

Tezspire

▼ M R (F)

AstraZeneca

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 210 mg
(Klar till opalescent, färglös till ljusgul lösning.)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, övriga systemiska medel
för obstruktiva lungsjukdomar

Aktiv substans:

Tezepelumab

ATC-kod:

R03DX11

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen
.

Texten nedan gäller för:

Tezspire injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 210 mg;
injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 210 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter med otillräckligt kontrollerad
astma trots under-hållsbehandling med hög dos
inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och*

som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-11.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Tezspire är indicerat hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma som är otillräckligt kontrollerad trots högdos av inhalede kortikosteroider plus ytterligare ett läkemedel som underhållsbehandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av svår astma.

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Rekommenderad dos är 210 mg tezepelumab administrerat som subkutan injektion var fjärde vecka.

Tezspire är avsett för långtidsbehandling. Beslut om fortsatt behandling ska tas minst en gång om året, baserat på patientens nivå av astmakontroll.

Missad dos

Om patienten missar ordinarie doseringstillfälle, ska dosen administreras så snart som möjligt. Därefter kan patienten återuppta dosering på den schemalagda administreringsdagen. Om det redan är tid för nästa dos, administrera då som planerat. Dubbel dos får inte administreras.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tezspire för barn under 12 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tezspire administreras genom subkutan injektion.

En patient kan själv administrera Tezspire, alternativt kan injektion ges av patientens vårdare om vårdpersonal bedömer att så är

lämpligt. Innan användning ska lämplig utbildning ges till patienten och/eller vårdare om hur Tezspire förbereds och administreras enligt "Bruksanvisning".

Tezspire ska injiceras i låret eller buken, förutom i området inom 5 cm från naveln. Om sjukvårdspersonal eller vårdgivare administrerar injektionen, kan överarmen också användas. Patienten ska inte injicera sig själv i armen. Läkemedlet ska inte ges i områden där huden är öm, skadad, har blåmärken eller ärr. Det rekommenderas att variera injektionsställe vid varje injektion.

Utförliga instruktioner för administrering med hjälp av den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan finns i "Bruksanvisning".

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Akuta astmaexacerbationer

Tezspire ska inte användas för att behandla akuta astmaexacerbationer.

Astmarelaterade symtom eller exacerbationer kan förekomma under behandlingen. Patienter ska instrueras att uppsöka läkare om deras astma förblir okontrollerad eller förvärras efter behandlingsstart.

Kortikosteroider

Abrupt utsättning av kortikosteroider efter behandlingsstart rekommenderas ej. Reduktion av kortikosteroiddosen, om lämpligt, ska ske gradvis och under överseende av läkare.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi, utslag) kan uppstå efter administrering av tezepelumab (se avsnitt Biverkningar). Dessa reaktioner kan uppstå inom några timmar efter administrering, men kan i vissa fall vara fördröjda (d.v.s. flera dagar).

Anamnes på anafylaxi som inte är förknippad med tezepelumab kan vara en riskfaktor för anafylaxi efter administrering av Tezspire. Patienter skall övervakas under lämplig tid, i enlighet med klinisk praxis, efter administrering av Tezspire.

I händelse av en allvarlig överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi), ska administrering av tezepelumab avbrytas omedelbart och lämplig behandling baserat på klinisk status påbörjas.

Allvarliga infektioner

Blockering av thymiskt stromalt lymfopoietin (TSLP) kan teoretiskt öka risken för allvarliga infektioner. I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av allvarliga infektioner med tezepelumab.

Patienter med befintliga allvarliga infektioner ska behandlas före insättande av behandling med tezepelumab. Om patienter

utvecklar en allvarlig infektion under pågående behandling med tezepelumab, ska behandling med tezepelumab sättas ut tills den allvarliga infektionen har gått tillbaka.

Allvarliga hjärthändelser

I en klinisk långtidsstudie observerades en numerisk obalans i allvarliga hjärtbiverkningar hos patienter som behandlades med tezepelumab jämfört med placebo. Inget orsakssamband mellan tezepelumab och dessa händelser har fastställts, inte heller har en patientgrupp som löper risk för dessa händelser identifierats.

Patienter ska informeras om tecken eller symtom som tyder på en hjärthändelse (t.ex. bröstsmärta, dyspné, sjukdomskänsla, känsla av yrsel eller svimningskänsla) och om att omedelbart uppsöka läkarvård om sådana symtom uppstår. Om patienter utvecklar en allvarlig hjärthändelse under pågående behandling med tezepelumab, ska behandling med tezepelumab sättas ut tills den akuta händelsen stabiliseras.

För närvarande finns det ingen data på återbehandling av patienter som utvecklar en allvarlig hjärthändelse eller en allvarlig infektion.

Parasitinfektion (helmint)

TSLP kan vara involverat i immunsvaret på vissa helmintinfektioner. Patienter med kända helmintinfektioner exkluderades från deltagande i kliniska studier. Det är okänt om tezepelumab kan påverka patientens svar på helmintinfektioner.

Patienter med befintliga helmintinfektioner ska behandlas före insättande av behandling med tezepelumab. Om patienterna blir infekterade under pågående behandling och inte svarar på anti-helmintbehandling, ska behandling med tezepelumab sättas ut tills infektionen har gått tillbaka.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 210 mg, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Användning av levande försvagade vacciner ska undvikas hos patienter som får tezepelumab.

I en randomiserad, dubbelblind studie med parallellgrupper som inkluderade 70 patienter i åldern 12 till 21 år med måttlig till svår astma verkade behandling med tezepelumab inte påverka de humorala antikroppssvaren inducerade av vaccination med kvadivalent säsongsinfluensavaccin.

Det förväntas inte att tezepelumab har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för astmaläkemedel som administreras samtidigt. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen hade astmaläkemedel som vanligen administrerades samtidigt (inklusive leukotrienreceptorantagonister, teofyllin/aminofyllin och perorala kortikosteroider) inte någon effekt på farmakokinetiken av tezepelumab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användning av tezepelumab hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Humana IgG-antikroppar, såsom tezepelumab, passerar placentabarriären och kan således överföras från modern till fostret.

Som en säkerhetsåtgärd ska användning av Tezspire under graviditet helst undvikas, såvida inte den potentiella nyttan för den gravida kvinnan överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om tezepelumab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter födseln för att minska till låga nivåer snart därefter. Följaktligen kan en risk för det ammade barnet under denna korta period inte uteslutas.

För denna specifika period måste ett beslut fattas om kvinnan ska avbryta/avstå från behandlingen med tezepelumab, med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Därefter kan tezepelumab användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

Se avsnitt Prekliniska uppgifter för information om utsöndring av tezepelumab i mjölken hos djur (cynomolgusapor).

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för människa. Djurstudier visade inte några negativa effekter av behandling med tezepelumab på fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Tezspire har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Artralgi (3,8 %) och faryngit (4,1 %) är de vanligast rapporterade biverkningarna under behandling.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1 visar biverkningarna från kliniska studier på patienter med svår astma, där totalt 665 patienter fick minst en dos Tezspire i studier som var 52 veckor långa, samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 **Lista över biverkningar**

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit ^a	Vanliga
Immunsystemsjukdomar	Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^b	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^c	Vanliga

^a Faryngit definierades av följande grupperade föredragna termer: faryngit, bakteriell faryngit, streptokockfaryngit och viral faryngit.

^b Utslag definierades av följande grupperade föredragna termer: utslag, prurigo, erytematöst utslag, makulopapulärt utslag, makulärt utslag.

^c Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Enligt sammanslagna säkerhetsdata från PATHWAY och NAVIGATOR inträffade reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället) hos 3,8 % av patienterna som behandlades med tezepelumab 210 mg subkutan var fjärde vecka.

Pediatrisk population

Totalt 82 ungdomar i åldern 12 till 17 år med svår, okontrollerad astma deltog i den 52 veckor långa fas 3 NAVIGATOR-studien (se avsnitt Farmakodynamik). Säkerhetsprofilen hos ungdomar liknade generellt den hos hela studiepopulationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier administrerades doser på upp till 280 mg subkutan varannan vecka och doser på upp till 700 mg administrerades intravenöst var fjärde vecka till patienter med astma utan evidens för dosrelaterad toxicitet.

Det finns inte någon specifik behandling mot överdosering av tezepelumab. Om överdosering inträffar ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tezepelumab är en monoklonal antikropp (IgG2λ) som är riktad mot TSLP och hindrar interaktion med den heterodimera TSLP-receptorn. Både allergiska och icke-allergiska utlösande faktorer inducerar TSLP-produktion vid astma. Blockering av TSLP med tezepelumab reducerar nivån av ett brett spektrum av biomarkörer och cytokiner som förknippas med luftvägsinflammation (t.ex. blodeosinofiler, eosinofiler i luftvägsslemhinnan, IgE, FeNO, IL-5 och IL-13). Verkningsmekanismen för tezepelumab vid astma har emellertid inte fastställts definitivt.

Farmakodynamisk effekt

Effekt på blodeosinofiler och inflammatoriska biomarkörer och cytokiner

Administrering av tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka i kliniska studier minskade blodeosinofilantalet, FeNO, koncentrationerna av IL-5, IL-13 och serum-IgE från baslinjen jämfört med placebo. Dessa markörer uppnådde maximal suppression efter två veckors behandling, förutom IgE som minskade långsammare. Dessa effekter bibehölls under hela behandlingen.

Effekt på eosinofiler i luftvägsslemhinnan

Administrering av tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka i en klinisk studie minskade eosinofilantalet i luftvägsslemhinnan med 89 % jämfört med en minskning på 25 % för placebo. Minskningen var konsekvent oavsett nivå av inflammatoriska biomarkörer vid baslinjen.

Immunogenicitet

I NAVIGATOR detekterades anti-läkemedelsantikroppar (ADA) vid någon tidpunkt hos 26 (4,9 %) av 527 patienter som fick tezepelumab enligt den rekommenderade dosregimen under den 52 veckor långa studieperioden. Av dessa 26 patienter utvecklade 10 patienter (1,9 % av patienterna behandlade med tezepelumab) behandlingsutlöst ADA och en patient (0,2 % av patienterna behandlade med tezepelumab) utvecklade neutraliserande antikroppar. ADA-titrarna var i allmänhet låga och ofta övergående. Inga tecken på att ADA påverkade farmakokinetiken, farmakodynamiken, effekten eller säkerheten observerades.

Klinisk effekt

Effekten av tezepelumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier med parallella grupper (PATHWAY och NAVIGATOR) som pågick i 52 veckor och involverade totalt 1 609 patienter i åldern 12 år och äldre med svår astma. I båda studierna inkluderades patienterna utan krav på nedre nivå av blodeosinofiler eller andra inflammatoriska biomarkörer (t.ex. FeNO eller IgE) vid baslinjen.

PATHWAY var en 52 veckor lång exacerbationsstudie som inkluderade 550 patienter (18 år och äldre) med svår, okontrollerad astma. Patienterna fick behandling med tezepelumab 70 mg subkutan var fjärde vecka, tezepelumab 210 mg subkutan var fjärde vecka, tezepelumab 280 mg subkutan varannan vecka eller placebo. Patienterna skulle ha haft två eller flera

astmaexacerbationer som krävt oral eller systemisk kortikosteroidbehandling, eller en astmaexacerbation som resulterat i sjukhusinläggning under de senaste 12 månaderna.

NAVIGATOR var en 52 veckor lång exacerbationsstudie som inkluderade totalt 1 061 patienter (vuxna och ungdomar 12 år och äldre) med svår okontrollerad astma. Patienterna fick behandling med tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka eller placebo. Patienterna skulle ha haft två eller flera astmaexacerbationer som krävt oral eller systemisk kortikosteroidbehandling, eller som resulterat i sjukhusinläggning under de senaste 12 månaderna.

I både PATHWAY och NAVIGATOR skulle patienterna ha ett ACQ-6-score (Asthma Control Questionnaire 6) på minst 1,5 vid screening samt nedsatt lungfunktion vid baslinjen (FEV_1 före bronkdilaterare under 80 % predikterad för vuxna och under 90 % predikterad för ungdomar). Patienterna skulle ha stått på regelbunden behandling med medel- eller högdos inhalerade kortikosteroider (ICS) och minst ytterligare en behandling för astmakontroll med eller utan perorala kortikosteroider (OCS). Högdos ICS definierades som > 500 mikrogram flutikasonpropionat eller motsvarande dagligen. Medeldos ICS definierades som > 250 till 500 mikrogram flutikasonpropionat eller motsvarande dagligen i PATHWAY och som 500 mikrogram flutikasonpropionat eller motsvarande dagligen i NAVIGATOR. Patienterna fortsatte med bakgrundsbehandling för astma under pågående studieperiod.

Demografi- och baslinjekarakteristika för dessa två studier presenteras i **tabell 2** nedan.

Tabell 2 **Demografi- och baslinjekarakteristika för astmastudierna**

	PATHWAY N = 550	NAVIGATOR N = 1 059
Genomsnittlig ålder (år) (SD)	52 (12)	50 (16)
Kvinnor (%)	66	64
Vita (%)	92	62
Svarta eller afroamerikaner (%)	3	6
Asiater (%)	3	28
Spanskt eller latinamerikanskt ursprung (%)	1	15
Genomsnittlig varaktighet av astma (år) (SD)	17 (12)	22 (16)
Aldrig rökt (%)	81	80
Användning av högdos ICS (%)	49	75
OCS-användning (%)	9	9
Genomsnittligt antal exacerbationer under tidigare år (SD)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Genomsnittlig % predikterad FEV ₁ vid baslinjen (SD)	60 (13)	63 (18)
	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)

	PATHWAY N = 550	NAVIGATOR N = 1 059
Genomsnittlig FEV ₁ före bronkdilaterare (L) (SD)		
Genomsnittlig FEV ₁ -reversibilitet (%) efter bronkdilaterare (SD)	23 (20)	15 (15)
Genomsnittligt blodeosinofilantal (celler/mikroliter) (SD)	371 (353)	340 (403)
Blodeosinofilantal ≥ 150 celler/mikroliter (%)	76	74
Positiv allergistatus (%) ^a	46	64
Genomsnittligt FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO ≥ 25 ppb (%)	44	59
Genomsnittligt ACQ-6 (SD)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
Blodeosinofilantal ≥ 150 celler/mikroliter och FeNO ≥ 25 ppb (%)	38	47

^a Positiv allergisk status definierad som positivt serum-IgE-resultat specifikt för något perent luftallergen i FEIA-panelen.

ACQ-6, (Asthma Control Questionnaire 6); FEIA, immunoassay med fluorescerande enzym (Fluorescent enzyme immunoassay); FeNO,

kväveoxidhalt i utandningsluft (Fractional exhaled Nitric Oxide); FEV₁, forcerad expiratorisk volym under en sekund; ICS, inhaled kortikosteroid; IgE, immunoglobulin E; OCS, oral kortikosteroid; ppb, miljarddel (Parts per billion); SD, standardavvikelse (Standard deviation).

Resultaten som sammanfattas nedan gäller den rekommenderade dosregimen tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka.

Exacerbationer

Primärt effektmått för PATHWAY och NAVIGATOR var andelen svåra astmaexacerbationer mätt under 52 veckor. Svåra astmaexacerbationer definierades som förvärrad astma som krävt användning eller ökat behov av perorala eller systemiska kortikosteroider i minst tre dagar eller en enstaka depotinjektion av kortikosteroider, och/eller besök på akutmottagning som krävt användning av perorala eller systemiska kortikosteroider och/eller sjukhusinläggning.

I både PATHWAY och NAVIGATOR hade patienterna som fick tezepelumab en signifikant minskning av den årliga frekvensen av svåra astmaexacerbationer jämfört med placebo (**tabell 3** och **tabell 4**). Det var också färre exacerbationer som krävde besök på akutmottagning och/eller sjukhusinläggning hos patienter som behandlades med tezepelumab jämfört med placebo. Frekvensen svåra astmaexacerbationer som krävde besök på akutmottagning och/eller sjukhusinläggning minskade, vid behandling med tezepelumab 210 mg sc var fjärde vecka, med 85 % respektive 79 % i PATHWAY och NAVIGATOR.

Tabell 3 **Frekvens av svåra exacerbationer vecka 52 i NAVIGATOR^a**

	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)
Årlig frekvens av svåra astmaexacerbationer		
Frekvens	0,93	2,10
Frekvenskvot (95 % KI)	0,44 (0,37, 0,53)	
p-värde	<0,001	

^a Risktid definieras som den totala tiden under vilken en ny exacerbation kan inträffa (d.v.s. total uppföljningstid minus tiden för exacerbation och 7 dagar efter)
KI, Konfidensintervall

Tabell 4 **Frekvens av svåra exacerbationer vecka 52 i PATHWAY^a**

	Tezepelumab (N = 137)	Placebo (N = 138)
Årlig frekvens av svåra astmaexacerbationer		
Frekvens	0,20	0,72
Frekvenskvot (95 % KI)	0,29 (0,16, 0,51)	
p-värde	<0,001	

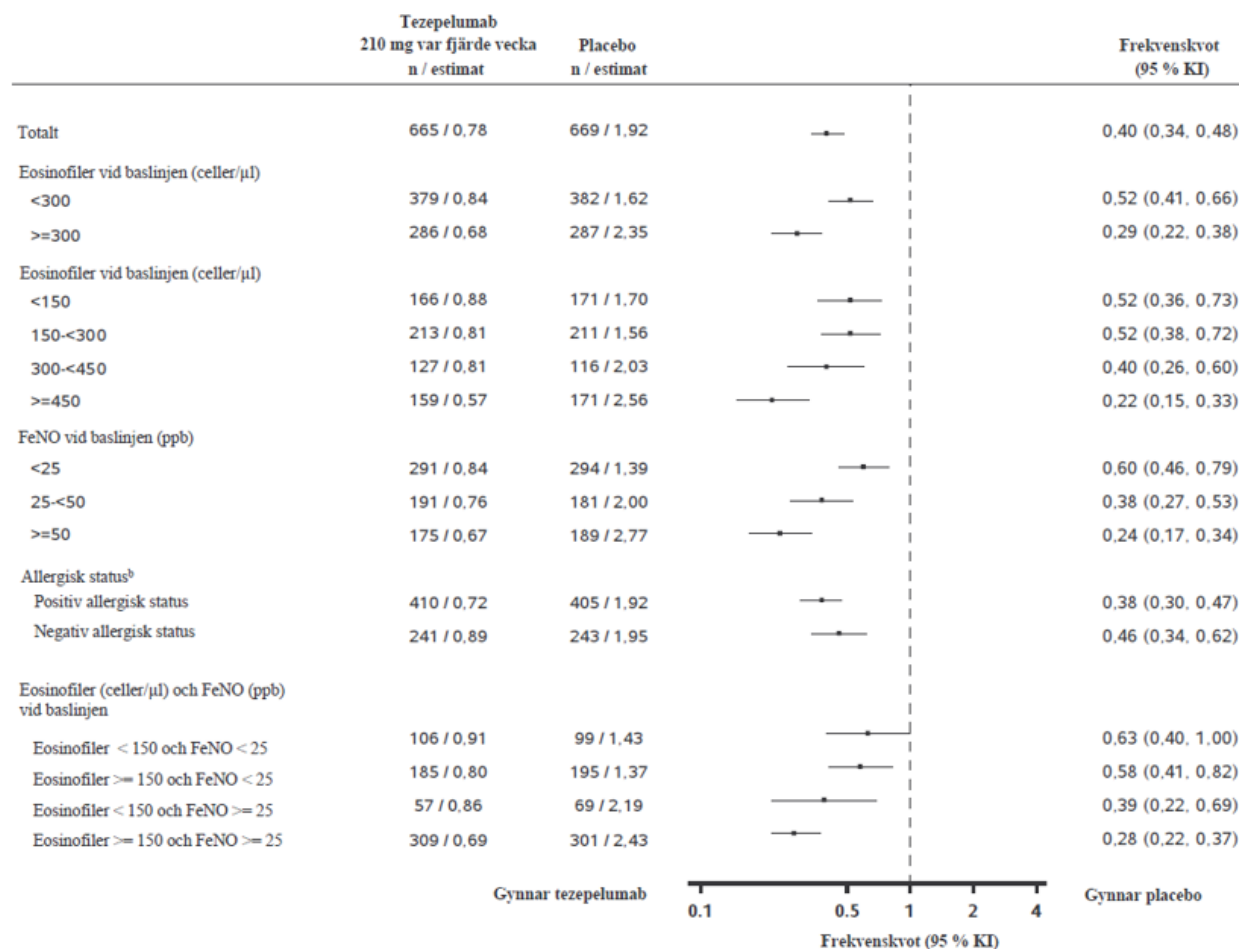
^a Risktid definieras som den totala uppföljningstiden.
KI, Konfidensintervall

Subgruppsanalys

I NAVIGATOR uppvisade tezepelumab en minskning av frekvensen av svåra astmaexacerbationer oavsett blodeosinofilnivå, FeNO och allergisk status (bestämd genom en perenn luftallergenspecifikt IgE) vid baslinjen. Liknande resultat sågs i PATHWAY. Se **Figur 1**.

I NAVIGATOR var minskningar i frekvensen av svåra astmaexacerbationer större med ökande blodeosinofilantal och FeNO-värden vid baslinjen (frekvenskvot = 0,79 [95 % KI: 0,48; 1,28] för patienter med både blodeosinofilantal vid baslinjen < 150 celler/mikroliter och FeNO vid baslinjen < 25 ppb; frekvenskvot = 0,30 [95 % KI: 0,23; 0,40] för patienter med både blodeosinofilantal vid baslinjen $\geq$ 150 celler/mikroliter och FeNO vid baslinjen $\geq$ 25 ppb).

Figur 1 **Årlig frekvenskvot av svåra astmaexacerbationer under 52 veckor över olika biomarkörer vid baslinjen för det fullständiga analyssetet (poolade NAVIGATOR och PATHWAY)^a**



^a Risktid definieras som den totala tiden under vilken en ny exacerbation kan inträffa (d.v.s. total uppföljningstid minus tiden för exacerbation och 7 dagar efter).

^b Allergisk status definierad som serum-IgE-resultat specifikt för något perent luftallergen i FEIA-panelen.

Lungfunktion

Förändring av FEV₁ från baslinjen bedömdes som ett sekundärt effektmått i NAVIGATOR. Tezepelumab visade kliniskt betydelsefulla förbättringar av den genomsnittliga förändringen av FEV₁ från baslinjen (**tabell 5**).

Patientrapporterade utfall

Förändring från baslinjen av ACQ-6, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire för åldern 12 år och äldre [AQLQ(S)+12] och genomsnittlig Asthma Symptom Diary (ASD)-score bedömdes som sekundära effektmått i NAVIGATOR. Svårighetsgraden av väsande andning, andnöd, hosta och tryck över bröstet bedömdes två gånger dagligen (morgon och kväll). Nattligt uppvaknande och aktivitet bedömdes dagligen. Total ASD-score beräknades som medelvärdet av 10 bedömningspunkter (**tabell 5**).

Förbättring av ACQ-6 och AQLQ(S)+12 sågs så tidigt som två veckor respektive fyra veckor efter administrering av tezepelumab och bibehölls till vecka 52 i båda studierna.

Tabell 5 Resultat av huvudsakliga sekundära effektmått vecka 52 i NAVIGATOR^a

	Tezepelumab	Placebo
FEV₁ före bronkdilaterare		
N	527	531
Genomsnittlig LS-förändring från baslinjen (L)	0,23	0,10
Genomsnittlig LS-skillnad jämfört med placebo (L) (95 % KI)	0,13 (0,08, 0,18)	
p-värde	<0,001	
AQLQ(S)+12 total score		

N	525	526
Genomsnittlig LS-förändring från baslinjen (L)	1,48	1,14
Skillnad jämfört med placebo (L) (95 % KI)	0,33 (0,20, 0,47)	
p-värde	<0,001	
ACQ-6-score		
N	527	531
Genomsnittlig LS-förändring från baslinjen	-1,53	-1,20
Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	-0,33 (-0,46, -0,20)	
p-värde	<0,001	
ASD		
N	525	531
Genomsnittlig LS-förändring från baslinjen	-0,70	-0,59
Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	-0,11 (-0,19, -0,04)	
p-värde	0,004	

^a Estimaten erhålls från en blandad modell för upprepade mätningar (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) och använder alla tillgängliga data från patienter med minst en förändring från baslinjevärdet, inklusive data efter avslutad studie.

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire för åldern 12 år och äldre; ASD, dagbok för astmasymtom (Asthma Symptom Diary); KI, konfidensintervall; FEV₁, forcerad expiratorisk volym under en sekund; LS, minsta kvadrat (Least Square); N, antal patienter som bidrog till analysen (FA) med minst en förändring från baslinjevärdet

Äldre patienter (≥ 65 år)

Av de 665 patienter med astma som exponerades för tezepelumab 210 mg subkutant var fjärde vecka i PATHWAY och NAVIGATOR var totalt 119 patienter 65 år eller äldre, varav 32 patienter var 75 år eller äldre. Säkerheten i dessa åldersgrupper liknade den i den totala studiepopulationen. Effekten i dessa åldersgrupper liknade den i den totala studiepopulationen i NAVIGATOR. PATHWAY inkluderade inte tillräckligt många patienter som var 65 år och äldre för att fastställa effekten i denna åldersgrupp.

Pediatrik population

Totalt 82 ungdomar i åldern 12 till 17 år med svår, okontrollerad astma inkluderades i NAVIGATOR och fick behandling med tezepelumab (n = 41) eller placebo (n = 41). Av de 41 ungdomar som behandlades med tezepelumab använde 15 personer högdos ICS vid baslinjen. Den årliga astmaexacerbationsfrekvensen som observerades hos ungdomar som behandlades med tezepelumab var 0,68 jämfört med 0,97 för placebo (frekvenskvot 0,70; 95 % KI 0,34, 1,46). Genomsnittlig LS-förändring från baslinjen för FEV₁ som observerades hos ungdomar behandlade med tezepelumab var 0,44 l jämfört med 0,27 l för placebo (genomsnittlig LS-skillnad 0,17 l; 95 % KI -0,01, 0,35). Den

farmakodynamiska responsen hos ungdomar liknade i allmänhet den i den totala studiepopulationen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tezspire för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för tezepelumab var dosproportionell efter subkutan administrering i ett dosintervall på 2,1 mg till 420 mg.

Absorption

Efter en enskild subkutan administrering uppnåddes maximal serumkoncentration efter cirka 3 till 10 dagar. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var den estimerade absoluta biotillgängligheten cirka 77 %. Det fanns ingen kliniskt relevant skillnad i biotillgänglighet vid administrering på olika injektionsställen (buk, lår eller överarm).

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var central och perifer distributionsvolym av tezepelumab 3,9 liter respektive 2,2 liter för en individ på 70 kg.

Metabolism

Tezepelumab är en human monoklonal antikropp (IgG2λ) som degraderas av proteolytiska enzymer som förekommer på många ställen i kroppen, och metaboliseras inte av leverenzymer.

Eliminering

Som en human monoklonal antikropp elimineras tezepelumab genom intracellulär katabolism och det finns ingen evidens för målmedierad clearance. Från en populationsfarmakokinetisk analys var estimerad clearance för tezepelumab 0,17 l/dag för en individ på 70 kg. Eliminationshalveringstiden var cirka 26 dagar.

Särskilda populationer

Ålder, kön, etnicitet

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder, kön och etnicitet ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av tezepelumab.

Kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var högre kroppsvikt förknippad med lägre exponering. Effekten av kroppsvikten på exponeringen hade dock ingen betydelsefull påverkan på effekt eller säkerhet och kräver ingen dosjustering.

Pediatriska patienter

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys fanns ingen kliniskt betydelsefull åldersrelaterad skillnad i farmakokinetiken för tezepelumab mellan vuxna och ungdomar i åldern 12 till 17 år. Tezepelumab har inte studerats hos barn under 12 års ålder (se avsnitt Dosering).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys fanns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i farmakokinetiken för tezepelumab mellan patienter som var 65 år eller äldre, och yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på tezepelumab. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var clearance av tezepelumab liknande för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60 till < 90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till < 60 ml/min) och för dem med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min). Tezepelumab har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Tezepelumab elimineras inte via njurarna.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på tezepelumab. IgG monoklonala antikroppar elimineras inte primärt via levern; förändring av leverfunktionen förväntas inte påverka clearance av tezepelumab. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade biomarkörer för leverfunktion (ALAT, ASAT och bilirubin) vid baslinjen ingen påverkan på clearance av tezepelumab.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet inklusive utvärderingar avseende säkerhetsfarmakologi och fertilitet och en ePPND (enhanced Pre- and Post-Natal Development)

reproduktionstoxikologisk studie på cynomolgusapor vid doser på upp till 300 mg/kg/vecka (vilket ger en mer än 100 gånger större exponering än den kliniska exponeringen vid maximal rekommenderad dos för människa [MRHD, maximum recommended human dose]) visade inte några särskilda risker.

Tezepelumab utsöndras i mjölk hos apor, dock i låga koncentrationer (< 1 %).

Tezepelumab är en monoklonal antikropp och därför har gentoxicitets- och karcinogenicitetsstudier inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 210 mg tezepelumab i 1,91 ml lösning (110 mg/ml).

Förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 210 mg tezepelumab i 1,91 ml (110 mg/ml).

Tezepelumab är en human monoklonal antikropp tillverkad i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra

L-prolin

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Tezepelumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Miljörisk

Tezepelumab is a human immunoglobulin (Ig) G2 λ monoclonal antibody (mAb) directed against thymic stromal lymphopoietin (TSLP). TSLP is an epithelial cell-derived cytokine that is produced in response to proinflammatory stimuli and drives allergic inflammatory responses, primarily through its activity on dendritic, ILC-2 and mast cells.

According to the European Medicines Agency guideline (Ref. 1) on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser

(EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

This justifies the phrase:

Use of amino acids/peptides/proteins has been considered to result in insignificant environmental impact.

In Swedish: Användning av aminosyror/peptider/proteiner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA/CPMP/SWP/4447/00 corr². 1 June 2006

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Tezspire kan förvaras i rumstemperatur (20°C-25°C) i högst 30 dagar. Efter att det tagits ut från kylskåpet måste Tezspire användas inom 30 dagar eller kasseras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter att det tagits ut från kylskåpet finns i avsnitt Hållbarhet ovan.

Förvara den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas. Får ej skakas. Får ej utsättas för värme.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Före administrering, ta ut kartongen från kylskåpet och låt Tezspire bli rumstempererat. Detta tar i allmänhet 60 minuter.

Inspektera Tezspire visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Tezspire är klart till opalescent, färglöst till ljusgult. Använd inte detta läkemedel om vätskan är grumlig, missfärgad eller om den innehåller stora eller främmande partiklar.

Ytterligare information och instruktioner för beredning och administrering av Tezspire med hjälp av den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan finns i bipacksedeln och "Bruksanvisning".

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektionsvätska)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (injektionsvätska)
)

Klar till opalescent, färglös till ljusgul lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 210 mg Klar till opalescent, färglös till ljusgul lösning.

1 styck förfylld injektionspenna, 9804:01, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 210 mg Klar till opalescent, färglös till ljusgul lösning.

1 styck förfylld spruta, 9804:01, (F)