

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

TEZSPIRE® 210 mg/1.91 mL Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa Prellenada

Cada jeringa prellenada contiene 210 mg de tezepelumab en 1,91 mL de solución (110 mg/mL).

Autoinyector Prellenado

Cada autoinyector prellenado contiene 210 mg de tezepelumab en 1,91 mL de solución (110 mg/mL).

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Ver en la sección 6.1 la lista completa de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa prellenada (inyección)

Solución inyectable en un autoinyector prellenado (inyección)

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tezspire® está indicado como tratamiento adyuvante de mantenimiento en adultos y adolescentes de 12 años y mayores con asma severa cuyo control es inadecuado a pesar de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos para tratamiento de mantenimiento.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos experimentados en el diagnóstico y tratamiento del asma severa.

Posología

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La dosis recomendada es de 210 mg de tezepelumab por inyección subcutánea cada 4 semanas.

Tezspire® está indicado para tratamiento a largo plazo. Se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento al menos anualmente según el nivel de control del asma del paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, debe ser administrada lo más pronto posible. A continuación, el paciente puede reanudar la dosificación el día de administración programado. Si ya es tiempo de la siguiente dosis, se debe administrar según lo planeado. No se debe administrar una dosis doble.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tezspire® en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Tezspire® se administra como una inyección subcutánea.

Un paciente se puede autoinyectar o el cuidador del paciente puede administrar este producto farmacéutico después de recibir entrenamiento en la técnica de inyección subcutánea. Se debe proporcionar entrenamiento apropiado a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Tezspire® antes de usarlo, de acuerdo con las “Instrucciones para el Uso”.

Tezspire® se debe inyectar en el muslo o el abdomen, evitando los 5 cm de alrededor del ombligo. Si un profesional de la salud o un cuidador administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo. Un paciente no se debe autoinyectar en el brazo. No se debe inyectar en áreas en las que la piel esté sensible, con equimosis, eritematosa, o endurecida. Se recomienda rotar el lugar de inyección con cada una.

En las “Instrucciones de Uso” se proporcionan instrucciones completas para la administración usando la jeringa o el autoinyector.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Exacerbaciones asmáticas agudas

Tezspire® no se debe usar para tratar exacerbaciones asmáticas agudas.

Pueden ocurrir síntomas o exacerbaciones relacionadas con el asma durante el tratamiento. Los pacientes deben recibir instrucción para buscar orientación médica si su asma continúa sin ser controlada o empeora después de iniciar el tratamiento.

Corticosteroides

No se recomienda suspender bruscamente los corticosteroides después de iniciar el tratamiento. La reducción de las dosis del corticosteroide, si es apropiada, debe ser gradual y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia, erupción cutánea) después de la administración de tezepelumab (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ocurrir en el término de horas después de la administración, pero en algunos casos tiene una aparición tardía (es decir, días).

Una historia de anafilaxia no relacionada con tezepelumab puede ser un factor de riesgo para anafilaxia luego de la administración de Tezspire®. De acuerdo con la práctica clínica, los pacientes se deben supervisar durante un tiempo apropiado después de la administración de Tezspire®.

En caso de una reacción seria de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia), se debe discontinuar la administración de tezepelumab inmediatamente e iniciar el tratamiento apropiado según la indicación clínica.

Infecciones serias

El bloqueo de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, de sus siglas en inglés) puede teóricamente aumentar el riesgo de infecciones serias. En estudios controlados con placebo, no se observó aumento de infecciones serias con tezepelumab.

Los pacientes con infecciones serias preexistentes deben ser tratados antes de iniciar el tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes desarrollan una infección seria mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se solucione la infección seria.

Eventos cardíacos serios

En un estudio clínico a largo plazo, se observó un desequilibrio numérico en los eventos cardíacos serios en pacientes tratados con tezepelumab comparado con placebo. No se ha establecido una relación causal entre tezepelumab y estos eventos ni se ha identificado una población de pacientes en riesgo de estos eventos.

Se debe advertir a los pacientes acerca de signos y síntomas que sugieren de un evento cardíaco (por ejemplo, dolor torácico, disnea, malestar, sensación de mareo o desmayo) y recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurren dichos síntomas. Si los pacientes desarrollan un evento cardíaco serio mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se estabilice el evento agudo.

Actualmente no existen datos sobre repetición del tratamiento de los pacientes que desarrollan un evento cardíaco serio o infección seria.

Infección parasitaria (helmíntica)

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

Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben ser tratados antes de iniciar tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe discontinuar la terapia con tezepelumab hasta que se solucione la infección.

Contenido de sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 210 mg, lo cual significa que es esencialmente ‘libre de sodio’.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado estudios de interacción.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes que están recibiendo tezepelumab.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 70 pacientes de entre 12 y 21 años con asma de moderada a severa, el tratamiento con tezepelumab no pareció afectar las respuestas de anticuerpos humorales inducidas por la vacuna tetravalente contra la influenza estacional.

No se espera un efecto clínicamente relevante de tezepelumab en la farmacocinética de medicamentos coadministrados para el asma. Según el análisis farmacocinético de la población, los medicamentos comúnmente coadministrados para el asma (incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos, teofilina/aminofilina y corticosteroides orales) no tuvieron efecto en la eliminación de tezepelumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen o son limitados los datos (menos de 300 resultados de embarazo) sobre el uso de tezepelumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Los anticuerpos anti IgG humanos, como tezepelumab, son transportados a través de la barrera placentaria; por lo tanto, Tezspire® se puede transmitir de la madre al feto en desarrollo.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tezspire® durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre embarazada sea mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si tezepelumab se excreta en la leche humana. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, las cuales se reducen a concentraciones bajas poco después; en consecuencia, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este corto período.

Para este período específico, se debe tomar la decisión sobre si discontinuar la lactancia materna o discontinuar/abstenerse de recibir tratamiento con tezepelumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Posteriormente, se podría usar tezepelumab durante la lactancia materna si es clínicamente necesario.

Ver en la sección 5.3 la información sobre la excreción de tezepelumab en leche de animales (mono cynomolgus).

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron efectos adversos del tratamiento con tezepelumab en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos en la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria

Tezspire® no tiene influencia o es insignificante en la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son artralgia (3,8%) y faringitis (4.1%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los estudios clínicos en pacientes con asma severa, por lo cual un total de 665 pacientes recibieron al menos una dosis de Tezspire® en estudios de 52 semanas de duración, y de la experiencia poscomercialización.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); y de frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 **Lista de reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis ^a	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo la reacción anafiláctica)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^b	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección ^c	Frecuente

^a La faringitis se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: faringitis, faringitis bacteriana, faringitis estreptocócica y faringitis viral.

^b La erupción cutánea se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea macular.

^c Ver 'Descripción de reacciones adversas seleccionadas'.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los datos combinados de seguridad de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, las reacciones en el lugar de inyección (por ej., eritema en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección) ocurrieron a una tasa de 3,8% en los pacientes tratados con tezepelumab 210 mg subcutáneo cada 4 semanas (Q4W, *de sus siglas en inglés*).

Población pediátrica

Se enrolaron un total de 82 adolescentes de 12 a 17 años con asma severa, no controlada, en el estudio de Fase 3 de 52 semanas NAVIGATOR (ver sección 5.1). El perfil de seguridad en los adolescentes fue generalmente similar al de la población general del estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten las sospechas de reacciones adversas.

Para Perú:

Reportar a través de la página web <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca->

champion/br/pt/amp-form.html , al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o vía telefónica al 6101515 (anexo 1 y luego anexo 3).

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, se administraron dosis hasta de 280 mg vía subcutánea cada 2 semanas (Q2W, *de sus siglas en inglés*) y dosis hasta de 700 mg vía intravenosa cada 4 semanas (Q4W, *de sus siglas en inglés*) a pacientes con asma sin evidencia de toxicidades relacionadas con la dosis.

No existe tratamiento específico para una sobredosis de tezepelumab. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con supervisión apropiada según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, otros fármacos sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, código ATC: R03DX11

Mecanismo de acción

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2λ) dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, *de sus siglas en inglés*), impidiendo su interacción con el receptor heterodimérico TSLP. En el asma, tanto los activadores alérgicos como los no alérgicos inducen la producción de TSLP. Al bloquear la TSLP con tezepelumab se reduce una amplia variedad de biomarcadores y citoquinas asociadas a la inflamación de las vías respiratorias (por ej., eosinófilos sanguíneos, eosinófilos de la submucosa de las vías respiratorias, IgE, FeNO, IL-5, e IL-13); sin embargo, no se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción de tezepelumab en el asma.

Efectos farmacodinámicos

Efecto sobre los eosinófilos sanguíneos y biomarcadores inflamatorios y citoquinas

En estudios clínicos, la administración de tezepelumab 210 mg vía subcutánea cada 4 semanas redujo el recuento sanguíneo de eosinófilos, FeNO, concentración de IL-5, concentración de IL-13 y concentración sérica de IgE desde el inicio en comparación con el placebo. Estos marcadores tuvieron supresión casi máxima después de 2 semanas de tratamiento, excepto la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento.

Efecto en los eosinófilos de la submucosa de las vías respiratorias

En un estudio clínico, la administración de tezepelumab 210 mg vía subcutánea cada 4 semanas redujo un 89% el recuento de eosinófilos de la submucosa comparado con una reducción de 25% con placebo. La reducción fue consistente independientemente de los biomarcadores inflamatorios iniciales.

Inmunogenicidad

En el estudio NAVIGATOR, se detectaron anticuerpos anti-medicamento (ADA, *de sus siglas en inglés*) en cualquier momento en 26 (4,9%) de 527 pacientes que recibieron tezepelumab al régimen de dosificación recomendado durante el período de estudio de 52 semanas. De estos 26 pacientes, 10 (1,9% de ellos tratados con tezepelumab) desarrollaron ADA emergente del tratamiento y 1 paciente (0,2% de los pacientes tratados con tezepelumab) desarrolló anticuerpos neutralizantes. Los títulos de ADA fueron generalmente bajos y con frecuencia transitorios. No se observó evidencia de impacto de los ADA en la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia o seguridad.

Eficacia clínica

La eficacia de tezepelumab se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, con grupo paralelo, controlados con placebo (PATHWAY y NAVIGATOR) de 52 semanas de duración que incluyeron un total de 1609 pacientes de 12 años y mayores con asma severa. En ambos estudios, los pacientes se enrolaron sin que se requiriera un nivel mínimo inicial de eosinófilos sanguíneos u otros biomarcadores inflamatorios (por ej., FeNO or IgE).

El PATHWAY fue un estudio de exacerbación de 52 semanas que enroló 550 pacientes (18 años y mayores) con asma severa, no controlada a recibir tratamiento con tezepelumab 70 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, cada 4 semanas), tezepelumab 210 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, cada 4 semanas), tezepelumab 280 mg vía subcutánea Q2W (*de sus siglas en inglés, cada 2 semanas*), o placebo. Se exigió que los pacientes tuvieran una historia de 2 o más exacerbaciones del asma que hubieran requerido tratamiento con corticosteroide oral o sistémico, o 1 exacerbación del asma que hubiera dado lugar a hospitalización en los últimos 12 meses.

El NAVIGATOR fue un estudio de exacerbación de 52 semanas que enroló un total de 1061 pacientes (adultos y adolescentes de 12 años y mayores) con asma severa no controlada para recibir tratamiento con tezepelumab 210 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, *cada 4 semanas*), o placebo. Se exigió que los pacientes tuvieran una historia de 2 o más exacerbaciones del asma que hubieran requerido tratamiento con corticosteroide oral o sistémico o que hubiera ocasionado hospitalización en los últimos 12 meses.

Tanto en el estudio PATHWAY como en el NAVIGATOR, se exigió que los pacientes tuvieran una puntuación en el Cuestionario de Control del Asma 6 (ACQ-6) de 1,5 o mayor en la selección, y función pulmonar reducida inicialmente (FEV1 previa al broncodilatador inferior al 80% previsto en adultos, e inferior al 90% previsto en adolescentes). Se exigió que los pacientes hubieran recibido tratamiento habitual con dosis media o alta de corticosteroides inhalados (ICS) y al menos una terapia para controlar el asma, con o sin corticosteroides orales (OCS). La dosis alta de ICS se definió como > 500 mcg de propionato de fluticasona o un equivalente por día. La dosis media de ICS se definió como > 250 a 500 mcg de propionato de fluticasona o un equivalente por día en el estudio PATHWAY y 500 mcg de propionato de fluticasona o su equivalente por día en el estudio NAVIGATOR. Los pacientes continuaron el tratamiento de fondo para el asma durante todos los estudios.

En la **Tabla 2** a continuación se muestran las características demográficas e iniciales de estos dos estudios.

Tabla 2 Características demográficas e iniciales de los estudios del asma

	PATHWAY N=550	NAVIGATOR N=1059
Edad media (años) (SD)	52 (12)	50 (16)
Sexo femenino (%)	66	64
Raza blanca (%)	92	62
Raza negra o afroamericana (%)	3	6
Asiáticos (%)	3	28
Hispanos o Latinos (%)	1	15
Duración media del asma, (años)(SD)	17 (12)	22 (16)
Nunca fumadores (%)	81	80
Uso de dosis alta de ICS (%)	49	75
Uso de OCS (%)	9	9
Número medio de exacerbaciones en el año anterior (SD)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Valor medio del FEV ₁ basal pronosticado % (SD)	60 (13)	63 (18)
Valor medio del FEV ₁ antes del broncodilatador (L) (SD)	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)

Reversibilidad media del FEV ₁ después del broncodilatador % (SD)	23 (20)	15 (15)
Recuento inicial medio de EOS sanguíneos (células/ μ L) (SD)	371 (353)	340 (403)
Recuento de EOS sanguíneos ≥ 150 células/ μ L (%)	76	74
Estado alérgico positivo (%) ^a	46	64
Promedio de FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO ≥ 25 ppb (%)	44	59
Media ACQ-6 (SD)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
Recuento de EOS sanguíneos ≥ 150 células/ μ L y FeNO ≥ 25 ppb (%)	38	47

^a Estado alérgico positivo según lo definido por un resultado positivo de IgE sérica a cualquier aeroalergeno perenne en el panel de FEIA panel. ACQ-6, Cuestionario de Control del Asma 6; EOS, Eosinófilos; FEIA, Inmunoensayo enzimático fluorescente; FeNO, Óxido nítrico exhalado fraccional; FEV₁, Volumen espiratorio forzado en un segundo; ICS, Corticosteroide inhalado; IgE, Inmunoglobulina E; OCS, Corticosteroide oral; ppb, Partes por billón; SD, Desviación estándar.

Los resultados que se resumen a continuación corresponden al régimen de dosificación recomendado de tezepelumab 210 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, *cada 4 semanas*).

Exacerbaciones

El punto final primario para los estudios PATHWAY y NAVIGATOR fue la tasa de exacerbaciones severas del asma determinada durante 52 semanas. Las exacerbaciones asmáticas severas se definieron como empeoramiento del asma que requirió el uso o aumento de los corticosteroides orales o sistémicos durante al menos 3 días o una dosis única inyectable de corticosteroides, y/o visitas al servicio de urgencias que requirieron el uso de corticosteroides orales o sistémicos y/u hospitalización.

Tanto en el estudio PATHWAY como en el NAVIGATOR, los pacientes que estaban recibiendo tezepelumab tuvieron reducciones significativas de la tasa anualizada de exacerbaciones severas del asma en comparación con el placebo (**Tabla 3** y **Tabla 4**). También se presentaron menos exacerbaciones que requirieran visitas al servicio de urgencias y/u hospitalización en pacientes tratados con tezepelumab comparado con placebo. En los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, las exacerbaciones severas del asma que requirieron visitas al servicio de urgencias y/u hospitalización se redujeron un 85% y 79% con tezepelumab 210 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, *cada 4 semanas*), respectivamente.

Tabla 3 Tasa de exacerbaciones severas a la semana 52 en el estudio NAVIGATOR^a

	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
Tasa anualizada de exacerbación severa del asma		
Tasa	0,93	2,10
Cociente de la tasa (IC 95%)	0,44 (0,37, 0,53)	
Valor de p	<0,001	

^a El tiempo en riesgo se define como la duración total del tiempo en el cual puede ocurrir una nueva exacerbación (es decir, tiempo total de seguimiento menos tiempo durante la exacerbación y 7 días después).
IC, Intervalo de confianza.

Tabla 4 Tasa de exacerbaciones severas a la semana 52 en el estudio PATHWAY^a

	Tezepelumab (N=137)	Placebo (N=138)
Tasa anualizada de exacerbación severa del asma		
Tasa	0,20	0,72
Cociente de la tasa (IC 95%)	0,29 (0,16, 0,51)	
Valor de p	<0,001	

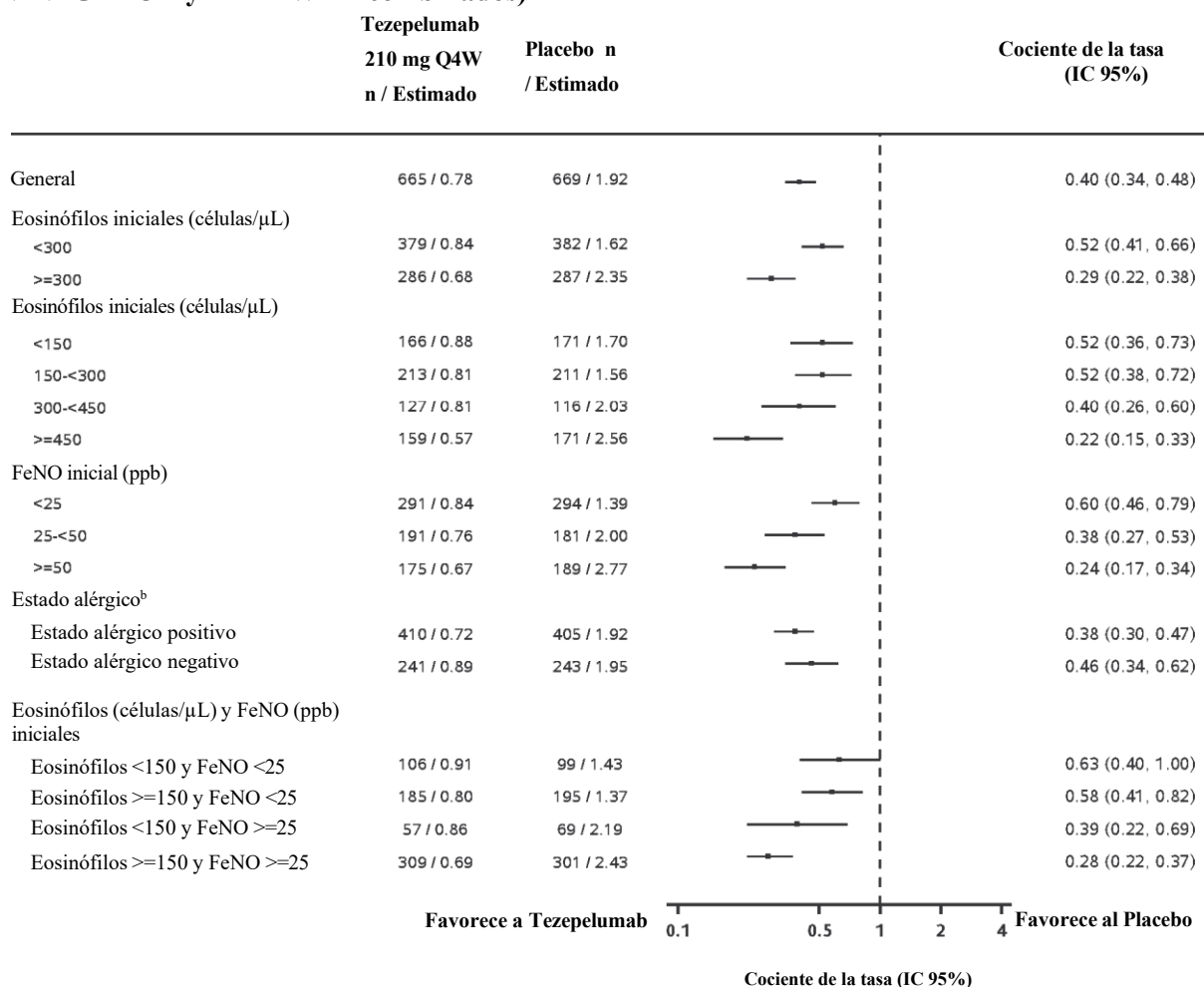
^a El tiempo en riesgo se define como el tiempo total de seguimiento. IC, Intervalo de confianza.

Análisis de subgrupo

En el estudio NAVIGATOR, tezepelumab demostró una reducción en la tasa exacerbaciones severas del asma independientemente de los niveles iniciales de eosinófilos sanguíneos, FeNO, como también del estado alérgico (determinado por una IgE específica aeroalérgica perenne). Se observaron resultados similares en el estudio PATHWAY. Ver **Figura 1**.

En el estudio NAVIGATOR, las reducciones de la tasa de exacerbaciones severas del asma fueron mayores, con valores crecientes de recuentos iniciales de eosinófilos sanguíneos y FeNO (cociente de la tasa = 0,79 [IC 95%: 0,48, 1,28] para los pacientes con recuento inicial de eosinófilos sanguíneos < 150 células/μL y FeNO inicial < 25 ppb; cociente de la tasa = 0,30 [IC 95%: 0,23, 0,40] para los pacientes con recuento inicial de eosinófilos sanguíneos ≥ 150 células/μL y FeNO inicial ≥ 25 ppb).

Figura 1 Cociente de la tasa anualizada de exacerbación del asma durante 52 semanas a través de diferentes biomarcadores iniciales para el Set de Análisis Completo (estudios NAVIGATOR y PATHWAY combinados)^a



^a El tiempo en riesgo se define como la duración total del tiempo en el cual puede ocurrir una nueva exacerbación (es decir, tiempo total de seguimiento menos tiempo durante la exacerbación y 7 días después).

IC, Intervalo de confianza.

^b El estado alérgico se define por resultado de IgE sérica específica para cualquier aeroalergeno perenne en el panel de FEIA.

Función pulmonar

El cambio desde el inicio en el FEV1 se evaluó como un punto final secundario en el estudio NAVIGATOR. Comparado con el placebo, tezepelumab proporcionó mejorías clínicamente significativas en la variación media desde el nivel inicial del FEV1 (**Tabla 5**).

Resultados notificados por el paciente

Los cambios desde el inicio en el ACQ-6, Cuestionario Estandarizado de Calidad de Vida con Asma para edades de 12 años y mayores [AQLQ(S)+12] y las puntuaciones medias semanales del Diario de Síntomas del Asma (ASD) se evaluaron como puntos finales secundarios en el estudio NAVIGATOR. La severidad de las sibilancias, falta de aire, tos, y opresión torácica se evaluó dos veces al día (mañana y noche). Los despertares nocturnos y la actividad se evaluaron diariamente. La puntuación total en el ASD se calculó como la media de 10 ítems (**Tabla 5**).

Las mejorías en el ACQ-6 y el AQLQ(S)+12 se observaron tan precozmente como 2 semanas y 4 semanas después de la administración de tezepelumab, respectivamente, y se mantuvieron hasta la semana 52 en ambos estudios.

Tabla 5 Resultados de puntos finales secundarios clave a la semana 52 en el estudio NAVIGATOR^a

INVESTIGACIÓN

	Tezepelumab	Placebo
FEV ₁ previo al broncodilatador		
N	527	531
Variación media del LS desde el inicio (L)	0.23	0.10
Variación media de los LS con el placebo (L) (IC 95%)	0.13 (0.08, 0.18)	
Valor de p	<0.001	
Puntuación total en el AQLQ(S)+12		
N	525	526
Variación media del LS desde el inicio	1.48	1.14
Diferencia con el placebo (IC 95%)	0.33 (0.20, 0.47)	
Valor de p	<0.001	
Puntuación en el ACQ-6		
N	527	531
Variación media del LS desde el inicio	-1.53	-1.20
Diferencia con el placebo (IC 95%)	-0.33 (-0.46, -0.20)	
Valor de p	<0.001	

ASD		
N	525	531
Variación media del LS desde el inicio	-0.70	-0.59
Diferencia con el placebo (IC 95%)	-0.11 (-0.19, -0.04)	
Valor de p	0.004	

^a Las estimaciones se derivan de un Modelo Mixto para Mediciones Repetidas (MMRM) usando todos los datos disponibles de pacientes con al menos 1 cambio desde el valor inicial, incluyendo datos posteriores a la discontinuación.

ACQ-6, Siglas en inglés para Asthma Control Questionnaire 6 (Cuestionario de Control del Asma); AQLQ(S)+12, Siglas en inglés para Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (Cuestionario Estandarizado de la Calidad de Vida con Asma) para edades de 12 años y mayores; ASD, Siglas en inglés para Asthma Symptom Diary (Diario de Síntomas del Asma); IC, Intervalo de confianza; FEV₁, Volumen espiratorio forzado en un segundo; LS, Mínimos cuadrados; N, Número de pacientes que contribuyeron al análisis (FA) con al menos 1 cambio desde el valor inicial,

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

De los 665 pacientes con asma expuestos a tezepelumab 210 mg vía subcutánea Q4W (de sus siglas en inglés, *cada 4 semanas*), en los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, un total de 119 pacientes tenían 65 años o más, de los cuales, 32 pacientes tenían 75 años o más. La seguridad en estos grupos de edad fue similar a la de la población general del estudio. La eficacia en estos grupos de edad fue similar a la de la población general en el estudio NAVIGATOR. El estudio PATHWAY no incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar la eficacia en este grupo de edad.

Población pediátrica

Se enroló un total de 82 adolescentes de 12 a 17 años con asma severa no controlada en el estudio NAVIGATOR y recibieron tratamiento con tezepelumab (n=41) o placebo (n=41). De los 41 adolescentes que estaban recibiendo tratamiento con tezepelumab, 15 estaban tomando dosis alta de ICS inicialmente. La tasa anualizada de exacerbación del asma observada en adolescentes tratados con tezepelumab fue de 0,68 versus 0,97 para el placebo (cociente de la tasa 0,70; IC 95% 0,34, 1,46). El variación media en los LS desde el inicio para el FEV₁ observado en adolescentes tratados con tezepelumab fue de 0,44 L versus 0,27 L para el placebo (diferencia media de los LS 0,17 L; IC 95% -0,01, 0,35). Las respuestas farmacodinámicas en los adolescentes fueron generalmente similares a las de la población general del estudio.

La Agencia Europea de Medicinas ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios con Tezspire® en uno o más subgrupos de la población pediátrica con asma (ver en la sección 4.2 la información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tezepelumab fue proporcional a la dosis luego de la administración vía subcutánea a lo largo de un rango de dosificación de 2,1 mg a 420 mg.

Absorción

Después de una sola administración vía subcutánea, se alcanzó la concentración sérica máxima e aproximadamente 3 a 10 días. Según el análisis farmacocinético de la población, la biodisponibilidad absoluta estimada fue aproximadamente de 77%. No hubo diferencia clínicamente relevante en la biodisponibilidad al administrarlo en diferentes lugares de inyección (abdomen, muslo o parte superior del brazo).

Distribución

Según el análisis farmacocinético de la población, el volumen central y periférico de la distribución de tezepelumab fue de 3,9 L y 2,2 L, respectivamente, para un individuo de 70 kg de peso.

Metabolismo

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2λ) que es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el cuerpo y no es metabolizado por enzimas hepáticas.

Eliminación

Como un anticuerpo monoclonal humano, tezepelumab es eliminado por catabolismo intracelular y no existe evidencia de eliminación mediada por la diana. A partir del análisis farmacocinético de la población, la eliminación estimada de tezepelumab fue de 0,17 L/d para un individuo de 70 kg de peso. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 26 días.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza

Según el análisis farmacocinético de la población, la edad, sexo y raza no tuvieron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de tezepelumab.

Peso corporal

Según el análisis farmacocinético de la población, el peso corporal más elevado se asoció a menor exposición. Sin embargo, el efecto del peso corporal sobre la exposición no tuvo impacto significativo en la eficacia o seguridad y no requiere ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos

Según el análisis farmacocinético de la población, no hubo diferencia clínicamente significativa relacionada con la edad en la farmacocinética de tezepelumab entre adultos y adolescentes de 12 a 17 años. Tezepelumab no se ha estudiado en niños menores de 12 años (ver sección 4.2).

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

Según el análisis farmacocinético de la población, no hubo diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de tezepelumab entre los pacientes de 65 años o mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre tezepelumab. Según el análisis farmacocinético de la población, la eliminación de tezepelumab fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 60 a < 90 mL/min), insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a < 60 mL/min) y aquellos con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 90 mL/min). Tezepelumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min); sin embargo, tezepelumab no se elimina por vía renal.

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelaron riesgo especial para los humanos según estudios de toxicidad a

dosis repetidas, incluyendo evaluaciones de seguridad farmacológica y en la fertilidad, y un estudio de toxicidad reproductiva de ePPND (Desarrollo Pre y Post Natal mejorado) en monos cynomolgus a una dosis hasta de 300 mg/kg/semana (produciendo exposiciones mayores de 100 veces la exposición clínica a la dosis humana máxima recomendada [MRHD]).

Tezepelumab se excreta en la leche de monos, aunque a concentraciones bajas (< 1%). Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal; por ello no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
L-prolina
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros productos farmacéuticos.

6.3 Vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

Tezspire® puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 30°C en su empaque original durante un máximo de 30 días. Después de sacarlo del refrigerador, Tezspire® debe usarse dentro de 30 días o desecharse.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Se debe almacenar en un refrigerador (2°C - 8°C). Ver en la sección 6.3 las instrucciones para el almacenamiento después de retirarlo de la refrigeración, ver sección 6.3. El producto se debe guardar en la caja de cartón externa para protegerla de la luz. No se debe congelar. No se debe agitar. No se debe exponer al calor.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Jeringa Prellenada

Subensamblaje de 1,91 mL de solución en una jeringa de vidrio siliconizado Tipo I prellenada que consta de una aguja especial de pared fina de acero inoxidable calibre 27 de ½ pulgada (12,7 mm) cubierta con una funda rígida para agujas y tapón del émbolo de bromobutilo. El subensamblaje de la jeringa prellenada está ensamblado con un protector de aguja y un reborde de dedo extendido.

Autoinyector Prellenado

Subensamblaje de 1,91 mL de solución en una jeringa de vidrio siliconizado Tipo I prellenada que consta de una aguja especial de pared fina de acero inoxidable calibre 27 de ½ pulgada (12,7 mm) cubierta con una funda agujas y tapón del émbolo. El autoinyector precargado consta de un subconjunto de jeringa prellenada y un dispositivo mecánico de inyección manual (basado en un resorte).

Tamaño de las presentaciones:
Paquete que contiene 1 jeringa prellenada.
Paquete que contiene 1 autoinyector prellenado.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Este producto farmacéutico es para un solo uso.

Antes de administrarlo, sacar del refrigerador la caja de cartón y permitir que Tezspire® alcance la temperatura ambiente. Generalmente, esto tarda 60 minutos.

Inspeccionar visualmente a Tezspire® para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Tezspire® es transparente a opalescente, incoloro a color amarillo claro. Este producto farmacéutico no se debe usar si el líquido está turbio, descolorido, o si contiene partículas grandes o partículas extrañas.

En el inserto del empaque y en las ‘Instrucciones de Uso’ se suministra información adicional e instrucciones para la preparación y administración de Tezspire® usando la jeringa prellenada o el autoinyector prellenado.

Cualquier producto farmacéutico no usado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Juncos, Puerto Rico, USA.

Acondicionado por: Packaging Coordinators LLC (PCI), Philadelphia, USA.

IPP Clave: 1-2024

Fuente: Doc ID-004961616 v.2.0

Traducción: Doc ID-004961615 v2.0

Basado en: “Summary of Product Characteristics (SmPC)” EMA

Fecha de preparación: abril de 2024

Fecha de revisión: 30 de enero, 2024