▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tezspire 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Tezspire 210 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di tezepelumab in 1,91 mL di soluzione (110 mg/mL).

Penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 210 mg di tezepelumab in 1,91 mL di soluzione (110 mg/mL).

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary* - CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti
Questo medicinale contiene 48 mg di L-prolina e 0,19 mg di polisorbato 80 in ciascuna dose da 210 mg (1,91 mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Tezspire è indicato come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Tezspire è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di pazienti adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o l'intervento chirurgico non forniscono un controllo adeguato della malattia.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Tezspire è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Posologia

Tezspire è indicato per il trattamento a lungo termine. La decisione di continuare la terapia deve essere valutata almeno annualmente in base al livello di controllo della malattia del paziente.

*Asma*
*Adulti e adolescenti (età pari o superiore ai 12 anni)*
La dose raccomandata è di 210 mg di tezepelumab tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

*CRSwNP*
La dose raccomandata per i pazienti adulti è di 210 mg di tezepelumab tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Dose dimenticata
In caso di mancata somministrazione di una dose, è necessario somministrarla il prima possibile. Successivamente, il paziente può riprendere il dosaggio nel giorno di somministrazione programmato. Se il momento della dose successiva è già passato, somministrare come programmato. Non deve essere somministrata una dose doppia.

Popolazioni speciali

*Anziani (età ≥65 anni)*
Non è richiesto alcun adeguamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale ed epatica*
Non è richiesto alcun adeguamento della dose per i pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di Tezspire nei bambini di età inferiore ai 12 anni per il trattamento dell'asma non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Tezspire per il trattamento della CRSwNP nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Tezspire è somministrato per iniezione sottocutanea.

Un paziente può auto-somministrarsi l'iniezione o il caregiver del paziente può somministrare questo medicinale previa formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea. Prima dell'uso, deve essere fornita una corretta formazione ai pazienti e/o ai caregiver per la preparazione e la somministrazione di Tezspire secondo le "Istruzioni per l'uso".

Tezspire deve essere iniettato nella coscia o nell'addome, a eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico. Se un operatore sanitario o un caregiver somministra l'iniezione, può anche essere usata la parte superiore del braccio. Un paziente non deve eseguire l'auto-somministrazione nel braccio. ll medicinale non deve essere iniettato in zone dove la pelle è sensibile, eritematosa, contusa o indurita. Si raccomanda di alternare il sito di iniezione a ogni iniezione.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione tramite la siringa preriempita o penna preriempita sono fornite nelle “Istruzioni per l’uso”.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Riacutizzazioni acute dell'asma

Tezspire non deve essere utilizzato per il trattamento delle riacutizzazioni acute dell’asma.

Durante il trattamento si possono verificare sintomi correlati all’asma o riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico se la loro asma rimane non controllata o peggiora dopo l’inizio del trattamento.

Corticosteroidi

La brusca interruzione dei corticosteroidi dopo l’inizio della terapia non è raccomandata. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se appropriata, deve essere graduale ed eseguita sotto la supervisione di un medico.

Reazioni di ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (ad es. anafilassi, eruzione cutanea) in seguito alla somministrazione di tezepelumab (vedere paragrafo 4.8). Tali reazioni possono verificarsi entro alcune ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno un’insorgenza ritardata (cioè di giorni).

Una storia di anafilassi non correlata a tezepelumab potrebbe essere un fattore di rischio di anafilassi in seguito alla somministrazione di Tezspire. In accordo con la pratica clinica, i pazienti devono essere monitorati per un adeguato periodo di tempo dopo la somministrazione di Tezspire.

In caso di grave reazione di ipersensibilità (ad es. anafilassi), la somministrazione di tezepelumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento appropriato, come clinicamente indicato.

Infezioni gravi

Il blocco della linfopoietina timica stromale (*Thymic Stromal Lymphopoietin* - TSLP) può teoricamente aumentare il rischio di infezioni gravi. Negli studi controllati con placebo, non è stato osservato alcun aumento delle infezioni gravi con tezepelumab.

I pazienti con infezioni gravi preesistenti devono essere trattati prima di iniziare la terapia con tezepelumab. Se i pazienti sviluppano un'infezione grave durante il trattamento con tezepelumab, la terapia con tezepelumab deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione grave.

Eventi cardiaci gravi

In uno studio clinico a lungo termine è stato osservato uno squilibrio numerico negli eventi avversi cardiaci gravi nei pazienti trattati con tezepelumab rispetto al placebo. Non è stata stabilita alcuna

relazione causale tra tezepelumab e questi eventi, né è stata identificata una popolazione di pazienti a rischio di questi eventi.

I pazienti devono essere informati di segni o sintomi indicativi di un evento cardiaco (ad esempio, dolore toracico, dispnea, malessere, sensazione di stordimento o mancamento) e di rivolgersi immediatamente a un medico se si verificano tali sintomi. Se i pazienti sviluppano un evento cardiaco grave durante il trattamento con tezepelumab, la terapia con tezepelumab deve essere interrotta fino a quando l'evento acuto non si stabilizza.

Al momento non sono disponibili dati sul ritrattamento di pazienti che sviluppano un evento cardiaco grave o un'infezione grave.

Infezioni parassitarie (elminti)

La TSLP può essere coinvolta nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con infezioni note da elminti sono stati esclusi dalla partecipazione alle sperimentazioni cliniche. Non è noto se tezepelumab possa influenzare una risposta del paziente contro le infezioni da elminti.

I pazienti con infezioni da elminti preesistenti devono essere trattati prima di iniziare la terapia con tezepelumab. Se i pazienti si infettano durante il trattamento e non rispondono al trattamento anti-elmintico, la terapia con tezepelumab deve essere interrotta fino a risoluzione dell'infezione.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 210 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 48 mg di L-prolina in ciascuna dose da 210 mg (1,91 mL). La L-prolina può essere dannosa per i pazienti con iperprolinemia.

Questo medicinale contiene 0,19 mg di polisorbato 80 in ciascuna dose da 210 mg (1,91 mL). I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato in pazienti che ricevono tezepelumab.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli condotto su 70 pazienti di età compresa tra 12 e 21 anni con asma da moderata a severa, il trattamento con tezepelumab non sembra aver influito sulle risposte anticorpali umorali indotte dalla vaccinazione quadrivalente contro l'influenza stagionale.

Non è previsto un effetto clinicamente rilevante di tezepelumab sulla farmacocinetica di medicinali per l'asma somministrati in concomitanza. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i medicinali per l'asma comunemente co-somministrati (inclusi gli antagonisti del recettore dei leucotrieni, teofillina/aminofillina e corticosteroidi orali) non avevano effetto sulla clearance di tezepelumab.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tezepelumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli anticorpi umani IgG come tezepelumab sono trasportati attraverso la barriera placentare; pertanto Tezspire può essere trasmesso dalla madre al feto in fase di sviluppo.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Tezspire durante la gravidanza a meno che il beneficio previsto per la madre non sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se tezepelumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo il parto, riducendosi a basse concentrazioni poco dopo; di conseguenza, un rischio per i neonati allattati non può essere escluso durante questo breve periodo.

Per questo periodo specifico, la decisione se interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tezepelumab deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

In seguito, se clinicamente necessario, tezepelumab potrebbe essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Vedere paragrafo 5.3 per informazioni sull'escrezione di tezepelumab nel latte degli animali (scimmie *cynomolgus*).

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi alla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti avversi del trattamento con tezepelumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tezspire non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono artralgia (3,8%) e faringite (4,1%) durante il trattamento per l'asma, e faringite (5,4%) durante il trattamento per la CRSwNP.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 presenta le reazioni avverse da studi clinici in pazienti con asma severa e CRSwNP severa, che hanno ricevuto almeno una dose di Tezspire in studi della durata di 52 settimane, e dall'esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse**

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Faringite[a] | Comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità (compresa la reazione anafilattica) | Non nota |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea[b] | Comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | Comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazione in sede di iniezione[c] | Comune |

[a] La faringite è stata definita dai seguenti termini preferiti raggruppati: faringite, faringite batterica, faringite streptococcica e faringite virale.
[b] L'eruzione cutanea è stata definita dai seguenti termini preferiti raggruppati: eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea maculare.
[c] Vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate".

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Reazioni in sede di iniezione*
Nei dati di sicurezza aggregati da PATHWAY e NAVIGATOR, le reazioni in sede di iniezione (ad es. eritema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione) si sono verificati ad un tasso del 3,8% nei pazienti trattati con tezepelumab 210 mg sottocutaneo ogni 4 settimane (Q4W).

Popolazione pediatrica

Un totale di 82 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma severa non controllata sono stati arruolati nello studio di Fase 3 di 52 settimane NAVIGATOR (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello della popolazione generale dello studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

## 4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche, sono state somministrate nei pazienti asmatici dosi fino a 280 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane (Q2W) e dosi fino a 700 mg per via endovenosa ogni 4 settimane (Q4W) senza evidenza di tossicità correlata alla dose.

Non vi è un trattamento specifico per il sovradosaggio con tezepelumab. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapie di supporto con appropriato monitoraggio, a seconda delle necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX11

Meccanismo d'azione

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale (IgG2λ) diretto contro la linfopoietina timica stromale (TSLP), in grado di prevenirne l'interazione con il recettore eterodimerico della TSLP. Nell'asma e nella CRSwNP la produzione della TSLP è indotta da fattori scatenanti allergici e non allergici. Il blocco della TSLP da parte di tezepelumab induce la riduzione di un ampio spettro di biomarcatori e citochine correlate all'infiammazione delle vie aeree e delle mucose nell'asma e nella CRSwNP (ad es. eosinofili ematici, eosinofili nella sottomucosa delle vie aeree, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13); tuttavia, il meccanismo d'azione di tezepelumab nell'asma e nella CRSwNP non è stato ancora del tutto definito.

Effetti farmacodinamici

*Effetto sugli eosinofili ematici e su biomarcatori e citochine infiammatori*
Nelle sperimentazioni cliniche sull'asma la somministrazione di tezepelumab 210 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha ridotto la conta degli eosinofili ematici, il FeNO, la concentrazione di IL-5, la concentrazione di IL-13 e la concentrazione di IgE sieriche dal basale rispetto al placebo. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE che sono scese più lentamente. Questi effetti si sono mantenuti per l'intera durata del trattamento.

In una sperimentazione clinica sulla CRSwNP, la somministrazione di tezepelumab 210 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha determinato riduzioni dei biomarcatori infiammatori (eosinofili ematici, FeNO [nei partecipanti con asma concomitante] e IgE sieriche).

*Effetto sugli eosinofili nella sottomucosa delle vie aeree*
In una sperimentazione clinica, la somministrazione di tezepelumab 210 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha ridotto la conta degli eosinofili nella sottomucosa dell'89% rispetto a una riduzione del 25% con il placebo. La riduzione era coerente a prescindere dai biomarcatori infiammatori al basale.

Immunogenicità

Nei pazienti con asma (nello studio NAVIGATOR) sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies* - ADA) in qualsiasi momento in 26 pazienti su 527 (4,9%) trattati con tezepelumab al regime di dosaggio raccomandato durante il periodo di studio di 52 settimane. Di questi 26 pazienti, 10 pazienti (1,9% dei pazienti trattati con tezepelumab) hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento e 1 paziente (0,2% dei pazienti trattati con tezepelumab) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. I titoli di ADA erano generalmente bassi e spesso transitori. Non si è osservata nessuna evidenza di impatto degli ADA su farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia o sicurezza.

Nei pazienti con CRSwNP (nello studio WAYPOINT), si è sviluppata una risposta ADA emergente dal trattamento in 6 pazienti su 164 (4%) trattati con tezepelumab 210 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il periodo di trattamento di 52 settimane. L'attività anticorpale neutralizzante è stata rilevata in 1 dei pazienti ADA-positivi. Sebbene non vi sia stato alcun impatto apparente degli ADA sulla farmacocinetica, la farmacodinamica, l'efficacia o la sicurezza, il numero di pazienti con ADA emergenti dal trattamento è stato insufficiente ai fini di una valutazione formale nella CRSwNP.

Efficacia clinica

*Asma*

L'efficacia di tezepelumab è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo (PATHWAY e NAVIGATOR) di 52 settimane, condotti su un totale di 1 609 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma severa. In entrambi gli studi i pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal livello basale di eosinofili ematici o di altri biomarcatori infiammatori (ad es. FeNO o IgE).

PATHWAY è stato uno studio clinico sulle riacutizzazioni di 52 settimane, che ha arruolato 550 pazienti (età pari o superiore a 18 anni) con asma severa non controllata in cui i pazienti hanno ricevuto il trattamento con tezepelumab 70 mg sottocutaneo Q4W, tezepelumab 210 mg sottocutaneo Q4W, tezepelumab 280 mg sottocutaneo Q2W oppure placebo. I pazienti dovevano presentare un'anamnesi di 2 o più riacutizzazioni dell'asma che avessero richiesto un trattamento con corticosteroidi orali o sistemici o una riacutizzazione dell'asma che avesse causato ricovero ospedaliero negli ultimi 12 mesi.

NAVIGATOR è stato uno studio clinico sulle riacutizzazioni di 52 settimane che ha arruolato un totale di 1 061 pazienti (adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni) con asma severa non controllata per ricevere il trattamento con tezepelumab 210 mg sottocutaneo Q4W o placebo. I pazienti dovevano presentare un'anamnesi di 2 o più riacutizzazioni dell'asma che avessero richiesto un trattamento con corticosteroidi orali o sistemici o causato ricovero ospedaliero negli ultimi 12 mesi.

In entrambi gli studi PATHWAY e NAVIGATOR, i pazienti dovevano avere un punteggio al questionario di controllo dell'asma 6 (*Asthma Control Questionnaire 6* - ACQ-6) ≥ 1,5 allo screening, e una ridotta funzionalità polmonare al basale ($FEV_1$ pre-broncodilatatore < 80% di quanto previsto negli adulti e < 90% di quanto previsto negli adolescenti). I pazienti dovevano essere in trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria (*inhaled corticosteroids* - ICS) a dosaggio medio o alto e almeno un'ulteriore terapia di controllo dell'asma con o senza corticosteroidi per via orale (*oral corticosteroids* - OCS). Una dose elevata di ICS è stata definita come > 500 mcg di fluticasone propionato o equivalente al giorno. Una dose media di ICS è stata definita da > 250 a 500 mcg di fluticasone propionato o equivalente al giorno in PATHWAY e come 500 mcg di fluticasone propionato o equivalente al giorno in NAVIGATOR. I pazienti hanno proseguito la terapia di base per l'asma per tutta la durata degli studi.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi due studi sono forniti nella Tabella 2 di seguito.

**Tabella 2 Dati demografici e caratteristiche al basale delle sperimentazioni sull'asma**

| | **PATHWAY N=550** | **NAVIGATOR N=1 059** |
|---|---|---|
| Età media (anni) (DS) | 52 (12) | 50 (16) |
| Femmine (%) | 66 | 64 |
| Bianchi (%) | 92 | 62 |
| Neri o afro-americani (%) | 3 | 6 |
| Asiatici (%) | 3 | 28 |
| Ispanici o latino-americani | 1 | 15 |
| Durata media dell'asma, (anni) (DS) | 17 (12) | 22 (16) |
| Mai fumato (%) | 81 | 80 |
| Uso di ICS a dosaggio elevato (%) | 49 | 75 |

**Tabella 2 Dati demografici e caratteristiche al basale delle sperimentazioni sull'asma**

| | **PATHWAY N=550** | **NAVIGATOR N=1 059** |
|---|---|---|
| Uso di OCS (%) | 9 | 9 |
| Numero medio di riacutizzazioni nell'anno precedente (DS) | 2,4 (1,2) | 2,8 (1,4) |
| $FEV_1$% del predetto, media al basale | 60 (13) | 63 (18) |
| $FEV_1$ (L) (SD) pre-broncodilatatore, media | 1,9 (0,6) | 1,8 (0,7) |
| Reversibilità media del $FEV_1$ post-broncodilatatore (%) (DS) | 23 (20) | 15 (15) |
| Conta degli EOS ematici al basale, media (cellule/µL) (DS) | 371 (353) | 340 (403) |
| Conta degli EOS nel sangue ≥ 150 cellule/µL (%) | 76 | 74 |
| Stato allergico positivo (%)[a] | 46 | 64 |
| FeNO medio (ppb) (DS) | 35 (39) | 44 (41) |
| FeNO ≥ 25 ppb (%) | 44 | 59 |
| ACQ-6 media (DS) | 2,7 (0,8) | 2.8 (0,8) |
| Conta degli EOS ematici ≥ 150 cellule/µL e FeNO ≥ 25 ppb (%) | 38 | 47 |

[a] Stato allergico positivo definito come positività al pannello FEIA per IgE sieriche specifiche per qualsiasi aeroallergene perenne.
ACQ-6, Questionario di controllo dell'asma 6; EOS, Eosinofili; FEIA, dosaggio immunoenzimatico a fluorescenza; FeNO, valore frazionale di ossido nitrico esalato; $FEV_1$, volume espiratorio forzato in un secondo (*Forced expiratory volume in one second*); ICS, corticosteroidi per via inalatoria; IgE, immunoglobulina E; OCS, corticosteroidi per via orale; ppb, parti per miliardo; DS, deviazione standard.

I risultati riassunti di seguito sono per il regime di dosaggio raccomandato di tezepelumab 210 mg per via sottocutanea Q4W.

*Riacutizzazioni*

L'*endpoint* primario per PATHWAY e NAVIGATOR era il tasso di riacutizzazioni severe dell'asma, misurato nell'arco di 52 settimane. Le riacutizzazioni severe dell'asma erano definite come un peggioramento dell'asma che richiedesse l'uso o l'aumento dei corticosteroidi orali o sistemici per almeno 3 giorni o una singola iniezione depot di corticosteroidi, e/o visite al reparto di pronto soccorso che richiedessero l'uso di corticosteroidi orali o sistemici e/o ricovero.

Sia in PATHWAY che in NAVIGATOR i pazienti che ricevevano tezepelumab hanno avuto riduzioni significative nel tasso annualizzato di riacutizzazioni severe dell'asma rispetto al placebo (Tabella 3 e Tabella 4). Vi è stato anche un numero inferiore di riacutizzazioni che hanno richiesto visite di pronto soccorso e/o ricovero nei pazienti trattati con tezepelumab rispetto al placebo. In PATHWAY e NAVIGATOR, le riacutizzazioni severe dell'asma che hanno richiesto visite al pronto soccorso e/o ricovero si sono ridotte rispettivamente dell'85% e del 79% con tezepelumab 210 mg sottocutaneo Q4W.

**Tabella 3 Tasso di riacutizzazioni severe alla settimana 52 nello studio NAVIGATOR[a]**

| | **Tezepelumab (N=528)** | **Placebo (N=531)** |
|---|---|---|
| **Tasso annualizzato di riacutizzazioni severe dell'asma** | | |
| Tasso | 0,93 | 2,10 |
| Rapporto tra i tassi (IC 95%) | 0,44 (0,37; 0,53) | |
| Valore p | <0,001 | |

[a] Il tempo a rischio è definito come la durata totale del periodo in cui può verificarsi una nuova riacutizzazione (ad es. tempo totale di follow-up meno il tempo durante la riacutizzazione e i 7 giorni successivi).
IC, Intervallo di confidenza

**Tabella 4 Tasso di riacutizzazioni severe alla settimana 52 nello studio PATHWAY[a]**

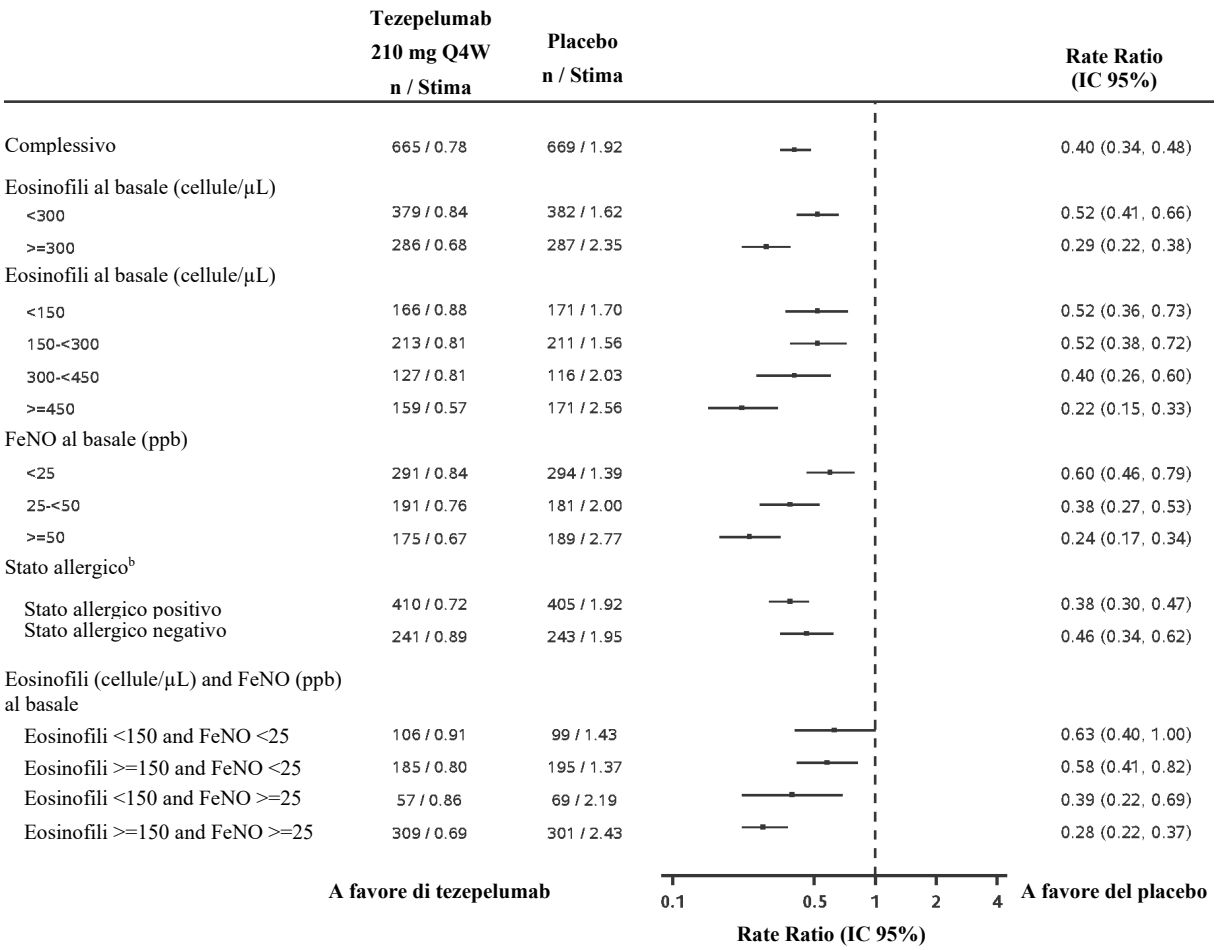
| | **Tezepelumab (N=137)** | **Placebo (N=138)** |
|---|---|---|
| **Tasso annualizzato di riacutizzazioni severe dell'asma** | | |
| Tasso | 0,20 | 0,72 |
| Rapporto tra i tassi (IC 95%) | 0,29 (0,16; 0,51) | |
| Valore p | <0,001 | |

[a] Il tempo al rischio è definito come il tempo totale di follow-up.
IC, Intervallo di confidenza

*Analisi di sottogruppo*
In NAVIGATOR, tezepelumab ha dimostrato una riduzione nel tasso di riacutizzazioni severe dell'asma indipendentemente dai livelli basali di eosinofili ematici, FeNO, nonché dello stato allergico (determinato dalla presenza di IgE specifiche per aeroallergeni perenni). Risultati simili sono stati osservati in PATHWAY. Vedere Figura 1.

In NAVIGATOR, le riduzioni del tasso di riacutizzazioni severe dell'asma erano maggiori all'aumentare della conta degli eosinofili nel sangue al basale e dei valori di FeNO (rapporto dei tassi [rate ratio] = 0,79 [IC 95%: 0,48; 1,28] per i pazienti con conta degli eosinofili ematici al basale < 150 cellule/µL e FeNO al basale < 25 ppb; rate ratio = 0,30 [IC al 95%: 0,23; 0,40] per i pazienti con conta eosinofila ematica al basale ≥ 150 cellule/µL e FeNO al basale ≥ 25 ppb).

**Figura 1 Rapporto dei tassi di riacutizzazioni annualizzate severe dell'asma nell'arco delle 52 settimane rispetto ai diversi biomarcatori al basale per il set completo di pazienti (NAVIGATOR e PATHWAY aggregati)[a]**




[a] Il tempo a rischio è definito come la durata totale del tempo in cui può verificarsi una nuova riacutizzazione (cioè il tempo totale di follow-up meno il tempo durante la riacutizzazione e 7 giorni dopo).
[b] Stato allergico definito come positività per IgE sieriche specifiche per qualsiasi aeroallergene perenne nel pannello FEIA.

*Funzionalità polmonare*

La variazione rispetto al basale nel $FEV_1$ è stata valutata come un endpoint secondario in NAVIGATOR. Rispetto al placebo, tezepelumab ha portato a miglioramenti clinicamente significativi nella variazione media del $FEV_1$ rispetto al basale (Tabella 5).

*Esiti riferiti dal paziente*

Le variazioni rispetto al basale nei punteggi dell'ACQ-6, del Questionario standardizzato per misurare la qualità della vita con l'asma per soggetti di età ≥ 12 (*Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for ages 12 and older* - AQLQ(S)+12) e nei punteggi medi settimanali del Diario dei sintomi dell'asma (*Asthma Symptom Diary* - ASD) sono state valutate come endpoint secondari in NAVIGATOR. La severità di respiro sibilante, respiro affannoso, tosse, e oppressione al petto è stata valutata due volte al giorno (mattino e sera). I risvegli e l'attività notturni sono stati valutati su base giornaliera. Il punteggio totale ASD è stato calcolato come la media di 10 voci (Tabella 5).

Miglioramenti in ACQ-6 e AQLQ(S)+12 si sono osservati già, rispettivamente, a 2 settimane e 4 settimane dopo la somministrazione di tezepelumab, e mantenuti fino alla settimana 52 in entrambe le sperimentazioni.

**Tabella 5 Risultati dei principali *endpoint* secondari alla settimana 52 nello studio NAVIGATOR[a]**

| | **Tezepelumab** | **Placebo** |
|---|---|---|
| **$FEV_1$ pre-broncodilatatore** | | |
| N | 527 | 531 |
| Variazione media LS dal basale (L) | 0,23 | 0,10 |
| Differenza media LS rispetto al placebo (L) [IC 95%] | 0,13 (0,08; 0,18) | |
| Valore p | < 0,001 | |
| **Punteggio totale AQLQ(S)+12** | | |
| N | 525 | 526 |
| Variazione media LS dal basale | 1,48 | 1,14 |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%) | 0,33 (0,20; 0,47) | |
| Valore p | <0,001 | |
| **Punteggio ACQ-6** | | |
| N | 527 | 531 |
| Variazione media LS dal basale | -1,53 | -1,20 |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%) | -0,33 (-0,46; -0,20) | |
| Valore p | < 0,001 | |
| **ASD** | | |
| N | 525 | 531 |
| Variazione media LS dal basale | -0,70 | -0,59 |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%) | -0,11 (-0,19; -0,04) | |
| Valore p | 0,004 | |

[a] Le stime sono derivate da un modello misto per misure ripetute (*Mixed Model for Repeated Measures* - MMRM) utilizzando tutti i dati disponibili da pazienti con almeno 1 variazione dal valore basale, inclusi i dati successivi all'interruzione del trattamento.
ACQ-6, Questionario di controllo dell'asma 6; AQLQ(S)+12, Questionario standardizzato per misurare la qualità della vita con l'asma per soggetti di età ≥ 12 anni; ASD Diario dei sintomi dell'asma; IC, intervallo di confidenza; $FEV_1$, Volume espiratorio forzato in un secondo; LS, minimi quadrati (*Least Square*); N, Numero di pazienti che contribuiscono all'analisi (FA) con almeno 1 variazione dal valore basale

*Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)*
Dei 665 pazienti con asma esposti a tezepelumab 210 mg sottocutaneo Q4W in PATHWAY e NAVIGATOR, un totale di 119 pazienti era di età pari o superiore a 65 anni, di cui 32 pazienti di età pari o superiore a 75 anni. La sicurezza in questi gruppi di età è stata simile a quella della popolazione complessiva dello studio. L'efficacia in questi gruppi di età è stata simile a quella della popolazione

complessiva dello studio NAVIGATOR. PATHWAY non ha incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni per determinare l'efficacia in questo gruppo di età.

*Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)*

L'efficacia di tezepelumab è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, controllato con placebo (WAYPOINT) della durata di 52 settimane, condotto su 408 pazienti di età pari o superiore a 18 anni in trattamento con lo standard di cura per la CRSwNP. Questo studio ha incluso pazienti con CRSwNP sintomatica nonostante il trattamento con corticosteroidi sistemici negli ultimi 12 mesi e/o qualsiasi anamnesi di intervento chirurgico rinosinusale o controindicazioni/intolleranza a uno dei due.

I pazienti hanno ricevuto tezepelumab 210 mg o placebo per via sottocutanea Q4W per 52 settimane in aggiunta al trattamento con corticosteroidi intranasali (ad es. spray nasale a base di mometasone furoato) per la CRSwNP.

I dati demografici e le caratteristiche al basale dello studio WAYPOINT sono riportati nella Tabella 6 di seguito.

**Tabella 6 Dati demografici e caratteristiche al basale dello studio WAYPOINT**

| | **WAYPOINT N=408[a]** |
|---|---|
| Età media (anni) (DS) | 50 (14) |
| Maschi (%) | 65 |
| Durata media della CRSwNP, (anni) (DS) | 13 (10) |
| Pazienti con ≥1 intervento chirurgico precedente (%) | 71 |
| Pazienti con uso di corticosteroidi sistemici per la CRSwNP nell'anno precedente (%) | 58 |
| NPS totale medio[b] (DS), intervallo 0-8 | 6,1 (1,2) |
| NCS medio ogni due settimane[b, c] (DS), intervallo 0-3 | 2,6 (0,5) |
| Punteggio totale medio LMK alla TC sinusale[b] (DS), intervallo 0-24 | 19 (4) |
| Perdita media ogni due settimane dell'olfatto[b, d] (DS), intervallo 0-3 | 2,9 (0,4) |
| Punteggio totale medio SNOT-22[b] (DS), intervallo 0-110 | 69 (18) |
| Eosinofili ematici, media (cellule/µL) (DS) | 360 (235) |
| IgE totali, media UI/mL (DS) | 176 (285) |
| Asma/FANS-ERD/AERD[e] (%) | 61 |
| FANS-ERD/AERD (%) | 17 |
| Rinite allergica (%) | 14 |

[a] Numero di pazienti (N)=407 per NPS totale medio; N=406 per NCS medio ogni due settimane e perdita media ogni due settimane dell'olfatto; N=404 per punteggio totale medio LMK alla TC sinusale e media degli eosinofili ematici; N=389 per media delle IgE totali.
[b] I punteggi più alti indicano una maggiore severità della malattia o una maggiore severità dei sintomi.
[c] Valutato come parte del Diario dei sintomi della poliposi nasale (NPSD).

[d] Valutata tramite punteggio di difficoltà con il senso dell'olfatto nel NPSD.
[e] Tutti i pazienti con AERD o FANS-ERD, tranne 3, inclusi in questo sottogruppo, presentavano anche una diagnosi di asma.
AERD, malattia respiratoria esacerbata da aspirina; CRSwNP, rinosinusite cronica con poliposi nasale; TC, tomografia computerizzata; IgE, immunoglobulina E; UI, unità internazionali; LMK, Lund-Mackay; NCS, punteggio della congestione nasale; NPS, punteggio dei polipi nasali; FANS-ERD, malattia respiratoria esacerbata dai farmaci antinfiammatori non steroidei; DS, deviazione standard; SNOT-22, test sull'esito rinosinusale a 22 voci

Gli endpoint co-primari di efficacia erano la variazione rispetto al basale nel punteggio totale dei polipi nasali (NPS) valutato mediante endoscopia nasale alla settimana 52 secondo la classificazione di valutatori indipendenti in cieco e la variazione rispetto al basale nel punteggio medio ogni due settimane della congestione nasale (NCS) valutata come parte del Diario dei sintomi della poliposi nasale (NPSD) alla settimana 52. L'NPS totale è stato classificato su una scala categorica (0-8). La congestione nasale è stata valutata quotidianamente dai pazienti su una scala categorica di severità da 0 a 3. Per lo studio WAYPOINT sono presentati i valori p non corretti.

I pazienti che hanno ricevuto tezepelumab hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'NPS totale e nell'NCS medio ogni due settimane alla settimana 52 rispetto al placebo (vedere Tabella 7).

I risultati per gli endpoint co-primari e secondari principali nello studio WAYPOINT sono presentati nella Tabella 7.

**Tabella 7 Risultati degli endpoint co-primari e secondari principali nello studio WAYPOINT**

| | **Tezepelumab (N=203)** | **Placebo (N=205)** | **valore p[a]** |
|---|---|---|---|
| **Endpoint co-primari** | | | |
| **NPS alla settimana 52** | | | |
| Media basale | 6,1 | 6,1 | |
| Variazione media LS | -2,46 | -0,38 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -2,08 (-2,40; -1,76) | | <0,0001 |
| **NCS alla settimana 52** | | | |
| Media basale | 2,59 | 2,55 | |
| Variazione media LS | -1,74 | -0,70 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -1,04 (-1,21; -0,87) | | <0,0001 |
| **Principali endpoint secondari** | | | |
| **Perdita dell'olfatto[b] alla settimana 52** | | | |
| Media basale | 2,9 | 2,8 | |
| Variazione della media LS | -1,26 | -0,26 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -1,01 (-1,18; -0,83) | | <0,0001 |
| **SNOT-22 alla settimana 52** | | | |
| Media basale | 68,2 | 69,2 | |
| Variazione media LS | -45,02 | -17,58 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -27,44 (-32,51; -22,37) | | <0,0001 |
| **Punteggio di Lund Mackay (LMK) alla settimana 52** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Media basale | 18,9 | 18,5 | |
| Variazione della media LS | -6,27 | -0,57 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -5,70 (-6,37; -5,03) | | <0,0001 |
| **Tempo alla prima decisione di intervento chirurgico rinosinusale e/o SCS per la CRSwNP fino alla settimana 52** | | | |
| Percentuale di pazienti (%)[c] | 5,7 | 31,4 | |
| % di riduzione rispetto al placebo [Rapporto di rischio (IC 95%)] | 92% [0,08 (0,03; 0,16)] | | <0,0001 |
| **Tempo alla prima decisione di intervento chirurgico rinosinusale fino alla settimana 52** | | | |
| Percentuale di pazienti (%)[c] | 0,5 | 22,0 | |
| % di riduzione rispetto al placebo [Rapporto di rischio (IC 95%)] | 98% [0,02 (0,00; 0,09)] | | <0,0001 |
| **Tempo al primo uso di SCS per la CRSwNP fino alla settimana 52** | | | |
| Percentuale di pazienti (%)[c] | 5,2 | 19,3 | |
| % di riduzione rispetto al placebo [Rapporto di rischio (IC 95%)] | 89% [0,11 (0,04; 0,25)] | | <0,0001 |
| **Punteggio totale dei sintomi (TSS) alla settimana 52** | | | |
| Media basale | 16,3 | 16,4 | |
| Variazione media LS | -10,39 | -3,43 | |
| Differenza media LS rispetto al placebo (IC 95%) | -6,96 (-8,09; -5,83) | | <0,0001 |

[a] Vengono presentati i valori p non corretti. Statisticamente significativi dopo correzione per molteplicità.
[b] Variazione rispetto al basale nella perdita dell'olfatto valutata come media ogni due settimane del punteggio della voce relativa alla difficoltà con il senso dell'olfatto nell'NPSD.
[c] Stime di Kaplan-Meier per la percentuale di pazienti con eventi.
CRSwNP, rinosinusite cronica con poliposi nasale; IC, intervallo di confidenza; Variazione della media LS, variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale; una riduzione del punteggio indica miglioramento; NCS, punteggio della congestione nasale; NPS, punteggio dei polipi nasali; SCS, corticosteroidi sistemici; DS, deviazione standard; SNOT-22, test dell'esito rinosinusale a 22 voci.

**Figura 2 Variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale dei polipi nasali (NPS) e nel punteggio medio ogni due settimane della congestione nasale (NCS) fino alla settimana 52**

**Figura 2a. NPS totale**

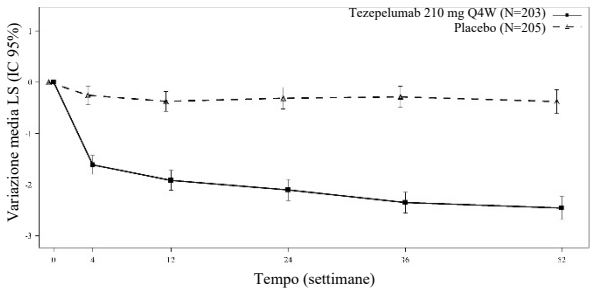
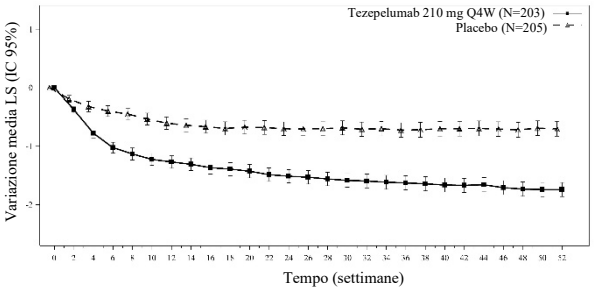



**Figura 2b. NCS medio ogni due settimane**




Il miglioramento della perdita dell'olfatto nei pazienti trattati con tezepelumab rispetto a quelli trattati con placebo è stato osservato già alla prima valutazione a 2 settimane.

Popolazione pediatrica

*Asma*

Un totale di 82 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma severa non controllata è stato arruolato in NAVIGATOR e ha ricevuto il trattamento con tezepelumab (n= 41) o placebo (n= 41). Dei 41 adolescenti che hanno ricevuto il trattamento con tezepelumab, 15 stavano assumendo ICS ad alte dosi al basale. Il tasso annualizzato di riacutizzazioni dell'asma osservato negli adolescenti trattati con tezepelumab è stato 0,68 rispetto a 0,97 per il placebo (rapporto dei tassi 0,70; IC 95% 0,34; 1,46). La variazione LS media dal basale di $FEV_1$ osservata negli adolescenti trattati con tezepelumab è stata 0,44 L rispetto a 0,27 L per il placebo (differenza LS media 0,17 L; IC 95% -0,01; 0,35). Le risposte farmacodinamiche negli adolescenti sono state generalmente simili a quelle della popolazione complessiva dello studio.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi per Tezspire in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

*CRSwNP*

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tezspire in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la CRSwNP (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tezepelumab è simile nei pazienti con asma e CRSwNP.

La farmacocinetica di tezepelumab era proporzionale alla dose dopo somministrazione sottocutanea nell'arco di un intervallo posologico da 2,1 mg a 420 mg.

Assorbimento

A seguito di una singola somministrazione sottocutanea, la concentrazione sierica massima è stata raggiunta in un periodo da 3 a 10 giorni circa. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la biodisponibilità assoluta stimata era circa il 77%. Non vi era alcuna differenza clinicamente rilevante della biodisponibilità in caso di somministrazione in diversi siti di iniezione (addome, coscia o parte superiore del braccio).

Distribuzione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i volumi centrale e periferico di distribuzione di tezepelumab erano rispettivamente 3,9 L e 2,2 L per un individuo di 70 kg.

Metabolismo

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2λ) che viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti nel corpo e non è metabolizzato da enzimi epatici.

Eliminazione

Come anticorpo monoclonale umano, tezepelumab viene eliminato dal catabolismo intracellulare e non vi è alcuna evidenza di clearance target-mediata. Dall'analisi farmacocinetica di popolazione, la

clearance stimata per tezepelumab è stata 0,17 L/d per un individuo di 70 kg. L'emivita di eliminazione è stata di circa 26 giorni.

Popolazioni speciali

*Età, sesso, etnia*
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, età, sesso ed etnia non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di tezepelumab.

*Peso corporeo*
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, un peso corporeo più elevato era associato a una minore esposizione. Tuttavia, l'effetto del peso corporeo sull'esposizione non ha avuto alcun impatto significativo su efficacia o sicurezza e non richiede un adeguamento della dose.

*Pazienti pediatrici*
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi erano differenze clinicamente rilevanti legate all'età nella farmacocinetica di tezepelumab tra adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da asma. Tezepelumab non è stato studiato nei bambini al di sotto dei 12 anni per il trattamento dell'asma o in bambini di età inferiore a 18 anni per il trattamento della CRSwNP (vedere paragrafo 4.2).

*Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)*
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi erano differenze clinicamente rilevanti legate all'età nella farmacocinetica di tezepelumab tra pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e pazienti più giovani.

*Compromissione renale*
Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione renale su tezepelumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di tezepelumab è stata simile in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 60 a < 90 mL/min), compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a < 60 mL/min) e quelli con funzione renale normale (clearance della creatinina ≥ 90 mL/min). Tezepelumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min); tuttavia tezepelumab non viene eliminato per via renale.

*Compromissione epatica*
Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione epatica su tezepelumab. Gli anticorpi monoclonali IgG non sono principalmente eliminati attraverso la via epatica; le variazioni nella funzione epatica non dovrebbero influenzare la clearance di tezepelumab. In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione, i biomarcatori della funzionalità epatica al basale (ALT, AST e bilirubina) non hanno avuto alcun effetto sulla clearance di tezepelumab.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute che includevano valutazioni su sicurezza, farmacologia e fertilità e uno studio sullo sviluppo avanzato pre/post natale (*enhanced Pre- and Post-Natal Development,* ePPND) di tossicità riproduttiva condotto su scimmie cynomolgus a dosi fino a 300 mg/kg/settimana (che riproducevano esposizioni di circa 100 volte l'esposizione clinica alla massima dose raccomandata nell'uomo [*Maximum Recommended Human Dose* - MRHD]), non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

Tezepelumab è escreto nel latte nelle scimmie, sebbene a basse concentrazioni (< 1%).

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale; come tale non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico (E 260)
L-prolina
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Tezspire può essere conservato a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 30 giorni. Dopo la rimozione dal frigorifero, Tezspire deve essere utilizzato entro 30 giorni oppure smaltito.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Per la conservazione dopo la rimozione dal frigorifero, vedere paragrafo 6.3.
Tenere la siringa preriempita o la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare. Non agitare. Non esporre a calore.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Soluzione di 1,91 mL contenuta in siringa preriempita monouso di vetro trasparente di Tipo I siliconato con un ago da ½ pollice (12,7 mm), calibro 27, in acciaio inossidabile a parete sottile speciale, con cappuccio copriago rigido e tappo dello stantuffo in bromobutile. La siringa preriempita è assemblata con una protezione dell'ago e un'estesa flangia appoggia-dita.

Confezioni:
Confezione contenente 1 siringa preriempita.
Confezione multipla contenente 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1).

Penna preriempita

Soluzione di 1,91 mL contenuta in siringa preriempita di vetro trasparente di Tipo I siliconato con un ago da ½ pollice (12,7 mm), calibro 27, in acciaio inossidabile a parete sottile speciale, con cappuccio copriago e tappo dello stantuffo. La penna preriempita è costituita dalla siringa preriempita e dal dispositivo meccanico di iniezione manuale (a molla).

Confezioni:
Confezione contenente 1 penna preriempita.
Confezione multipla contenente 3 penne preriempite (3 confezioni da 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Prima della somministrazione, rimuovere la scatola dal frigorifero e lasciare che Tezspire raggiunga la temperatura ambiente. Ciò richiede generalmente 60 minuti.

Prima della somministrazione, controllare visivamente Tezspire per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore. Tezspire ha un aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro. Non usare Tezspire se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure contiene particolato di grandi dimensioni o particelle estranee.

Informazioni aggiuntive e istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Tezspire mediante siringa preriempita o penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo e nelle 'Istruzioni per l'uso'.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative vigenti a livello locale.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|---|
| EU/1/22/1677/001 | 1 siringa preriempita |
| EU/1/22/1677/002 | Confezione multipla 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1) |
| EU/1/22/1677/003 | 1 penna preriempita |
| EU/1/22/1677/004 | Confezione multipla contenente 3 penne preriempite (3 confezioni da 1) |

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2022

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 Ottobre 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.