avaliada em 2 estudos clínicos replicados, randomizados (proporção de 2:1 para **Densurko®** e placebo), duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos e multicêntricos com uma duração de tratamento de 52 semanas (SWIFT-1 e SWIFT-2). Os 2 estudos incluíram pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com asma caracterizada por inflamação do tipo 2 com fenótipo eosinofílico. Nesses estudos, **Densurko®** 100 mg foi administrado pela via subcutânea uma vez a cada 6 meses para um total de 2 doses, além da terapia padrão de tratamento. Os pacientes deveriam ter tido 2 ou mais exacerbações de asma que requerem tratamento com corticosteroides sistêmicos (SCS) nos últimos 12 meses, enquanto estavam utilizando doses médias a altas de corticosteróides inalatórios (CI) e pelo menos um controlador adicional da asma. Os pacientes também deveriam ter uma contagem de eosinófilos no sangue de > 150 células/mcL na triagem ou > 300 células/mcL documentada no ano anterior à entrada no estudo e função pulmonar reduzida na linha de base (volume expiratório forçado pré-broncodilatador em 1 segundo [VEF1] < 80% previsto normal em adultos e [VEF1] < 90% ou relação VEF1/capacidade vital forçada [CVF] < 0,8 em adolescentes). Os pacientes foram inscritos sem a necessidade de uma pontuação mínima no *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5). **Densurko®** foi administrado como complemento ao tratamento de base da asma, o qual foi continuado durante toda a duração dos estudos. A população do Conjunto de Análise Completa (FAS) consistiu de 762 pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de **Densurko®** ou placebo nos 2 estudos (382 no estudo SWIFT-1 e 380 no estudo SWIFT-2).

Os dados demográficos e as características basais dos pacientes nesses 2 estudos são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e características basais (população FAS)

	SWIFT-1 N = 382	SWIFT-2 N = 380
Idade (y) dos pacientes, média (DP)	54 (14.2)	53 (16.2)
Feminino, n (%)	223 (58)	241 (63)
Branco, n (%)	316 (83)	272 (72)
Duração da asma, anos, média (DP)	22 (16.2)	25 (18.5)
Média do VEF ₁ (DP) pré-broncodilatador % previsto	62 (15.2)	62 (15.9)
% de reversibilidade média (DP)	17 (15.3)	18 (17.4)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

	SWIFT-1 N = 382	SWIFT-2 N = 380
Contagem de eosinófilos, células/mcL, mediana (mín, máx)	310 (20, 2360)	340 (10, 4440)
Número médio de exacerbações no último ano (DP)	2.2 (0.69)	2.7 (1.92)
Uso de CI em dose média (%) ^a	179 (47)	154 (41)
Uso de CI em altas doses (%) ^a	203 (53)	226 (59)
Uso de CI + LABA + LAMA (%)	95 (25)	127 (33)
Pontuação total média do SGRQ (DP), intervalo de 0 a 100	44.3 (20.70)	44.5 (18.69)
Pacientes com ACQ ≥ 1,5 no início do estudo (%)	280 (75)	279 (75)
Uso de CO (%)	21 (5)	19 (5)
IgE total, U/mcL, Mediana (mín, máx)	185 (1.9, 12,142)	180 (2.2, 16,198)

ACQ-5 = Questionário de Controle da Asma, VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo, CO = Corticoide oral; IgE = imunoglobulina E; CI = corticoide inalatório; SGRQ = *St. George's Respiratory Questionnaire*.

^a dose média de CI = 500 mcg de propionato de fluticasona (PF) dose medida diária ou equivalente; Alta dose de CI > 500 mcg PF dose medida diária ou equivalente.

Exacerbações

O desfecho primário de eficácia para os estudos SWIFT-1 e SWIFT-2 foi a taxa anualizada de exacerbações clinicamente significativas durante o período de tratamento de 52 semanas. Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como agravamento da asma que requer o uso de corticosteroides sistêmicos (CS) (intravenosos ou orais por pelo menos 3 dias ou uma dose única de corticosteroide intramuscular) e/ou hospitalização e/ou visita ao pronto-socorro. Para pacientes em uso de CS de manutenção, foi necessário minimamente dobrar a dose de manutenção existente por pelo menos 3 dias. Todos os pacientes com exacerbação foram tratados com CS e a maioria permaneceu no estudo.

Nos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, a taxa anualizada de exacerbações de asma foi significativamente menor nos pacientes que receberam **Densurko®** em comparação com o placebo (Tabela 2). Durante o período de tratamento de 52 semanas, menos pacientes apresentaram exacerbações nos grupos de **Densurko®** (32% e 32%) em comparação com os grupos de placebo (46% e 50%) nos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, respectivamente.

Tabela 2. Resultados do desfecho primário de exacerbação (população FAS)

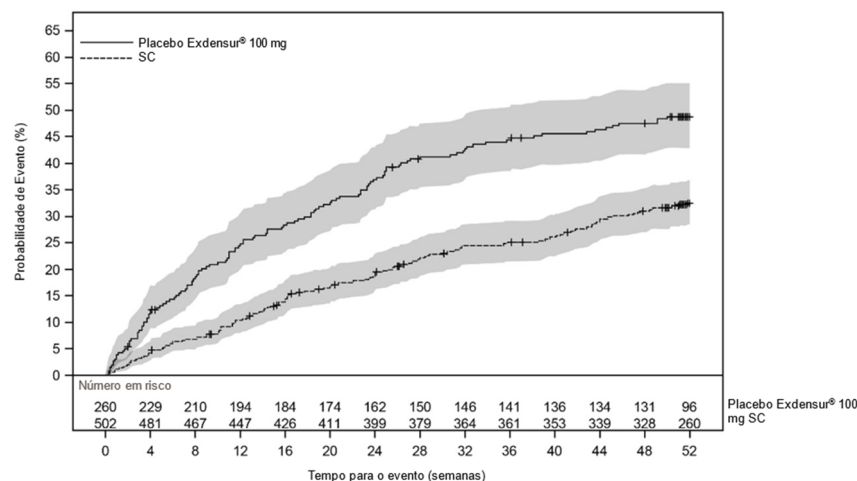
	SWIFT-1		SWIFT-2	
	Densurko® N = 250	Placebo N = 132	Densurko® N = 252	Placebo N = 128
Taxa de exacerbação da asma anualizada				
Taxa de exacerbação por ano	0.46	1.11	0.56	1.08
Razão de taxa (IC 95%)	0.42 (0.30, 0.59)		0.52 (0.36, 0.73)	
Redução percentual (IC 95%)	58% (41%, 70%)		48% (27%, 64%)	
Valor de p	<0,001		<0,001	

FAS = Conjunto de Análise Completo (*Full Analysis Set*)

A porcentagem de pacientes com exacerbações que requereram hospitalização e/ou visita ao pronto-socorro foi menor para pacientes tratados com **Densurko®** (1% e 4%) em comparação com placebo (8% e 10%) nos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, respectivamente. Em uma análise combinada, a porcentagem de pacientes com exacerbações que requereram hospitalização e/ou visita ao pronto-socorro ao longo de 52 semanas foi de 3% para o **Densurko®** em comparação com 9% para o placebo. **Densurko®** reduziu a taxa de exacerbações em 72% em comparação com o placebo (razão de taxa [RR]: 0,28; IC 95%: [0,13, 0,61]).

Em uma análise combinada, tendo como base o tempo até a primeira análise de exacerbação, o tratamento com **Densurko®** reduziu o risco de exacerbação em 46% em comparação com o placebo (taxa de risco [HR] de 0,54 [IC 95%: 0,43, 0,69]) (Figura 1).

Figura 1. Curva de Kaplan Meier para o tempo até a primeira exacerbação clinicamente significativa (população combinada de FAS)



NOTA: O número (%) de indivíduos com evento (s) no grupo depemoquimabe vs. grupo placebo é de 160 (32%) vs. 125 (48%).

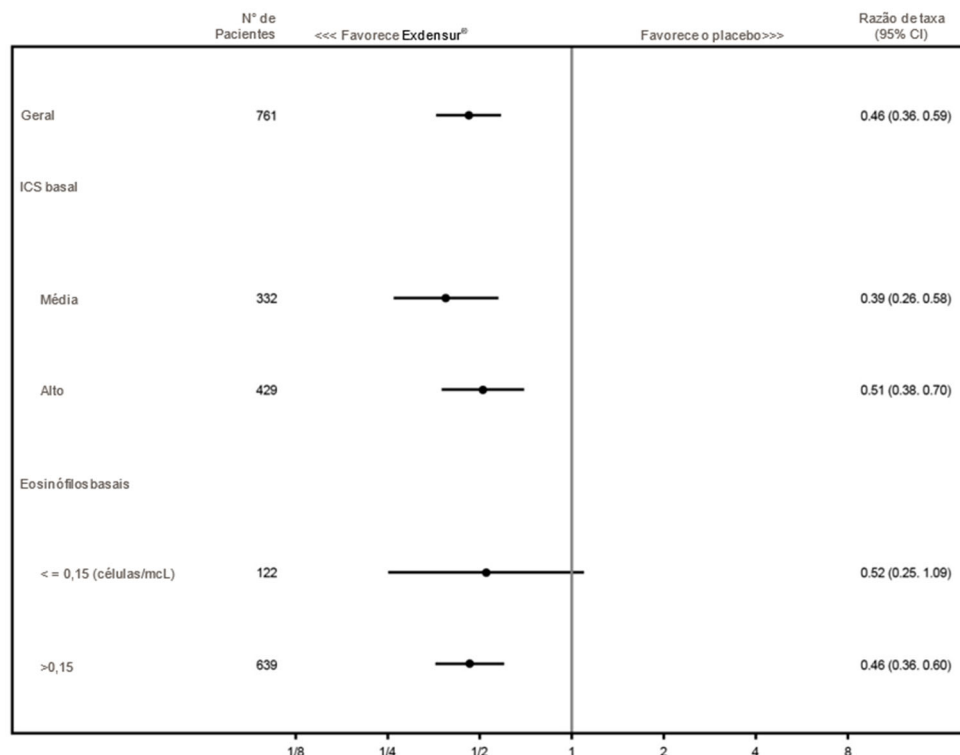


Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Em uma análise combinada dos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, foi observada uma redução na taxa de exacerbação com depemoquimabe, independentemente de os pacientes estarem em doses médias ou altas de CI, e as contagens basais de eosinófilos no sangue foram de ≥ 150 células/mcL ou < 150 células/mcL (análise post-hoc) (Figura 2).

Figura 2. Razão anualizada da taxa de exacerbação da asma ao longo de 52 semanas em CI de dose média e alta e contagem de eosinófilos no sangue (células/mcL) (população combinada de FAS)



FAS = Conjunto de Análise Completo; ICS = Corticosteroides inalatórios.

Desfechos secundários

Avaliações adicionais de eficácia incluíram a qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), controle da asma medido pelo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) e função pulmonar (VEF1 pré-broncodilatador). A Tabela 3 fornece os resultados desses desfechos secundários para a população FAS em SWIFT-1 e SWIFT-2.

Tabela 3. Resultados dos desfechos secundários (população FAS)

	SWIFT-1		SWIFT-2	
	Densurko® N = 250	Placebo N = 132	Densurko® N = 252	Placebo N = 128
Pontuação total do <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) na semana 52				
n ^a	224	114	224	116
Alteração média do LS desde a linha de base (SE)	-13.0 (1.11)	-9.7 (1.55)	-14.8 (1.04)	-12.5 (1.46)
Diferença de tratamento ajustada ^b	-3.4		-2.3	
(IC 95%)	(-7.1, 0.4)		(-5.8, 1.2)	
Pontuação do <i>Asthma Control Questionnaire-5</i> (ACQ-5) na Semana 52				
n ^a	224	114	224	116
Alteração média do LS a partir da linha de base (SE)	-0.82 (0.066)	-0.77 (0.091)	-0.81 (0.065)	-0.70 (0.091)
Diferença de tratamento ajustada ^b	-0.04		-0.11	
(IC 95%)	(-0.27, 0.18)		(-0.33, 0.11)	
VEF1 pré-broncodilatador (mL) na semana 52				
n ^a	224	115	226	112
Alteração média do LS a partir da linha de base (SE)	160 (26.3)	160 (36.4)	240 (28.6)	184 (40.7)
Diferença de tratamento ajustada ^b	-1		56	
(IC 95%)	(-89, 88)		(-43, 154)	

VEF1 = Volume Expiratório Forçado em 1 segundo; LS = Mínimos Quadrados

^a Número de pacientes com dados analisáveis no momento

^b Diferença de tratamento ajustada (Densurko® vs. placebo).



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Em uma análise combinada dos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, a alteração média da pontuação total do SGRQ na semana 52 foi de -13,9 e -11,0 nos grupos **Densurko®** e placebo, respectivamente. A diferença de tratamento ajustada foi de -2,9 (IC 95%: -5,4, -0,3) a favor de **Densurko®** versus placebo.

Análises de resposta

Em uma análise combinada dos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, a proporção de respondedores ao SGRQ (melhora clinicamente significativa definida como uma diminuição de 4 pontos ou mais) na semana 52 foi de 65% para **Densurko®** em comparação com 61% para o placebo com uma razão de chances (OR) de 1,1 (IC 95%: 0,8, 1,5).

Em uma análise combinada dos estudos SWIFT-1 e SWIFT-2, a proporção de pessoas que responderam ao ACQ-5 (melhora clinicamente significativa definida como uma diminuição de 0,5 pontos ou mais) na semana 52 foi de 54% para **Densurko®** em comparação com 54% para o placebo com uma razão de chances (OR) de 1,00 (IC 95%: 0,72, 1,38).

Estudo de extensão aberto em asma (AGILE)

Os pacientes que concluíram o estudo SWIFT-1 ou SWIFT-2 puderam se inscrever em um estudo de extensão aberto (AGILE), onde todos receberam até 2 doses de **Densurko®** durante 52 semanas adicionais. Uma análise interina do estudo AGILE (n = 629) mostrou uma taxa de exacerbação anualizada de 0,47 (IC 95%: 0,40, 0,56).

Rinossinusite crônica com pólipos nasais

A eficácia de **Densurko®** em pacientes adultos com RSCcPN foi avaliada em 2 estudos clínicos replicados, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos e multicêntricos com uma duração de tratamento de 52 semanas (ANCHOR-1 e ANCHOR-2). Esses estudos avaliaram a eficácia de **Densurko®** 100 mg administrado pela via subcutânea uma vez a cada 6 meses para um total de 2 doses além da terapia padrão. Todos os pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos (CS) nos últimos 2 anos; e/ou tinham contraindicação/intolerância médica ao CS; e/ou tinham histórico documentado de cirurgia prévia para pólipos nasais (PN) antes da triagem. Os pacientes randomizados deveriam ter uma pontuação PN bilateral endoscópica de pelo menos 5 de uma pontuação máxima de 8, com uma pontuação mínima de 2 em cada cavidade nasal e uma pontuação média na Escala de Resposta Verbal (ERV) de obstrução nasal de 2 ou mais no início do estudo. Além da obstrução nasal, não havia outros critérios de inclusão para sintomas ou para qualidade de vida na randomização. Um total de 528 pacientes (271 no estudo ANCHOR-1 e 257 no estudo ANCHOR-2) foram incluídos na população do Conjunto de Análise Completa (FAS).

Os dados demográficos e as características basais dos pacientes nesses 2 estudos são fornecidos na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Dados demográficos e características basais (população FAS)

	ANCHOR-1 N = 271	ANCHOR-2 N = 257
Idade (y) dos pacientes, média (DP)	54 (13.4)	50 (12.9)
Feminino, n (%)	83 (31)	80 (31)
Branco, n (%)	185 (70)	197 (77)
Duração (y) da RSCcPN, média (DP)	13 (11.2)	11 (8.7)
Pacientes com ≥ 1 cirurgia prévia de PN, n (%)	171 (63)	162 (63)
Uso de CS para PN nos últimos 12 meses, n (%)	190 (70)	172 (67)
Asma, n (%)	161 (59)	131 (51)
DREA, n (%)	43 (16)	42 (16)
Contagem de eosinófilos no sangue, células/mcL, mediana (mín, máx.)	360 (10, 10,550)	360 (30, 1,670)
Escore de PN endoscópico total ^{a,b,c} , média (DP), escore máximo = 8	6.0 (1.35)	5.9 (1.29)
Escore médio de obstrução nasal ERV ^{a,d} , média (DP), escore máximo = 3	2.5 (0.48)	2.6 (0.42)
Pontuação média da ERV da rinorreia, ^d , média (DP), pontuação máxima = 3	2.2 (0.70)	2.3 (0.67)
Escore médio do ERV Perda de olfato ^{a,d} , média (DP), escore máximo = 3	2.7 (0.55)	2.8 (0.41)
Escore LMK CT, ^b , média (DP), pontuação máxima = 24	18.7 (4.08)	18.9 (4.19)
Escore total do SNOT-22 ^{a,c} , média (DP), escore máximo = 110	57.4 (22.15)	60.1 (19.95)
Pacientes com escore total do SNOT-22 ≥ 40, n (%)	204 (75)	207 (81)

DREA = doença respiratória exacerbada por aspirina; RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais, SAF = conjunto completo de análise, TC LMK = Tomografia Computadorizada de *Lund MacKay*, PN = pólipos nasais, CS = corticosteroide sistêmico, SNOT-22 = Teste de Resultado Sino-Nasal, ERV = escala de resposta verbal.

^a Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença.

^b Conforme avaliado por avaliadores cegos independentes.

^c O escore PN é a soma dos escores de ambas as narinas (escala de 0 a 8) onde cada narina foi graduada (0 = sem pólipos; 1 = pólipos pequenos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior da concha média; 2 = pólipos que atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 3 = pólipos grandes que atingem a borda inferior do corneto inferior ou pólipos mediais à concha média; 4 = pólipos grandes causando congestão/obstrução quase completa do meato inferior).

^d Coletado diariamente pelos pacientes em uma escala de 0 a 3, onde 0 = sem sintomas, 1 = sintomas leves, 2 = sintomas moderados, 3 = sintomas graves.

^e SNOT-22 é uma ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde e inclui 22 itens em 6 domínios de sintomas e impacto associados à RSCcPN (nasal, não nasal, orelha/facial, sono, fadiga, consequências emocionais). Pontuações mais altas indicam pior qualidade de vida relacionada à saúde.

Escore Total de Pólipos Nasais Endoscópicos e Escore ERV de Obstrução Nasal

Os desfechos co-primários de eficácia em cada estudo foram a alteração da linha de base na pontuação PN endoscópica total (escala de 0-8) na semana 52, conforme classificado por leitores cegos centrais, e a alteração da linha de base na pontuação ERV média de obstrução nasal (escala de 0-3 [0 = sem sintomas, 1 = sintomas leves, 2 = sintomas moderados, 3 = sintomas graves]) nas semanas 49 a 52, conforme auto-relatado pelos pacientes usando uma anotação diária. Os pacientes que receberam **Densurko®** tiveram uma melhora estatisticamente significativa (redução) no escore endoscópico total de PN na semana 52 e no escore ERV de obstrução nasal nas semanas 49 a 52 em comparação com placebo nos estudos ANCHOR-1 e ANCHOR-2. Os resultados para os desfechos co-primários nos estudos ANCHOR individuais e os resultados de uma análise combinada de ANCHOR-1 e ANCHOR-2 são apresentados na Tabela 5.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Tabela 5. Resultados dos desfechos co-primários (população FAS)

	ANCHOR-1		ANCHOR -2		Combinado	
	Densurko® N = 143	Placebo N = 128	Densurko® N = 129	Placebo N = 128	Densurko® N = 272	Placebo N = 256
Pontuação PN Endoscópica Total na Semana 52 ^{a, b}						
N ^c	128	120	120	115	248	235
Média LS (EP)	5.4 (0.14)	6.2 (0.15)	5.4 (0.14)	6.0 (0.15)	5.4 (0.10)	6.1 (0.10)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.6 (0.14)	0.2 (0.15)	-0.5 (0.14)	0.1 (0.15)	-0.5 (0.10)	0.1 (0.10)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.7 (-1.1, -0.3)		-0.6 (-1.0, -0.2)		-0.7 (-0.9, -0.4)	
p-Valor	<0,001		0.004		-	
Pontuação média de ERV de obstrução nasal nas semanas 49 a 52 ^{a, b}						
N ^c	125	116	119	111	244	227
Média LS (EP)	1.77 (0.079)	2.00 (0.083)	1.83 (0.076)	2.07 (0.078)	1.80 (0.055)	2.04 (0.057)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.76 (0.079)	-0.53 (0.083)	-0.77 (0.076)	-0.53 (0.078)	-0.77 (0.055)	-0.53 (0.057)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.23 (-0.46, 0.00e)		-0.25 (-0.46, -0.03)		-0.24 (-0.39, -0.08)	
p-Valor	0.047		0.025		-	

FAS = Conjunto de Análise Completo; LS = mínimos quadrados, PN = pólipos nasais; ERV = Escala de Resposta Verbal.

^a Os pacientes que fizeram cirurgia nasal ou usaram medicação moduladora da doença para RSCcPN antes do ponto de interesse receberam o pior valor possível da pontuação relevante para todas as avaliações após a cirurgia ou início da medicação moduladora da doença.

^b Com base em análises de Medidas Repetidas de Modelo Misto (MMRM) com covariáveis de tratamento, pontuação inicial, contagem de eosinófilos no sangue log(e) basal, região, cirurgia prévia para pólipos nasais, visita e termos de interação para visita por linha de base e visita por tratamento. Para a análise combinada, o estudo foi incluído como uma covariável adicional.

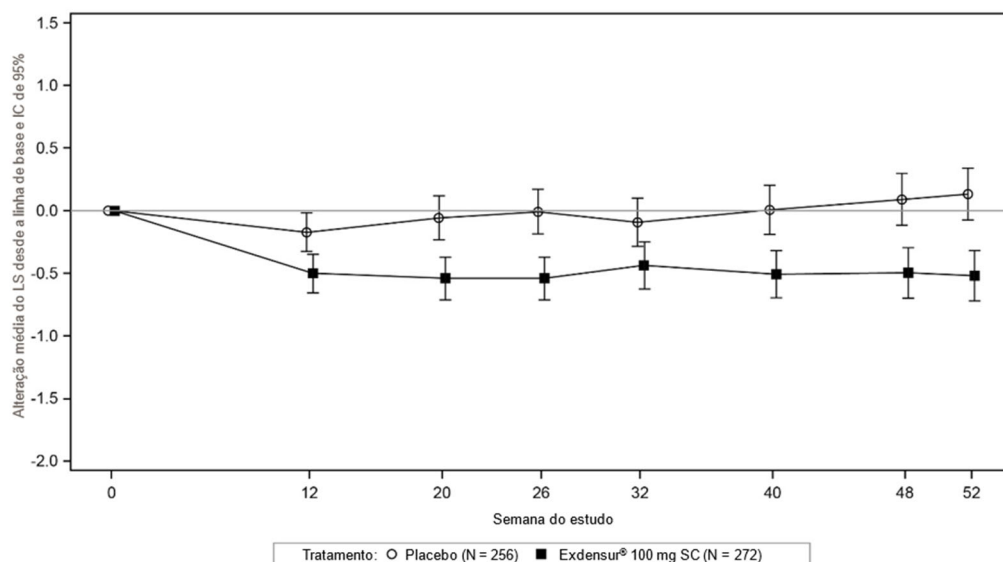
^c Número de pacientes com dados analisáveis no momento determinado.

^d Diferença de tratamento ajustada (Densurko® vs. placebo).

^e O limite superior do IC 95% representa um valor arredondado de -0,003.

Em uma análise combinada dos estudos ANCHOR-1 e do ANCHOR-2, uma diferença de tratamento a favor de Densurko® foi observada na semana 12 (primeiro ponto temporal avaliado) para o escore de PN endoscópico total e nas semanas 1-4 (primeiro ponto temporal avaliado) para o escore médio de ERV de obstrução nasal que foi mantido até a semana 52 (Figuras 3 e 4).

Figura 3: Alteração média do LS desde a linha de base (IC 95%) na pontuação total de PN endoscópica até a semana 52 (população FAS agrupada)



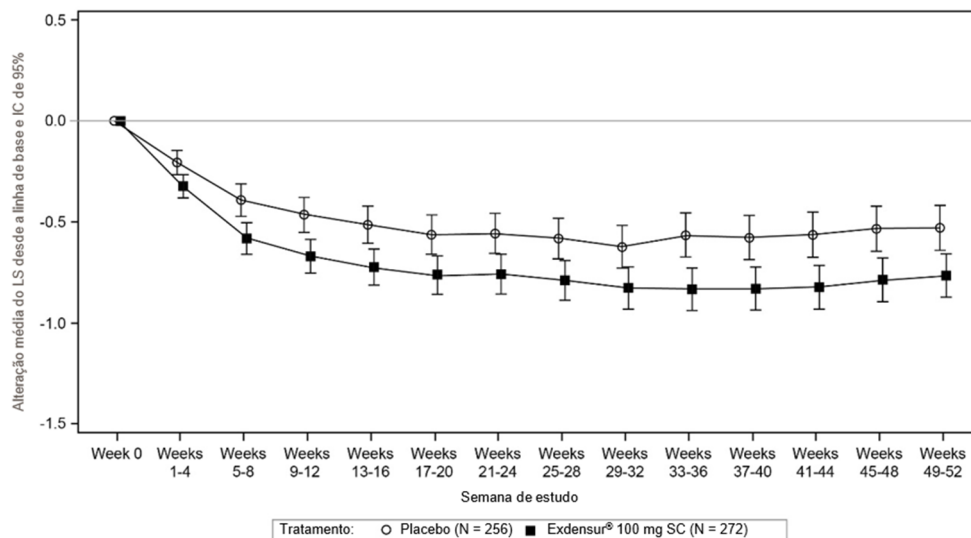
FAS = Conjunto de Análise Completo; LS = Mínimos Quadrados; PN = pólipos nasais.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Figura 4: Alteração média do LS desde a linha de base (IC 95%) na pontuação média do ERV de obstrução nasal até a semana 52 (população combinada de FAS)



FAS = Conjunto de Análise Completo; LS = Mínimos Quadrados; ERV = Escala de Resposta Verbal.

Em uma análise combinada dos estudos ANCHOR-1 e ANCHOR-2, a proporção do total de pessoas que responderam o escore endoscópico de PN (melhora de ≥ 1 ponto [diminuição] em relação à linha de base) na semana 52 foi de 43% (116/272) para **Densurko®** em comparação com 24% (62/256) para placebo com uma razão de chances (OR) de 2,31 (IC 95%: 1,58, 3,38) e a proporção de pessoas que responderam ao escore médio ERV de obstrução nasal (melhora de ≥ 1 ponto [diminuição] desde o início) nas semanas 49 a 52 foi de 40% (110/272) para **Densurko®** em comparação com 29% (75/256) para placebo com uma razão de chances (OR) de 1,56 (IC 95%: 1,07, 2,27).

Em uma análise de subgrupo combinada dos desfechos co-primários, pacientes com/sem asma comórbida ou contagens de eosinófilos no sangue acima ou abaixo de 300 células/mcL no início do estudo mostraram melhora com **Densurko®** em comparação com placebo que foram consistentes com a população geral.

Endpoints secundários

Os resultados para os desfechos secundários nos estudos ANCHOR individuais e os resultados da análise combinada de ANCHOR-1 e ANCHOR-2 mostram melhorias a favor de **Densurko®** e são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados dos desfechos secundários (população FAS)

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Combinado	
	Densurko® N = 143	Placebo N = 128	Densurko® N = 129	Placebo N = 128	Densurko® N = 272	Placebo N = 256
Pontuação média de ERV de rinorreia nas semanas 49 a 52 ^{a, b}						
N ^c	125	116	119	111	244	227
Média LS (EP)	1.46 (0.084)	1.68 (0.087)	1.54 (0.080)	1.72 (0.082)	1.50 (0.058)	1.69 (0.060)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.71 (0.084)	-0.49 (0.087)	-0.72 (0.080)	-0.54 (0.082)	-0.71 (0.058)	-0.52 (0.060)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.19 (-0.39, 0.00)		-0.26 (-0.45, -0.07)		-0.22 (-0.35, -0.08)	
Perda de olfato ERV Pontuação média nas semanas 49 a 52a, ^b						
N ^c	125	116	119	111	244	227
Média LS (EP)	2.24 (0.069)	2.43 (0.072)	2.26 (0.066)	2.52 (0.068)	2.25 (0.048)	2.47 (0.049)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.48 (0.069)	-0.29 (0.072)	-0.56 (0.066)	-0.30 (0.068)	-0.52 (0.048)	-0.30 (0.049)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.19 (-0.39, 0.00)		-0.26 (-0.45, -0.07)		-0.22 (-0.35, -0.08)	
Pontuação LMK CT na semana 52 ^{a, c}						
N ^c	127	119	121	111	248	230
Média LS (EP)	15.9 (0.45)	18.0 (0.46)	15.6 (0.42)	18.8 (0.44)	15.8 (0.31)	18.3 (0.32)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-2.8 (0.45)	-0.8 (0.46)	-3.5 (0.42)	-0.3 (0.44)	-3.1 (0.31)	-0.6 (0.32)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-2.0 (-3.3, -0.8)		-3.2 (-4.4, -2.0)		-2.5 (-3.4, -1.7)	
SNOT-22 Pontuação total na semana 52 ^{a, b}						
N ^c	125	116	119	113	244	229
Média LS (EP)	44.2 (2.96)	51.0 (3.08)	44.1 (2.83)	54.1 (2.87)	44.3 (2.06)	52.4 (2.12)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-13.3 (2.96)	-6.5 (3.08)	-15.9 (2.83)	-6.0 (2.87)	-14.4 (2.06)	-6.3 (2.12)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-6.8 (-15.2, 1.6)		-9.9 (-17.9, -2.0)		-8.1 (-13.9, -2.3)	
Escore médio de ERV de obstrução nasal nas semanas 21 a 24 ^{a, b}						
N ^c	133	124	127	118	260	242
Média LS (EP)	1.79 (0.071)	1.97 (0.074)	1.82 (0.068)	2.05 (0.069)	1.81 (0.049)	2.01 (0.051)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Combinado	
	Densurko® N = 143	Placebo N = 128	Densurko® N = 129	Placebo N = 128	Densurko® N = 272	Placebo N = 256
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.74 (0.071)	-0.57 (0.074)	-0.78 (0.068)	-0.54 (0.069)	-0.76 (0.049)	-0.56 (0.051)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.17 (-0.37, 0.03)		-0.24 (-0.43, -0.04)		-0.20 (-0.34, -0.06)	
Pontuação PN Endoscópica Total na Semana 26 ^{a, b}						
N ^c	132	125	125	120	257	245
Média LS (EP)	5.3 (0.13)	6.1 (0.13)	5.4 (0.12)	5.7 (0.12)	5.4 (0.09)	5.9 (0.09)
LS Alteração média a partir da linha de base (SE)	-0.6 (0.13)	0.1 (0.13)	-0.5 (0.12)	-0.1 (0.12)	-0.5 (0.09)	0.0 (0.09)
Tratamento ajustado diferenciado (IC 95%)	-0.8 (-1.1, -0.4)		-0.3 (-0.7, 0.0)		-0.5 (-0.8, -0.3)	

FAS = Conjunto de Análise Completo; LS = Mínimos Quadrados Significas; LMK CT = Tomografia Computadorizada de Lund MacKay; PN = pólipos nasais; SNOT 22 = Teste de Resultado Sino Nasal; ERV = Escala de Resposta Verbal.

^a Os pacientes que fizeram cirurgia nasal ou usaram medicação moduladora da doença para RSCcPN antes do ponto de interesse receberam o pior valor possível da pontuação relevante para todas as avaliações após a cirurgia ou início da medicação moduladora da doença.

^b Com base em análises de Medidas Repetidas de Modelo Misto (MMRM) com covariáveis de tratamento, pontuação inicial, contagem de eosinófilos no sangue log(e) basal, região, cirurgia prévia para pólipos nasais, visita e termos de interação para visita por linha de base e visita por tratamento. Para a análise combinada, o estudo foi incluído como uma covariável adicional.

^c Número de pacientes com dados analisáveis no momento determinado.

^d Diferença de tratamento ajustada (Densurko® vs. placebo).

^e Com base em análises de covariância (ANCOVA) com covariáveis de tratamento, escore inicial, contagem de eosinófilos no sangue log(e) basal, região e cirurgia prévia para pólipos nasais. Para a análise combinada, o estudo também foi incluído como uma covariável adicional.

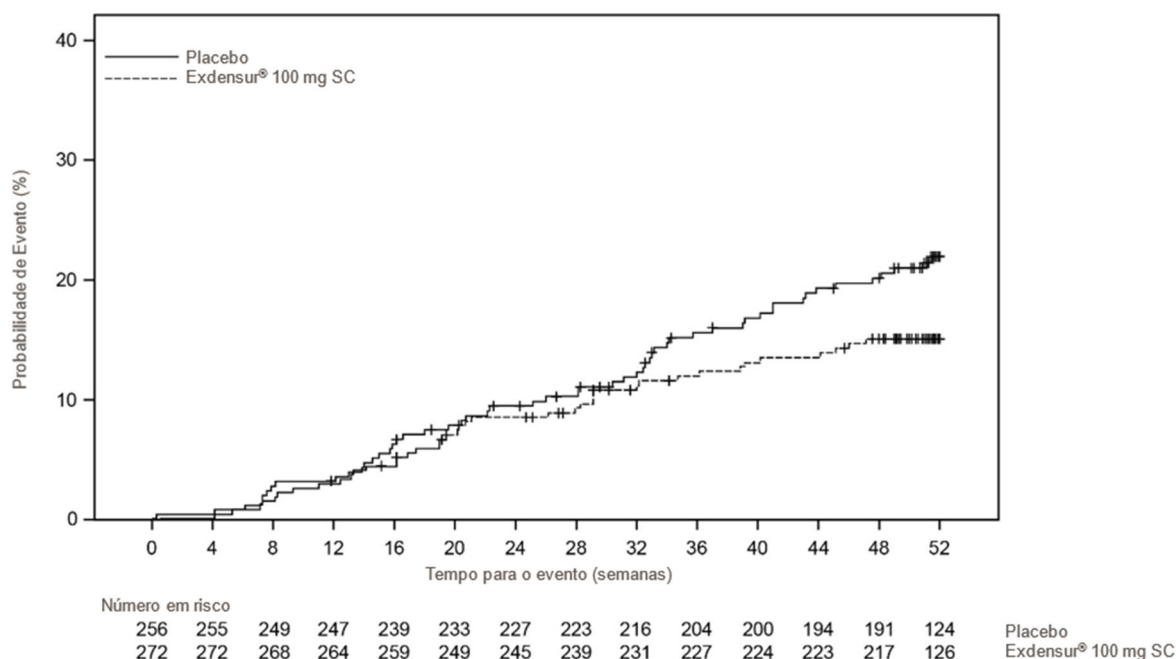
Em uma análise combinada de ANCHOR1 e ANCHOR2, a proporção de respondedores da pontuação média de ERV de rinorreia (melhora de ≥ 1 ponto [diminuição] da linha de base) nas semanas 49 a 52 foi de 39% (105/272) para depemoquimabe em comparação com 28% (72/256) para placebo com OR de 1,67 (IC 95%: 1,13, 2,45) e a proporção de resposta à pontuação média de ERV de perda de olfato (melhora de $\geq 0,9$ pontos [diminuição] da linha de base) nas semanas 49 a 52 foi de 29% (78/272) para depemoquimabe em comparação com 15% (39/256) para placebo com um OR de 2,24 (IC 95%: 1,45, 3,46).

Em uma análise post-hoc combinada de ANCHOR1 e ANCHOR2, a proporção de respondedores ao SNOT-22 (melhora de $\geq 8,9$ pontos [diminuição] em relação à linha de base) na semana 52 foi de 62% (166/266) para depemoquimabe em comparação com 50% (126/251) para placebo com um OR de 1,65 (IC 95%: 1,15, 2,37).

Cirurgia Nasal, Uso de Corticosteroide Sistêmico, Início da Medicação Moduladora da Doença para RSCcPN

Nos 2 estudos ANCHOR, a proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia nasal (real ou planejada) ou iniciaram medicação moduladora da doença para RSCcPN foi de 16% (44/272) no grupo Densurko® e 22% (56/256) no grupo placebo (27% de redução de risco; HR: 0,735; IC 95%: 0,495, 1,092, Figura 5). A proporção de pacientes que fizeram cirurgia nasal ou iniciaram medicação moduladora da doença para RSCcPN foi de 12% (33/272) no grupo Densurko®, em comparação com 17% (43/256) no grupo placebo, representando uma redução de risco de 29% (HR: 0,713; IC 95%: 0,453, 1,124).

Figura 5: Curva de Kaplan Meier para o tempo até a primeira cirurgia de polipose nasais (real ou planejada) ou início da medicação moduladora da doença para RSCcPN até a semana 52 (população combinada de SAF)



RSCcPN = Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais FAS = Conjunto de Análise Completa.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Nos 2 estudos ANCHOR, a proporção de pacientes que necessitaram de pelo menos 1 ciclo de CS para RSCcPN ou medicação moduladora da doença para RSCcPN ou tratamento de cirurgia nasal foi de 26% (72/272) no grupo **Densurko**® em comparação com 36% (92/256) no grupo placebo (OR: 0,58, IC 95%: 0,40, 0,86). O número total de ciclos de CS por ano (para qualquer indicação) foi 15% menor no grupo de **Densurko**® em comparação com o grupo placebo (153 e 180 ciclos, respectivamente) e a dose total anualizada individual média (mg) de CS (para qualquer indicação) foi 42% menor no grupo de **Densurko**® em comparação com o grupo placebo (118,0 mg e 204,8 mg, respectivamente).

Pacientes com asma comórbida

Em uma análise combinada do desfecho secundário do questionário ACQ-5 em pacientes com asma parcialmente ou não bem controlada (ACQ-5 > 0,75) no início do estudo, a alteração média da linha de base no escore ACQ-5 na semana 52 foi de -0,75 e 0,00 nos grupos **Densurko**® 100 mg e placebo, respectivamente (diferença de tratamento: -0,75; IC 95%: -1,26, -0,25). A proporção de pessoas que responderam ao ACQ-5 (melhora de $\geq 0,5$ pontos [diminuição] em relação à linha de base) na semana 52 foi de 56% (59/106) com **Densurko**® em comparação com 46% (47/103) com placebo (OR: 1,42; IC 95%: 0,79, 2,54) nesta população de pacientes.

Em uma análise *post-hoc* de subgrupos nos 2 estudos ANCHOR, os pacientes tratados com **Densurko**® com asma comórbida tiveram uma redução de 57% no risco para necessidade de cirurgia nasal (real ou planejada) ou iniciar medicamentos moduladores da doença para RSCcPN em comparação com o grupo placebo (11% [16/150] **Densurko**® vs. 23% [33/142] placebo; HR: 0,432; IC 95%: 0,237, 0,787) e uma redução de 75% no risco de cirurgia nasal ou medicamentos moduladores da doença para RSCcPN em comparação com o grupo placebo (5% [8/150] **Densurko**® vs. 20% [28/142] placebo; HR: 0,250; IC 95%: 0,114, 0,550).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classificação ATC

Grupo farmacoterapêutico: R03DX12

Mecanismo de ação

O depemoquimabe tem como alvo a IL-5 humana com alta afinidade de ligação (10,5 pM) e especificidade, bloqueando assim a ligação ao receptor alfa de IL-5 expresso na superfície celular com potência picomolar (IC50 4 pM) *in vitro*. O depemoquimabe contém uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região cristalizável do fragmento (Fc) que aumenta a ligação ao receptor Fc neonatal e, assim, prolonga a sua meia-vida de eliminação. Essas modificações permitem uma dosagem a cada 6 meses.

A IL-5 é uma citocina central na inflamação do tipo 2, juntamente com a IL-4 e a IL-13. A inflamação do tipo 2 impulsionada pela IL-5 é um componente importante na patogênese da asma e da RSCcPN. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação de eosinófilos na medula óssea e recrutamento, ativação e sobrevivência de eosinófilos no espaço tecidual. Tipos de células adicionais que expressam IL-5R alfa, incluindo mastócitos, plasmócitos, células epiteliais e fibroblastos, também estão envolvidos na inflamação.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos controlados por placebo envolvendo pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com asma, uma dose de 100 mg de **Densurko**® administrado pela via subcutânea a cada 6 meses por 52 semanas reduziu os eosinófilos sanguíneos para uma contagem média geométrica ajustada de 56 células/mL na semana 52. Isso corresponde a uma redução média geométrica de 79% (IC 95%: 75,8, 81,8) em comparação com o placebo. Essa magnitude na redução de eosinófilos no sangue foi observada dentro de 2 semanas de tratamento (na primeira avaliação) e foi mantida durante todo o período de tratamento.

Em estudos controlados por placebo envolvendo pacientes adultos com RSCcPN, uma dose de 100 mg de **Densurko**® administrado pela via subcutânea a cada 6 meses por 52 semanas reduziu os eosinófilos sanguíneos para uma contagem média geométrica ajustada de 46 células/mL na semana 52. Isso corresponde a uma redução média geométrica de 85% (IC 95%: 82,4, 86,7) em comparação com o placebo. Essa magnitude na redução de eosinófilos no sangue foi observada dentro de 4 semanas após o tratamento (na primeira avaliação) e foi mantida durante todo o período de tratamento.

Em um estudo de farmacologia clínica com pacientes com asma leve a moderada, uma dose única de 100 mg de **Densurko**® administrado pela via subcutânea produziu uma rápida redução na contagem de eosinófilos no sangue. Os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos em 54% em comparação com o placebo 24 horas após a administração, a qual foi a primeira avaliação pós-dose.

Imunogenicidade

Em pacientes que receberam pelo menos uma dose de 100 mg de **Densurko**® administrado pela via subcutânea a cada 6 meses, 9% (44/499) dos pacientes com asma (SWIFT-1 e SWIFT-2) e 8% (21/272) dos pacientes com RSCcPN (ANCHOR 1 e ANCHOR-2) foram positivos para anticorpos anti-depemoquimabe (ADA) durante os estudos de 52 semanas.

A porcentagem de pacientes positivos para ADA foi de 7% (43 de 588) em um estudo aberto de extensão da asma em andamento de 52 semanas (AGILE; n = 214 com dados coletados por 104 semanas) e de 3% (17 de 531) em um estudo de 52 semanas em andamento com pacientes que foram previamente tratados com mepolizumabe ou benralizumabe (NIMBLE).

Nos estudos controlados por placebo para asma e indicações de RSCcPN, < 1% dos pacientes foram positivos para anticorpos neutralizantes (5/963).

Os anticorpos anti-depemoquimabe não afetaram de forma perceptível a farmacocinética de depemoquimabe e não houve evidência de uma correlação entre os títulos de anticorpos e as alterações no nível de eosinófilos. Os pacientes que foram positivos para ADA tiveram um perfil geralmente semelhante de reações adversas como aqueles que foram negativos para ADA. Não foi identificado efeito clinicamente significativo da ADA na farmacocinética, farmacodinâmica ou segurança de **Densurko**®.

Farmacocinética



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Densurko® exibiu uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose sob um intervalo de doses de 10 e 300 mg em pacientes com asma após a administração pela via subcutânea. A farmacocinética de **Densurko®** foi consistente em pacientes com asma e RSCcPN com uma concentração média no estado estacionário de 5,9 mcg/ml e 5,2 mcg/ml, respectivamente, após a administração subcutânea de 100 mg de **Densurko®** de 6 em 6 meses.

Absorção

Após a administração subcutânea única (doses variando de 2 a 300 mg), as concentrações plasmáticas máximas observadas (C_{max}) foram alcançadas em um tempo médio variando de 8 a 14 dias. Após a administração subcutânea repetida uma vez a cada 6 meses, não houve acúmulo.

Distribuição

Após a administração subcutânea única de **Densurko®**, o volume médio de distribuição é de 6 a 9 L.

Metabolismo

O depemoquimabe é um anticorpo monoclonal que é catabolizado por enzimas proteolíticas que estão presentes mas não restritas ao tecido hepático.

Eliminação

Após a administração subcutânea única de **Densurko®**, a meia-vida de eliminação terminal média variou de 38 a 53 dias, com valores médios de depuração aparente variando de 0,081 a 0,16 L/dia.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas populacionais não indicaram nenhum efeito clinicamente relevante da idade, raça ou sexo na farmacocinética do depemoquimabe.

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos disponíveis na população pediátrica são limitados. A farmacocinética de depemoquimabe em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos foi consistente com a dos adultos.

A farmacocinética de depemoquimabe não foi estudada em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais para se investigar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de depemoquimabe. Tendo como base análises farmacocinéticas populacionais, não é necessário ajuste de doses em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 60 mL/min/1,73 m². Os dados são limitados a pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73m².

Não se espera que a insuficiência renal tenha um impacto significativo na depuração, pois o depemoquimabe não é eliminado pela via renal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais para se investigar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de depemoquimabe. Como o depemoquimabe é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, é improvável que as alterações na função hepática tenham efeito na eliminação de depemoquimabe. Com base na análise farmacocinética populacional, os biomarcadores basais da função hepática (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST] e bilirrubina) não tiveram efeito clinicamente relevante na depuração aparente de depemoquimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Densurko® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao depemoquimabe ou a qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade associadas à administração

Reações sistêmicas agudas e tardias, incluindo reações de hipersensibilidade (como urticária e prurido), ocorreram após a administração de **Densurko®**. Essas reações geralmente ocorrem poucas horas após a administração, mas algumas tiveram um início tardio (ou seja, dias). No caso de uma reação de hipersensibilidade, deve-se usar o julgamento clínico em relação à readministração de depemoquimabe.

Eventos adversos ou exacerbações relacionadas à asma

Densurko® não deve ser utilizado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas.

Eventos adversos ou exacerbações relacionados à asma podem ocorrer durante o tratamento com **Densurko®**. Recomenda-se que os pacientes sejam instruídos a procurar orientação médica se a asma permanecer descontrolada ou piorar após o início do tratamento com **Densurko®**.

Redução da dose de corticosteroide

A descontinuação abrupta de medicamentos de base (incluindo corticosteroides sistêmicos e inalatórios) após o início da terapia com **Densurko®** não é recomendada. As reduções nas dosagens de medicamentos de base, quando apropriado, devem ser graduais e realizadas sob a supervisão de um médico.

Infecções parasitárias

Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções helmínticas pré-existentes foram excluídos da participação no programa clínico. Pacientes com infecções por helmintos pré-existentes devem ser tratados para sua infecção antes da terapia com **Densurko®**. Não se sabe se **Densurko®** influenciará a resposta de um paciente contra infecções parasitárias. Se os pacientes forem infectados durante o tratamento com **Densurko®** e não responderem ao tratamento anti-helminto, considere adiar a administração da próxima dose de **Densurko®** até que a infecção se resolva.

Fertilidade

Não há dados sobre fertilidade em seres humanos. Nos estudos com animais não se observaram efeitos adversos do tratamento com anti-IL-5 sobre a fertilidade (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - Fertilidade).



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Gravidez

O efeito de **Densurko®** na gravidez humana é desconhecido. Espera-se que anticorpos monoclonais, como o depemoquimabe, sejam transportados através da placenta de forma linear à medida que a gravidez avança. Nenhum efeito relacionado ao tratamento no desenvolvimento embriofetal ou pós-natal foi demonstrado em estudos em animais direcionados às vias de sinalização de IL-5 (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - Gravidez).

Densurko® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

Não há dados sobre a excreção de depemoquimabe no leite humano ou animal. No entanto, o depemoquimabe é um anticorpo monoclonal humanizado (imunoglobulina G1 [IgG1] kappa) e a imunoglobulina G (IgG) está presente no leite humano em pequenas quantidades.

Deve-se tomar uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção do tratamento com **Densurko®**, levando em consideração a importância da amamentação para o bebê e a importância do medicamento para a mãe.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar o efeito de **Densurko®** na capacidade de realizar tarefas que exijam julgamento, habilidades motoras ou cognitivas tais como dirigir veículos ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre tais atividades não seria esperado tendo como base a farmacologia de depemoquimabe. O estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Densurko®** devem ser levados em consideração ao se avaliar a capacidade do paciente de realizar tarefas que exigem julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

Carcinogênese/mutagênese

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

É improvável que a fertilidade masculina e feminina sejam afetadas com base na ausência de achados histopatológicos adversos nos órgãos reprodutivos de macacos cinomolgos sexualmente maduros que receberam doses subcutâneas de até 100 mg/kg de **Densurko®** por 6 meses. O acasalamento e o desempenho reprodutivo não foram afetados em camundongos CD-1 machos e fêmeas que receberam um anticorpo análogo anti-IL-5 humano de camundongos, que inibe a atividade da IL-5 murina.

Gravidez

Não foram realizados estudos de toxicologia reprodutiva com **Densurko®**. Em estudos com animais direcionados às vias de sinalização de IL-5, não foram observados efeitos no desenvolvimento.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Densurko® tem um baixo potencial de interações medicamentosas, tendo como base sua via de metabolismo e mecanismo de ação.

Estudos de interação (incluindo com imunossupressores ou vacinas vivas) não foram realizados com **Densurko®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Proteger da luz. Armazenar no cartucho original até o uso.

A caneta aplicadora ou seringa preenchida podem ser removidas da geladeira e mantidas em embalagem fechada por até 7 dias à temperatura ambiente (até 30°C), quando protegidas da luz. Descartar caso permaneça fora da geladeira por mais de 7 dias.

A caneta aplicadora ou seringa preenchida devem ser administradas dentro de 8 horas após a abertura da embalagem. Descartar caso não sejam administradas dentro de 8 horas.

Solução injetável 100 mg/mL, dose única em caneta aplicadora

A caneta aplicadora é composta de seringa de vidro tipo I de 1 mL, siliconizada, com agulha de aço inoxidável de 0,5 polegadas (12,7 mm), calibre 29, equipada com um autoinjeter.

Solução injetável 100 mg/mL, dose única em seringa preenchida

A seringa preenchida é composta de seringa de vidro tipo I de 1 mL, siliconizada, com agulha de aço inoxidável de 0,5 polegadas (12,7 mm), calibre 29, equipada com uma proteção de agulha.

Densurko® é apresentado como solução límpida a opalescente, incolor a amarelo a castanho em uma caneta aplicadora ou seringa preenchida de uso único.

O prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Densurko® se apresenta como solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho.

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

Adultos e Adolescentes (12 anos ou mais)

A dose recomendada é de 100 mg de **Densurko®** administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 6 meses.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Adultos

A dose recomendada é de 100 mg de **Densurko®** administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 6 meses.

Populações especiais

Crianças

A segurança e a eficácia de depemoquimabe não foi estabelecida em crianças com menos de 12 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

Não é recomendado ajuste da dose em pacientes de 65 anos ou mais (ver seção Características Farmacológicas - Populações Especiais).

Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (ver seção Características Farmacológicas - Populações Especiais).

Insuficiência hepática

Não é recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática (ver seção Características Farmacológicas - Populações Especiais).

Incompatibilidades

Não foram identificadas incompatibilidades.

Modo de usar

Densurko® caneta aplicadora ou seringa preenchida só deve ser administrado por injeção subcutânea.

Densurko® pode ser autoadministrado por pacientes adultos ou adolescentes ou administrado por um cuidador usando a caneta autoinjetora ou a seringa preenchida se o profissional de saúde determinar que é apropriado e o paciente ou cuidador forem treinados em técnicas de injeção.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, administre o mais rápido possível. Se a dose esquecida for tomada 1 mês ou mais após a dose programada, retome o esquema de injeção de 6 meses (a cada 26 semanas) a partir da data em que a dose esquecida foi administrada.

Instruções detalhadas para administração subcutânea de **Densurko®** em caneta aplicadora ou seringa preenchida são fornecidas na bula do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Densurko® foi estudado sob um programa de desenvolvimento clínico que incluiu pacientes adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) e adultos com asma (estudos SWIFT-1 e SWIFT 2) e pacientes adultos com RSCcPN (estudos ANCHOR-1 e ANCHOR 2). Nestes 4 estudos multicêntricos randomizados, de 52 semanas, controlados por placebo, os pacientes receberam **Densurko®** subcutâneo (SC) ou placebo uma vez a cada 6 meses. Um total de 773 pacientes recebeu pelo menos uma dose de 100 mg de **Densurko®** nesses estudos.

Outros estudos clínicos de fase 3 incluem um estudo de extensão aberto de 52 semanas em andamento (AGILE) envolvendo pacientes com asma (n = 629) que haviam concluído anteriormente qualquer um dos 2 estudos de asma (SWIFT-1 ou SWIFT 2) e um estudo de 52 semanas em andamento (NIMBLE) envolvendo pacientes com asma que foram previamente tratados com outros medicamentos biológicos anti-IL5 / IL-5R antes da sua entrada no estudo (n = 538).

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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Densurko® Solução Injetável

Tabela 7. Reações Adversas

Classe de Órgãos do Sistema	Reações Adversas	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas) ^{a, b}	Incomum
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações sistêmicas relacionadas à administração (não alérgicas) ^{b, c} Reações locais no local da injeção ^d	Comum

^a Observado em um estudo de fase 1 e em um estudo de extensão aberto.

^b A maioria dos eventos (85%) foi resolvida em ≤ 7 dias, com a maioria dos eventos (65%) resolvendo em ≤ 2 dias após o início.

^c Os sintomas incluem dor de cabeça, fadiga, erupção cutânea.

^d Os sintomas incluem dor, eritema, inchaço e coceira. A maioria dos eventos foi de intensidade leve e 79% foram resolvidos em ≤ 7 dias, com a maioria dos eventos (56%) se resolvendo em ≤ 2 dias após o início.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica com superdose de **Densurko®**.

Não há tratamento específico para superdose com **Densurko®**. Se ocorrer superdose, o paciente deve receber suporte com monitorização adequada, conforme necessário.

Tratamentos adicionais devem ser realizados de acordo com o que for indicado clinicamente ou recomendado pelo centro nacional de intoxicações local, se disponível.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0370

Produzido por: Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT
Reino Unido

Importado e Registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO OU
MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO. USO SOB PRESCRIÇÃO.**



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco

L2156_Densurko_sol_inj_GDS02

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/05/2026.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
11/05/2026	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2025	0641510/25-5	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - ANTICORPOS MONOCLONAIS	11/05/2026	Todos – Inclusão inicial de Bula	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML + ADAPT + AGU 100 MG/ML SOL INJ SC CT CAR VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC + AGU