

TEZSPIRE[®]
tezepelumabe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

210 mg/1,91 mL (110 mg/mL)

TEZSPIRE®
Tezepelumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEZSPIRE®
tezepelumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 210 mg de tezepelumabe em embalagem com 1 caneta aplicadora contendo 1,91 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (ASMA)

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS (RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPOS NASAIS - RSCcPN)

COMPOSIÇÃO

TEZSPIRE 210 mg/1,91 mL (110 mg/mL)

Cada caneta aplicadora para uso único contém 210 mg de tezepelumabe em 1,91 mL (110 mg/mL).

Excipientes: L-prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injeção.

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G2λ (IgG2λ) dirigido contra a linfopoietina estromal tímica (TSLP), produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante. O tezepelumabe tem um peso molecular de aproximadamente 147 kDa.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

TEZSPIRE é indicado como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

TEZSPIRE é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipos nasais (RSCcPN) em adultos que não obtiveram controle adequado da doença com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

A eficácia de **TEZSPIRE** foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, duplo-cego, de grupos paralelos, controlados por placebo (Estudo 1 [PATHWAY], Estudo 2 [NAVIGATOR] e Estudo 3 [SOURCE]) de 48 a 52 semanas de duração em pacientes com 12 anos de idade ou mais. Em todos os três estudos, os pacientes foram incluídos independentemente da contagem basal mínima de eosinófilos no sangue ou outros biomarcadores inflamatórios (por exemplo, FeNO ou IgE).

O Estudo 1 foi um estudo de 52 semanas que avaliou a taxa de exacerbação em 550 pacientes (com 18 anos ou mais) com asma grave não controlada para receber tratamento com 70 mg de tezepelumabe subcutâneo (SC) a cada 4 semanas, 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas, 280 mg de tezepelumabe SC a cada 2 semanas ou placebo. Os pacientes deveriam ter um histórico de 2 ou mais exacerbações de asma necessitando de tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico ou 1 exacerbação de asma resultando em hospitalização nos últimos 12 meses.

O Estudo 2 foi um estudo de 52 semanas que avaliou a taxa de exacerbação em 1061 pacientes (adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais), com asma grave não controlada para receber tratamento com 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas ou placebo. Os pacientes deveriam apresentar história de 2 ou mais exacerbações de asma necessitando de tratamento com corticosteroide oral ou sistêmico ou 1 exacerbação de asma resultando em hospitalização nos últimos 12 meses.

Em ambos, Estudo 1 e Estudo 2, os pacientes deveriam ter uma pontuação no Questionário de Controle de Asma (*Asthma Control Questionnaire* 6 [ACQ-6]) de 1,5 ou mais na triagem, e redução da função pulmonar basal (VEF₁ [volume expiratório forçado no primeiro segundo] pré-broncodilatador abaixo de 80% do previsto em adultos e abaixo de 90% do previsto em adolescentes). Pacientes deveriam estar em tratamento regular com corticosteroides inalatórios (CI) de dose média ou alta e pelo menos um controlador de asma adicional com ou sem corticosteroide oral (CO). Os pacientes continuaram com a terapia de base para asma durante os estudos.

O Estudo 3 foi um estudo de 48 semanas de duração que avaliou a redução de CO em 150 pacientes asmáticos (com 18 anos ou mais) com necessidade de tratamento com CO diário (7,5 mg a 30 mg por dia) em adição ao uso regular de alta dose de CI e beta-agonista de longa ação com ou sem controlador adicional. Os pacientes deveriam ter um histórico de pelo menos 1 exacerbação nos últimos 12 meses. Após a fase de otimização de até 8 semanas com CO, os pacientes receberam 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas ou placebo por um total de 48 semanas. Os pacientes continuaram a receber os medicamentos de base para asma durante o estudo; no entanto, sua dose de CO foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução de CO (Semana 4 a 40), mantendo o tratamento de controle de asma. Isso foi seguido pela fase de manutenção de 8 semanas durante a qual os pacientes deveriam permanecer com a dose de CO atingida na Semana 40. A mediana da dose de CO no final da fase de otimização (basal) foi 10 mg para os dois grupos de tratamento.

Tabela 1. Características Demográficas e Basais dos Estudos de Asma

	Estudo 1 N=550	Estudo 2 N=1059	Estudo 3 N=150
Média de idade (anos) (DP)	52 (12)	50 (16)	53 (12)
Feminino (%)	66	64	63
Branco (%)	92	62	84
Negro ou afrodescendente (%)	3	6	1
Asiático (%)	3	28	15
Hispanico ou Latino (%)	1	15	16
Nunca fumou (%)	81	80	74
Uso de alta dose de CI (%)	49	75	99
Uso de CO (%)	9	9	100
Média do número de exacerbações no ano anterior (DP)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)	2,0 (1,5)
Média da duração de asma (anos) (DP)	17 (12)	22 (16)	23 (15)
Média do VEF ₁ basal % do previsto (DP)	60 (13)	63 (18)	54 (18)
Média de reversibilidade de VEF ₁ pós-broncodilatador (%) (DP)	23 (20)	15 (15)	15 (15)
Média da contagem de EOS no sangue no basal (células/ μ L) (DP)	371 (353)	340 (403)	242 (180)
Condição alérgica positiva (%)*	46	64	39
Média de FeNO (ppb) (DP)	35 (39)	44 (41)	41 (39)
Média de ACQ-6 (DP)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)	2,5 (1,1)

* Condição alérgica positiva conforme definido pelo resultado positivo de IgE sérica específica a qualquer aeroalérgeno perene no painel IEF.

ACQ-6, Questionário de Controle de Asma; DP, Desvio padrão; EOS, Eosinófilos; IEF, Imunoensaio de enzima fluorescente; FeNO, fração de óxido nítrico exalado; VEF₁, Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI, Corticosteroide inalatório; IgE, Imunoglobulina E; CO, Corticosteroide oral; ppb, Partes por bilhão.

Os resultados resumidos abaixo são para o esquema posológico recomendado de 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas.

Exacerbações

O desfecho primário para o Estudo 1 e Estudo 2 foi a taxa de exacerbações de asma clinicamente significantes medidas ao longo de 52 semanas. As exacerbações de asma clinicamente significantes foram

definidas como piora de asma necessitando do uso ou aumento de corticosteroides orais ou sistêmicos por pelo menos 3 dias ou uma única injeção de depósito de corticosteroides e/ou consulta em pronto-socorro necessitando do uso de corticosteroides orais ou sistêmicos e/ou hospitalização.

Em ambos, Estudo 1 e Estudo 2, pacientes recebendo **TEZSPIRE** tiveram reduções significantes na taxa anualizada de exacerbações de asma em comparação com placebo (Tabela 2). Além disso, houve menos exacerbações necessitando de consulta em pronto-socorro e/ou hospitalização em pacientes tratados com **TEZSPIRE** em comparação com placebo. Adicionalmente, uma proporção maior de pacientes recebendo **TEZSPIRE** não apresentou exacerbação de asma durante o tratamento de 52 semanas em comparação com placebo.

Tabela 2. Taxa de Exacerbações Clinicamente Significantes ao Longo de 52 Semanas, Estudo 1 e Estudo 2

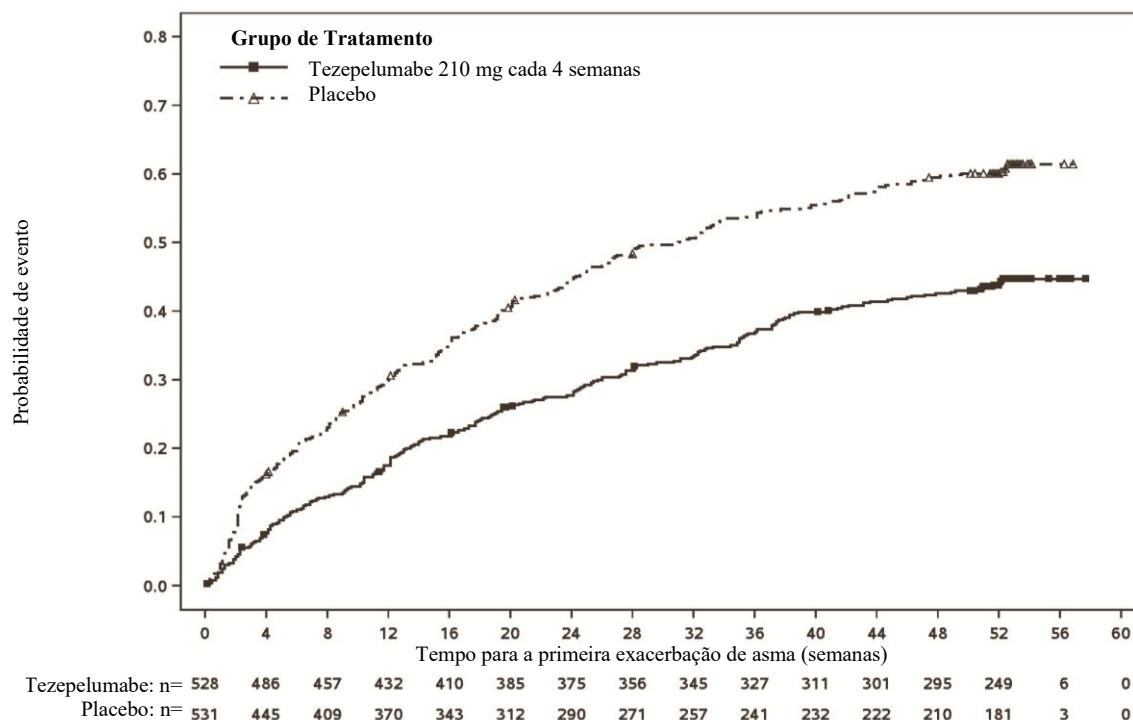
	Estudo 1		Estudo 2	
	TEZSPIRE N=137	Placebo N=138	TEZSPIRE N=528	Placebo N=531
Taxa Anual de Exacerbação de Asma				
Taxa	0,20	0,72	0,93	2,10
Razão de taxa (IC95%)	0,29 (0,16; 0,51)		0,44 (0,37; 0,53)	
Valor de p	<0,001		<0,001	
Exacerbações necessitando de hospitalização/consulta em pronto-socorro				
Taxa	0,03	0,18	0,06	0,28
Razão de taxa (IC95%)	0,15 (0,04; 0,58)		0,21 (0,12; 0,37)	
Valor de p	0,005*		<0,001*	
Exacerbações necessitando de hospitalização				
Taxa	0,02	0,14	0,03	0,19
Razão de taxa (IC95%)	0,14 (0,03; 0,71)		0,15 (0,07; 0,33)	
Valor de p	0,017*		<0,001*	

* Valor de p nominal

IC – intervalo de confiança

O tempo para primeira exacerbação foi mais longo para os pacientes recebendo **TEZSPIRE** em comparação com placebo no Estudo 2 (Figura 1). Resultados similares foram observados no Estudo 1.

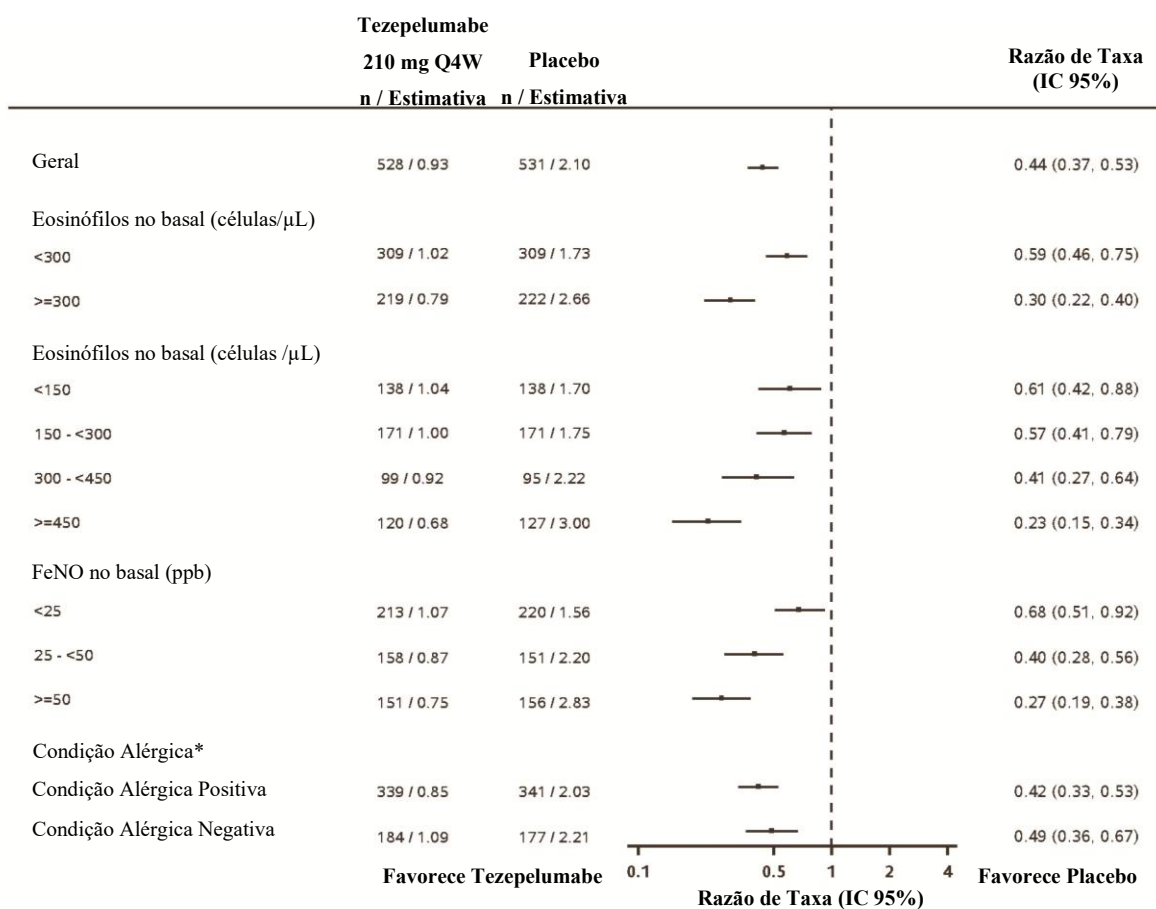
Figura 1. Curva de Incidência Cumulativa de Kaplan-Meier de Tempo para Primeira Exacerbação até a Semana 52, Estudo 2



Análise de Subgrupo

No Estudo 2, **TEZSPIRE** demonstrou uma redução na taxa de exacerbações de asma independente dos níveis basais de eosinófilos no sangue, FeNO, bem como condição alérgica (determinada por um IgE específica de aeroalérgeno perene) (Figura 2). Resultados similares foram observados no Estudo 1.

Figura 2. Razão da Taxa Anualizada de Exacerbação de Asma ao Longo de 52 Semanas entre Diferentes Biomarcadores Basais, Estudo 2



*Condição alérgica conforme definida por resultado de IgE sérica específica para qualquer aeroalérgeno perene no painel IEF.
Q4W = a cada 4 semanas

Função Pulmonar

Alteração do VEF₁ basal foi avaliada como um desfecho secundário no Estudo 1 e Estudo 2. Em comparação com placebo, **TEZSPIRE** proporcionou melhora clinicamente significativa na média da alteração do VEF₁ basal em ambos, Estudo 1 e Estudo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Alteração média do VEF₁ basal Pré-Broncodilador na Semana 52, Estudo 1 e Estudo 2

	Estudo 1		Estudo 2	
	TEZSPIRE N=133	Placebo N=138	TEZSPIRE N=527*	Placebo N=531*
Alteração média MQ° do Basal (L)	0,08	-0,06	0.23	0.10

	Estudo 1		Estudo 2	
	TEZSPIRE N=133	Placebo N=138	TEZSPIRE N=527*	Placebo N=531*
Diferença MQ ^o do Placebo (L) (IC 95%)	0,13 (0,03; 0,23)		0,13 (0,08; 0,18)	
Valor de p	0,009 [†]		<0,001	

* Número de pacientes que contribuíram para a análise total com ao menos uma alteração do valor basal

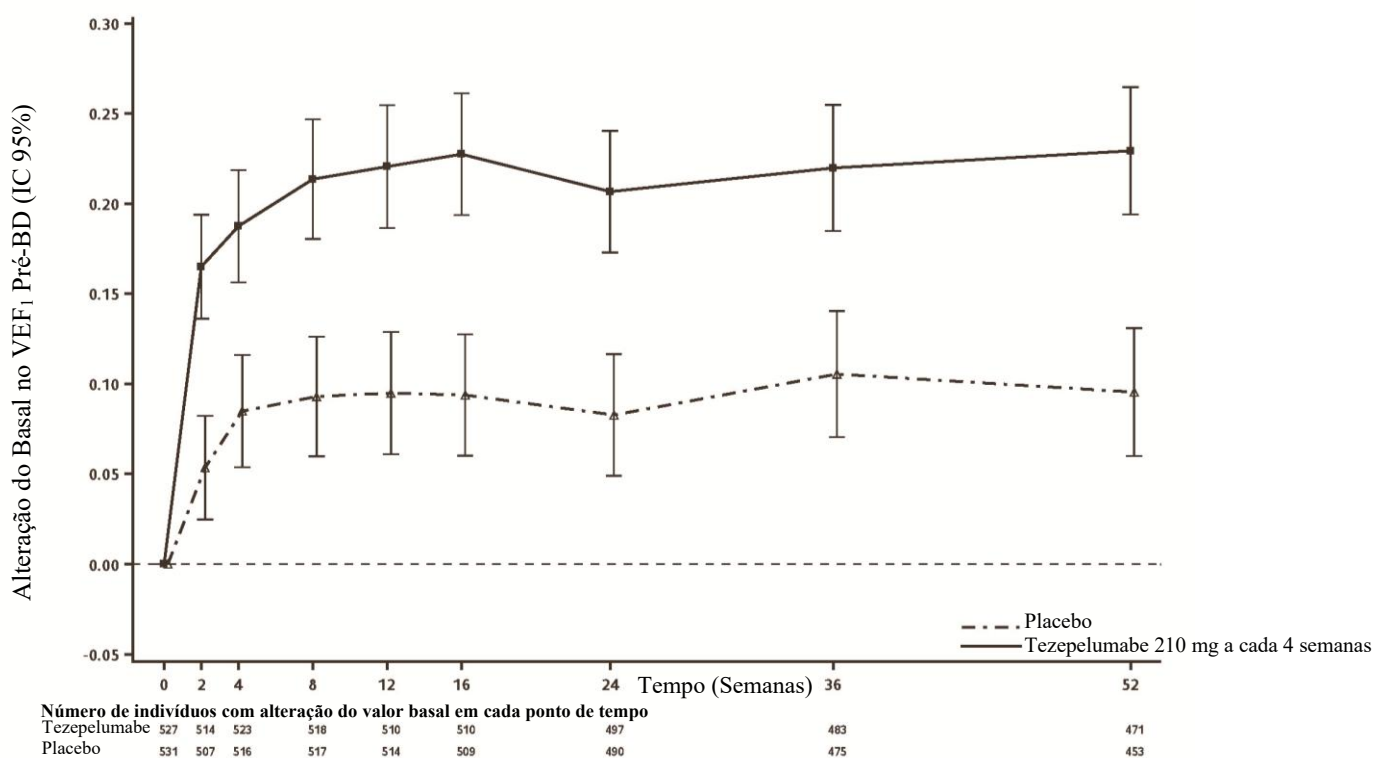
^o Mínimos quadrados

[†]Valor de p nominal

IC – intervalo de confiança

No Estudo 2, a melhora do VEF₁ foi observada em 2 semanas após o início do tratamento e foi mantida até a semana 52 (Figura 3).

Figura 3. Alteração Média (IC 95%) do VEF₁ basal Pré-Broncodilatador (L) ao Longo do Tempo, Estudo 2



Resultados Reportados pelo Paciente

Alterações do basal no Questionário de Controle de Asma (ACQ-6) e Questionário de Qualidade de Vida Padronizado para Asma para Maiores de 12 Anos (*Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for ages 12 and older* [AQLQ(S)+12]) foram avaliadas como desfechos secundários no Estudo 1 e Estudo 2. Resultados do Estudo 2 são demonstrados na Tabela 4. Melhoras no ACQ-6 e AQLQ(S)+12 foram

observadas já em 2 semanas e 4 semanas após a administração de **TEZSPIRE**, respectivamente, e mantidas até a Semana 52 em ambos os estudos.

Em ambos os estudos, mais pacientes tratados com **TEZSPIRE** em comparação com placebo tiveram uma melhora clinicamente significativa no ACQ-6 e AQLQ(S)+12. Melhora clinicamente significativa (taxa de resposta) para ACQ-6 e AQLQ(S)+12 foi definida como melhora na pontuação de 0,5 no final do estudo. No Estudo 2, a taxa de resposta de ACQ-6 para **TEZSPIRE** foi 86% em comparação com 77% para placebo (razão de possibilidades [RP]=1,99; IC 95% 1,43, 2,76) e a taxa de resposta de AQLQ(S)+12 para **TEZSPIRE** foi 78% em comparação com 72% para placebo (RP=1,36; IC 95% 1,02, 1,82). Achados similares foram observados no Estudo 1.

A média das pontuações semanais do Diário de Sintoma de Asma (*Asthma Symptom Diary* [ASD]) também foi avaliada como um desfecho secundário no Estudo 2. A intensidade de sibilos, falta de ar, tosse e aperto no peito foi avaliada duas vezes ao dia (manhã e noite). O despertar e atividade noturna foram avaliados diariamente. A pontuação total de ASD foi calculada como a média de 10 itens. Mais pacientes tratados com **TEZSPIRE** em comparação com o placebo tiveram melhora clinicamente significativa na pontuação ASD. Melhora clinicamente significativa (taxa de resposta) foi definida como melhora na pontuação de 0,5 ou mais no final do estudo. A taxa de resposta de ASD para **TEZSPIRE** foi 58% em comparação com 51 % para placebo (RP=1,68; IC 95% 1,12, 2,53).

Tabela 4. Resultados de AQLQ(s)+12, ACQ-6 e ASD na Semana 52, Estudo 2

	N*	Alteração Média MQ ^o da Linha de Base	Diferença do Placebo (IC 95%)	Valor de p
Pontuação total de AQLQ(S)+12				
TEZSPIRE	525	1,48	0,33 (0,20, 0,47)	<0,001
Placebo	526	1,14		
Pontuação de ACQ-6				
TEZSPIRE	527	-1,53	-0,33 (-0,46, -0,20)	<0,001
Placebo	531	-1,20		
ASD				
TEZSPIRE	525	-0,70	-0,11 (-0,19, -0,04)	0,004
Placebo	531	-0,59		

* Número de pacientes que contribuíram para a análise total com ao menos uma alteração do valor basal

^o Mínimos quadrados

Redução de Corticosteroide Oral

O estudo 3 avaliou o efeito de **TEZSPIRE** na redução do uso de CO de manutenção. O desfecho primário foi categorizado na redução percentual do basal da dose final de CO na Semana 48 (redução $\geq 90\%$, redução $\geq 75\%$ a $<90\%$, redução $\geq 50\%$ a $<75\%$, redução $>0\%$ a $<50\%$ e sem alteração ou qualquer aumento de CO), enquanto o controle da asma era mantido. Em comparação com placebo, mais pacientes recebendo **TEZSPIRE** atingiram uma redução do basal na manutenção da dose de CO sem perder o controle da asma

(RP cumulativo =1,28; IC 95% 0,69, 2,35), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Um total de 40 (54%) pacientes recebendo **TEZSPIRE** em comparação com 35 (46%) pacientes recebendo placebo atingiu uma redução $\geq 90\%$ a 100% no seu CO. Reduções de 50% ou mais na dose de CO foram observadas em 55 (74%) pacientes recebendo **TEZSPIRE** em comparação com 53 (70%) pacientes recebendo placebo.

Desfechos secundários no Estudo 3, incluindo a taxa anual de exacerbações da asma, alteração do VEF₁ basal pré-broncodilatador, ACQ-6, e AQLQ(S)+12 melhoraram com **TEZSPIRE** em comparação com placebo.

Estudo de extensão de longo prazo

A eficácia e segurança a longo prazo do tezepelumabe foram avaliadas em um estudo de extensão de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Estudo 4 [DESTINATION]). O estudo envolveu um total de 951 pacientes (879 adultos e 72 pacientes adolescentes com 12 anos ou mais) provenientes do Estudo 2 e Estudo 3. Os resultados resumidos abaixo são baseados nos grupos de tratamento do Estudo 2.

Os pacientes que receberam tezepelumabe tiveram reduções na taxa anualizada de exacerbações de asma em comparação com placebo ao longo de 104 semanas (razão de taxa 0,42 [IC 95% 0,35, 0,51]), independentemente dos níveis basais de eosinófilos no sangue, FeNO, bem como do estado alérgico (determinado por uma IgE perene específica para aeroalérgenos). O tratamento com tezepelumabe reduziu em 79% a taxa de exacerbações de asma associadas à hospitalização ou visitas ao pronto-socorro em comparação com placebo ao longo de 104 semanas (razão de taxa 0,21 [IC 95% 0,13, 0,36]). Foi observada uma melhoria sustentada no VEF₁ (diferença média MQ 0,08 L [IC 95% 0,02, 0,15]) e ACQ-6 (diferença média MQ -0,30 [IC 95% -0,45, -0,15]) em pacientes tratados com tezepelumabe em comparação com placebo na semana 104.

População Pediátrica

Um total de 82 adolescentes entre 12 a 17 anos com asma grave não controlada foi incluído no Estudo 2 e recebeu tratamento com **TEZSPIRE** (n=41) ou placebo (n=41). Em comparação com placebo, melhoras clinicamente significantes na exacerbação anual de asma (razão de taxa 0,70; IC 95% 0,34, 1,46) e VEF₁ (alteração da média dos mínimos quadrados do placebo 0,17 L; IC 95% -0,01, 0,35) foram observadas em adolescentes tratados com **TEZSPIRE**. O perfil de segurança e respostas farmacodinâmicas em adolescentes foram geralmente similares à população geral do estudo.

Um total de 72 adolescentes de 12 a 17 anos com asma grave foram incluídos no estudo de longo prazo (Estudo 4). O perfil de eficácia do tezepelumabe em pacientes adolescentes foi mantido por até 104 semanas. A segurança foi, no geral, semelhante ao perfil de segurança conhecido do tezepelumabe.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

A eficácia de **TEZSPIRE** foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, multicêntrico, controlado por placebo (Estudo 5 [WAYPOINT]) com duração de tratamento de 52 semanas, conduzido em 408 pacientes com 18 anos ou mais em tratamento padrão para RSCcPN. Este estudo incluiu pacientes com sintomas de RSCcPN, apesar do tratamento com corticosteroides sistêmicos nos últimos 12 meses e/ou qualquer histórico de cirurgia sinonasal, ou contraindicações/intolerância a ambos.

Os pacientes receberam **TEZSPIRE** 210 mg ou placebo por via subcutânea a cada 4 semanas por 52 semanas, além do tratamento com corticosteroides intranasais para RSCcPN.

Os dados demográficos e as características basais do Estudo 5 são fornecidos na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 - Dados demográficos e características basais do estudo 5

	Estudo 5 N= 408^a
Idade média (anos) (DP)	50 (14)
% Masculina	65
Duração média da RSCcPN (anos) (DP)	13 (10)
Pacientes com ≥ 1 cirurgia prévia (%)	71
Pacientes em uso de corticosteroide sistêmico para RSCcPN no ano anterior (%)	58
Média da Pontuação de Pólipos Nasais (NPS) ^b (DP), intervalo 0-8	6,1 (1,2)
Média quinzenal do Índice de Congestão Nasal (NSC) ^{b, c} (DP), intervalo 0-3	2,6 (0,5)
Média da Pontuação Lund-Mackay na tomografia computadorizada ^b (DP), intervalo 0-24	19 (4)
Média da perda quinzenal do olfato ^{b, d} (DP), intervalo 0-3	2,9 (0,4)
Média da pontuação total do SNOT-22b (DP), intervalo 0-110	69 (18)
Média de eosinófilos no sangue (células/ μ L) (DP)	358 (238)
Média da IgE total UI/mL (DP)	176 (285)
Asma (%)	61
DREA (%)	17
Rinite alérgica (%)	14

^a Número de pacientes (N) = 407 para média de pontuação total de congestão nasal; N = 406 para média quinzenal de congestão nasal e média da perda quinzenal de olfato; N = 404 para média da pontuação LMK na tomografia computadorizada e média de eosinófilos no sangue; N = 389 para média de IgE total.

^b Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença ou gravidade dos sintomas.

^c Avaliado como parte do Diário de Sintomas de Polipose Nasal (NPSD).

^d Avaliado por meio da pontuação de dificuldade no olfato no NPSD.

^e Inclui pacientes com asma ou DREA. Todos, exceto 3 pacientes com DREA incluídos neste subgrupo também tiveram um diagnóstico de asma relatado.

DREA, doença respiratória exacerbada por aspirina; RSCcPN, rinosinusite crônica com pólipos nasais; TC, tomografia computadorizada; IgE, imunoglobulina E; UI, unidades internacionais; LMK, Lund-Mackay; NCS, Pontuação de congestão nasal; NPS, Pontuação de pólio nasal; NSAID-ERD, Doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais; DP, Desvio padrão; SNOT-22, Teste de resultado sinonasal de 22 itens

Os desfechos co-primários de eficácia foram alteração da linha de base na pontuação total de pólipos nasais (NPS) avaliada por endoscopia nasal na Semana 52, conforme classificada por avaliadores independentes e cegos, e alteração da linha de base na pontuação média de congestão nasal (NCS) quinzenal avaliada como parte do Diário de Sintomas de Polipose Nasal (NPSD) na Semana 52. O NPS total foi classificado em uma escala (0-8). A congestão nasal foi classificada diariamente pelos pacientes em uma escala de gravidade de 0 a 3. Valores de p não ajustados são apresentados para o Estudo 5.

Foi observada eficácia estatisticamente significativa no Estudo 5 com relação à melhora no NPS total e no NCS médio quinzenal na Semana 52 (vide Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados dos desfechos co-primários na Semana 52 no Estudo 5

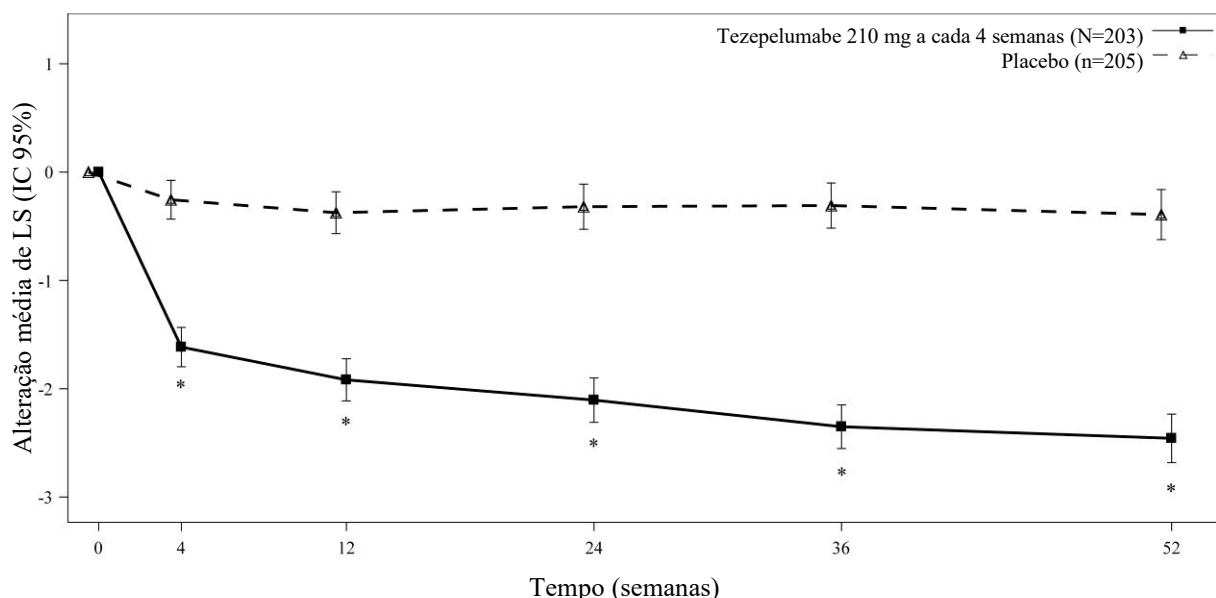
	TEZSPIRE (N=203)		Placebo (N=205)		Diferença da média de LS vs. placebo (IC 95%)
Pontuações	Média da linha de base	Alteração média LS	Média da linha de base	Alteração média LS	
NPS	6,1	-2,46	6,1	-0,39	-2,07 (-2,39, -1,74) $p<0,0001^a$
NCS	2,59	-1,74	2,55	-0,72	-1,03 (-1,20, -0,86) $p<0,0001^a$

^a Valores de p não ajustados são apresentados.

Alteração média de LS, Alteração média do menor quadrado da linha de base; redução na pontuação indica melhora; NCS, Pontuação de congestão nasal; NPS, Pontuação de pólio nasal

A melhora no NPS total em pacientes tratados com **TEZSPIRE** em comparação com aqueles tratados com placebo foi observada já na primeira avaliação em 4 semanas (diferença média de LS -1,36 [IC 95%: -1,62, -1,11]) (vide Figura 4).

Figura 4 - Alteração média do LS em relação à linha de base na pontuação total de pólipos nasais até a semana 52

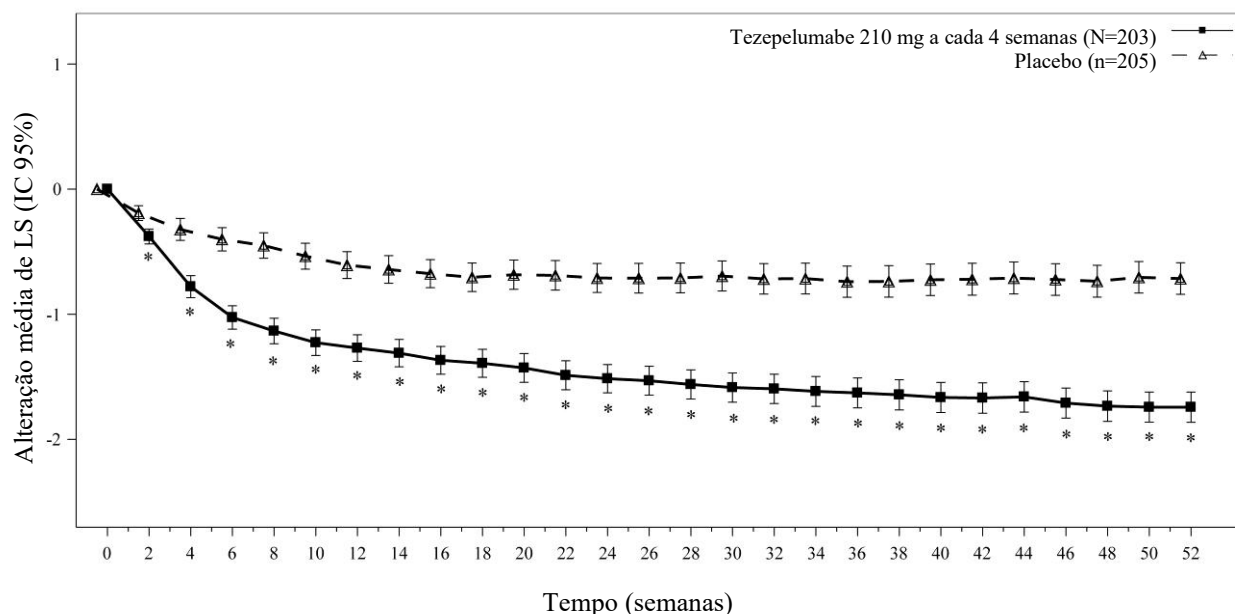


* Indica $p < 0,01$ não ajustado para tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas *versus* comparação de tratamento com placebo.

Na Semana 52, a melhora em relação ao placebo no desfecho primário do NPS total foi consistente em pacientes com e sem cirurgia sinusal prévia e em pacientes com e sem comorbidade de asma.

Melhoras significativas no NCS médio quinzenal foram observadas já na primeira avaliação na Semana 2. A diferença média de LS para NCS na Semana 2 no grupo **TEZSPIRE** *versus* placebo foi de -0,19 [IC de 95%: -0,27, -0,10] (vide Figura 5).

Figura 5 - Alteração média do LS em relação à linha de base na pontuação média quinzenal de congestão nasal até a semana 52



* Indica $p < 0,01$ não ajustado para tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas *versus* comparação de tratamento com placebo.

Na semana 52, a melhora em relação ao placebo no desfecho primário do NCS foi consistente em pacientes com e sem cirurgia sinusal prévia e em pacientes com e sem comorbidade de asma.

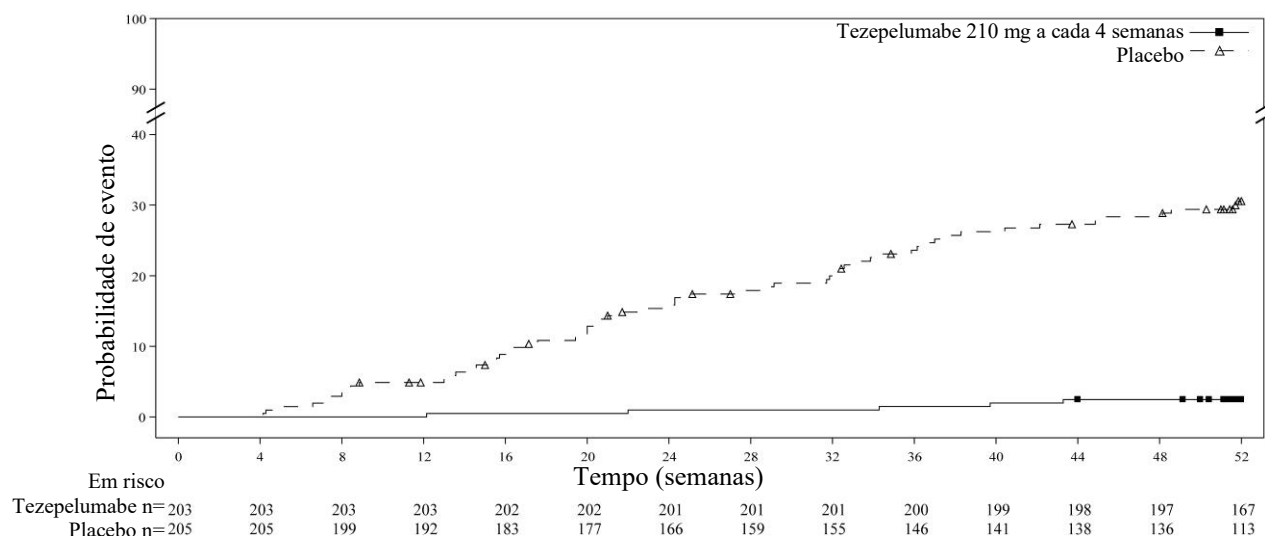
TEZSPIRE melhorou significativamente a perda do olfato em comparação ao placebo. A diferença média de LS para perda do olfato (avaliada como dificuldade média de NPSD quinzenal com pontuação do olfato) na semana 52 no grupo **TEZSPIRE** *versus* placebo foi de -1,00 [IC de 95%: -1,18, -0,83; $p < 0,0001$]. Melhora significativa na perda do olfato em pacientes tratados com **TEZSPIRE** em comparação com aqueles tratados com placebo foi observada já na primeira avaliação em 2 semanas.

TEZSPIRE demonstrou uma melhora significativa nos sintomas sinasais conforme medido pela pontuação SNOT-22 em 52 semanas (diferença média de LS -27,26 [IC de 95%: -32,32, -22,21; $p < 0,0001$]) *versus* placebo.

Foi observada uma diminuição significativa na pontuação da tomografia computadorizada do seio maxilar LMK. A diferença média de LS para a pontuação da tomografia computadorizada do seio maxilar LMK na semana 52 no grupo **TEZSPIRE** *versus* placebo foi de -5,72 [IC de 95%: -6,39, -5,06; $p < 0,0001$].

TEZSPIRE reduziu significativamente a proporção de pacientes com necessidade de cirurgia sinusal ou corticosteroides sistêmicos em 92% em comparação ao placebo ao longo de 52 semanas (razão de risco: 0,08; IC de 95%: 0,03, 0,17; $p < 0,0001$) (vide Figura 6)

Figura 6 - Curva de Kaplan Meier para o tempo até a primeira decisão de uso de corticoide sistêmico e/ou cirurgia sinonasal ao longo de 52 semanas



TEZSPIRE reduziu significativamente a proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia sinonasal em 98% em comparação com o placebo ao longo de 52 semanas (razão de risco: 0,02; IC de 95%: 0,00, 0,09; $p < 0,0001$) e reduziu significativamente a proporção de pacientes que necessitaram de corticosteroides sistêmicos para RSCcPN em 88% em comparação com o placebo ao longo de 52 semanas (razão de risco: 0,12; IC de 95%: 0,04, 0,27; $p < 0,0001$). O número total de ciclos de corticosteroides sistêmicos para RSCcPN por ano foi reduzido em 89% (razão de risco 0,11 [IC de 95%: 0,05, 0,26]).

TEZSPIRE melhorou significativamente a pontuação total dos sintomas do NPSD em comparação ao placebo na Semana 52 (diferença média de LS -6,89 [IC 95%: -8,02, -5,76; $p < 0,0001$]).

Referências Bibliográficas

PATHWAY: Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082. PMID: 28877011.

NAVIGATOR: Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975. PMID: 33979488.

SOURCE: Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, Kaur P, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil E. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral

corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):264. doi: 10.1186/s12931-020-01503-z. PMID: 33050928; PMCID: PMC7550846.

DESTINATION: Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 21;21(1):279. doi: 10.1186/s12931-020-01541-7. PMID: 33087119; PMCID: PMC7576983.

WAYPOINT: Brian J. Lipworth, M.D., Joseph K. Han, M.D., Martin Desrosiers, M.D., Claire Hopkins, M.D., Ph.D., Stella E. Lee, M.D., Joaquim Mullol, M.D., Ph.D., Oliver Pfaar, M.D. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* March 2025 2025;392:1178-1188. DOI: 10.1056/NEJMoa2414482. VOL. 392 NO. 12

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2 λ) anti-TSLP que se liga a linfopoietina estromal tímica (TSLP) humana com alta afinidade e impede sua interação com o receptor TSLP heterodimérico. TSLP, uma citocina derivada de células epiteliais, ocupa uma posição no topo das cascatas inflamatórias e desempenha um papel central no início e na persistência da inflamação das vias aéreas e mucosas na asma e na rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). TSLP regula a imunidade no epitélio, afetando as células dendríticas e outras células imunes inatas e adaptativas, induzindo os processos inflamatórios subjacentes e hiperresponsividade brônquica. TSLP também demonstrou ter efeitos indiretos nas células estruturais das vias aéreas (por exemplo, fibroblastos e músculo liso das vias aéreas) e o aumento de mRNA e da proteína TSLP são encontrados nas vias aéreas de pacientes com asma, bem como no tecido de pólipos nasais. Na asma e na rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), desencadeadores alérgicos e não alérgicos induzem a produção de TSLP. O bloqueio de TSLP com tezepelumabe reduz um espectro amplo de biomarcadores e citocinas associados com inflamação (por exemplo, eosinófilos no sangue, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13).

Propriedades Farmacodinâmicas

Em um estudo de Fase 1 de desafio de inalação de alérgeno de pacientes com asma alérgica leve, a administração de 700 mg de tezepelumabe intravenoso (IV) a cada 4 semanas por um total de 3 doses (n=16) suprimiu o aumento induzido por alérgeno inalatório de eosinófilos no sangue e no escarro e FeNO em relação ao placebo (n=15) e reduziu a resposta asmática tardia e precoce após o desafio com alérgeno.

No Estudo 2 (NAVIGATOR), a administração de 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas (n=528) reduziu os biomarcadores e citocinas inflamatórias do basal em comparação com placebo (n=531) com um início de efeito em 2 semanas e redução sustentada até 52 semanas para contagens de eosinófilos no sangue, FeNO, concentração sérica de IL-5 e concentração sérica de IL-13. Tezepelumabe também causou redução progressiva na IgE, com níveis decrescentes até 52 semanas do tratamento. Efeitos similares foram observados no Estudo 1 (PATHWAY). No estudo de extensão de longo prazo (Estudo 4 [DESTINATION]),

as reduções em relação ao basal foram mantidas até a Semana 104 para eosinófilos sanguíneos e FeNO e houve uma diminuição progressiva na IgE total até a Semana 64 seguida de uma redução sustentada até a Semana 104 em pacientes tratados com tezepelumabe em comparação com placebo (vide seção 3. Características Farmacológicas).

Um estudo mecanístico de Fase 2 (CASCADE), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelos de 28 semanas avaliou o efeito de 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas na inflamação das vias aéreas em adultos (n=116) com asma moderada ou grave não controlada. Tezepelumabe reduziu as contagens de eosinófilos na submucosa em 89% (final do tratamento até razão basal 0,11 [IC 90% 0,06, 0,21]) em comparação com uma redução de 25% com placebo (0,75 [IC 90% 0,41, 1,38]). A redução foi consistente independente dos níveis de subgrupo basal de eosinófilos no sangue, FeNO, IL-5 sérico, IL-13 sérico e condição alérgica (determinada por IgE específica para aeroalérgeno perene).

No Estudo 5 (WAYPOINT), a administração de tezepelumabe 210 mg SC a cada 4 semanas (n=203) resultou em reduções de biomarcadores inflamatórios (eosinófilos sanguíneos, FeNO [em participantes com comorbidade asma] e IgE sérica) que foram consistentes com as reduções observadas no Estudo 2.

Imunogenicidade

Em pacientes com asma (Estudo 2), anticorpos antifármaco (ADA) foram detectados em qualquer momento em 26 (4,9%) de 527 pacientes que receberam tezepelumabe no esquema posológico recomendado durante o período de estudo de 52 semanas. Desses 26 pacientes, 10 pacientes (1,9% dos pacientes tratados com tezepelumabe) desenvolveram anticorpos decorrentes do tratamento e 1 paciente (0,2% dos pacientes tratados com tezepelumabe) desenvolveu anticorpos neutralizantes. Os títulos de ADA foram geralmente baixos e frequentemente transitórios. Nenhuma evidência de impacto de ADA na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança foi observada. O perfil de imunogenicidade do tezepelumabe foi mantido ao longo das 76 semanas de tratamento no Estudo 4 para pacientes com asma grave originalmente inscritos no Estudo 2 (n=415).

Em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) (Estudo 5), a presença de ADA decorrente do tratamento foi identificada em 5 (3%) de 164 pacientes tratados com tezepelumabe 210 mg SC a cada 4 semanas durante o período de tratamento de 52 semanas. Atividade de anticorpos neutralizantes foi detectada em 1 dos pacientes positivos para ADA. Embora não tenha havido impacto aparente de ADA na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança, o número de pacientes com ADA decorrente do tratamento foi insuficiente para uma avaliação formal em RSCcPN.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do tezepelumabe é semelhante em pacientes com asma e RSCcPN.

A farmacocinética de tezepelumabe foi proporcional à dose após a administração SC ao longo de um intervalo de dose de 2,1 mg a 420 mg.

Absorção

Após uma administração SC única, a concentração sérica máxima foi atingida em aproximadamente 3 a 10 dias. Com base na análise farmacocinética populacional, a biodisponibilidade absoluta estimada foi de

aproximadamente 77%. Não houve diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade quando administrado em diferentes locais de injeção (abdômen, coxa ou braço).

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição central e periférico de tezepelumabe foi 3,9 L e 2,2 L, respectivamente, para um indivíduo de 70 kg.

Metabolismo

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2λ) que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no corpo e não metabolizado por enzimas hepáticas.

Eliminação

Como um anticorpo monoclonal humano, tezepelumabe é eliminado por catabolismo intracelular e não há evidência de *clearance* mediado pelo alvo. Da análise de farmacocinética populacional, o *clearance* estimado foi 0,17 L/d para um indivíduo de 70 kg. A meia-vida de eliminação foi aproximadamente 26 dias.

Populações especiais

Idade, Gênero, Raça

Com base na análise farmacocinética populacional, idade, gênero e raça não tiveram efeitos clinicamente significantes na farmacocinética de tezepelumabe.

Peso Corporal

Com base na análise farmacocinética populacional, o peso corporal maior foi associado com exposição menor. No entanto, o efeito do peso corporal na exposição não teve impacto significativo na eficácia ou segurança e não exige ajuste de dose.

Pacientes Pediátricos

Com base na análise farmacocinética populacional, não houve diferença clinicamente significativa relacionada com a idade na farmacocinética de tezepelumabe entre adultos e adolescentes de 12 a 17 anos com asma. Tezepelumabe não foi estudado em crianças abaixo de 12 anos de idade para o tratamento de asma ou em crianças e adolescentes menores de 18 anos para o tratamento de RSCcPN (consulte seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes Idosos (≥65 anos de idade)

Com base na análise farmacocinética populacional, não houve diferença clinicamente significativa na farmacocinética de tezepelumabe entre pacientes com 65 anos de idade ou mais e pacientes mais jovens.

Dos 665 pacientes com asma expostos ao **TEZSPIRE** nos dois estudos clínicos controlados por placebo de 52 semanas, um total de 119 pacientes eram maiores que 65 anos de idade. A segurança nesse grupo etário foi similar àquela na população geral do estudo.

A eficácia nesse grupo etário foi similar à população geral de estudo no Estudo 2. O Estudo 1 não incluiu números suficientes de pacientes maiores que 65 anos para determinar a eficácia nesse grupo etário.

Dos 203 pacientes com RSCcPN expostos ao **TEZSPIRE** no estudo clínico controlado por placebo com duração de 52 semanas (Estudo 5), um total de 29 tinham 65 anos ou mais. A segurança e a eficácia nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo no Estudo 5.

Comprometimento renal

Nenhum estudo clínico formal foi realizado para investigar o efeito do comprometimento renal com tezepelumabe. Com base na análise de farmacocinética populacional, o *clearance* de tezepelumabe foi similar em pacientes com comprometimento renal leve (*clearance* de creatinina 60 a < 90 mL/min), comprometimento renal moderado (*clearance* de creatinina 30 a < 60 mL/min) e aqueles com função renal normal (*clearance* de creatinina $\geq$ 90 mL/min). Tezepelumabe não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min); no entanto, tezepelumabe não é depurado por via renal.

Comprometimento hepático

Nenhum estudo clínico formal foi realizado para investigar o efeito do comprometimento hepático com tezepelumabe. Anticorpos IgG monoclonais não são depurados primariamente pela via hepática; não se espera que alteração na função hepática influencie o *clearance* de tezepelumabe. Com base na análise farmacocinética populacional, os biomarcadores basais de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) não têm efeito no *clearance* de tezepelumabe.

Interação Medicamentosa

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado. Não se espera um efeito clinicamente relevante de tezepelumabe na farmacocinética de medicamentos para asma administrados concomitantemente. Com base na análise de farmacocinética populacional, medicamentos comumente coadministrados para asma (incluindo antagonistas do receptor de leucotrieno, teofilina/aminofilina e CO) não têm efeito no *clearance* de tezepelumabe.

Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança e estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgo.

Carcinogênese e mutagênese

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal, de tal forma, estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade não foram realizados.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade do desenvolvimento

Em um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal realizado em macacos cinomolgo, após a administração IV de tezepelumabe até 300 mg/kg/semana a partir do início da gestação até o parto, não foram observados efeitos adversos na saúde materna, resultado da gravidez, desenvolvimento embriofetal ou crescimento neonatal e desenvolvimento até 6,5 meses de idade. Concentrações de tezepelumabe no leite foram <1% das concentrações séricas. A comparação nas razões séricas maternas e do filhote sugeriram que

a maioria das transferências de tezepelumabe para o filhote ocorreram no útero, mas a transferência via o leite não pode ser excluída. Não foram observados efeitos adversos na saúde materna ou saúde e desenvolvimento neonatal.

Fertilidade

Efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram diretamente avaliados em estudos em animais. O exame de parâmetros substitutos de fertilidade (ciclo menstrual, análise de sêmen, pesos de órgãos e patologia microscópica) foi realizado em macacos cinomolgo machos e fêmeas sexualmente maduros como parte do estudo de toxicologia de dose repetida. Não houve efeitos relacionados com tezepelumabe nesses parâmetros em doses de até 300 mg/kg/semana por administração SC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TEZSPIRE é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tezepelumabe ou a qualquer um de seus excipientes listados na seção COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sintomas de Asma Aguda ou de Deterioração da Doença

TEZSPIRE não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Não use **TEZSPIRE** para tratar broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático.

Os pacientes devem ser instruídos a procurar assistência médica se sua asma permanecer não controlada ou piorar após o início do tratamento com **TEZSPIRE**.

Descontinuação de Corticosteroides

A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início da terapia com **TEZSPIRE** não é recomendada. A redução das doses de corticosteroides, se necessária, deve ser gradual e realizada sob a supervisão de um médico. A redução da dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, erupção cutânea) podem ocorrer após a administração de **TEZSPIRE** (consulte a seção 9. Reações Adversas). Essas reações podem acontecer dentro de horas após a administração, mas em algumas situações têm início tardio (ou seja, após dias).

No caso de uma reação de hipersensibilidade, deve ser iniciado tratamento adequado, conforme clinicamente indicado.

Infecção por Parasitas (Helmintos)

A TSLP pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções conhecidas por helmintos foram excluídos da participação dos estudos clínicos. Não se sabe se

TEZSPIRE pode influenciar a resposta do paciente contra infecções por helmintos.

Antes de iniciar a terapia com **TEZSPIRE**, trate pacientes com infecções por helmintos preexistentes. Se os pacientes forem infectados enquanto estiverem recebendo tratamento com **TEZSPIRE** e não responderem ao tratamento anti-helmínticos, descontinuar o tratamento com **TEZSPIRE** até a infecção se resolver.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TEZSPIRE não tem ou tem influência desprezível na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de **TEZSPIRE** em mulheres grávidas para se avaliar qualquer risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou outros resultados maternos ou fetais adversos. A transferência placentária de anticorpos monoclonais, como tezepelumabe, é maior durante o terceiro trimestre da gravidez; portanto, os efeitos potenciais sobre o feto provavelmente serão maiores durante o terceiro trimestre da gravidez.

Em um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal realizado em macacos cinomolgo, após a administração intravenosa (IV) de tezepelumabe até 300 mg/kg/semana a partir do início da gestação até o parto, não foram observados efeitos adversos na saúde materna, resultado da gravidez, desenvolvimento embriofetal ou desenvolvimento neonatal (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

Os anticorpos IgG humanos, como tezepelumabe, são transportados através da barreira placentária; portanto, **TEZSPIRE** pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Recomenda-se não usar **TEZSPIRE** durante a gravidez a menos que o benefício esperado para a mãe grávida seja maior do que qualquer risco possível para o feto.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Não há informações sobre a presença de tezepelumabe no leite humano, seus efeitos no lactente ou seus efeitos na produção de leite. No entanto, o tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano imunoglobulina G2λ (IgG2λ), e a imunoglobulina G (IgG) está presente no leite humano em pequenas quantidades. O tezepelumabe esteve presente no leite de macacos cynomolgus após o parto após a administração durante a gravidez (vide seção 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica).

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo uso de **TEZSPIRE** e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente resultantes de **TEZSPIRE** ou da condição materna subjacente.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade em humanos. Os estudos em animais não demonstraram efeitos adversos do tratamento com tezepelumabe na fertilidade (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Consulte a seção 3. Características Farmacológicas.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos conduzido em 70 pacientes com idade entre 12 e 21 anos com asma moderada a grave, o tratamento com tezepelumabe não pareceu afetar as respostas de anticorpos humorais induzidas pela vacinação sazonal quadrivalente contra influenza.

Vacinas vivo-atenuadas

O uso concomitante de **TEZSPIRE** e vacinas vivo-atenuadas não foi avaliado. Deve-se evitar o uso de vacinas vivo-atenuadas em pacientes recebendo **TEZSPIRE**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TEZSPIRE deve ser mantido refrigerado (2°C - 8°C). Armazenar a caneta aplicadora na embalagem original a fim de proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Não expor ao calor.

TEZSPIRE poderá ser mantido em temperatura ambiente (15°C - 30°C) por no máximo 2 semanas. Depois de retirado da refrigeração, **TEZSPIRE** deve ser utilizado dentro de 2 semanas ou descartado.

TEZSPIRE tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Caneta aplicadora

TEZSPIRE é apresentado como uma solução de 1,91 mL em uma caneta aplicadora de vidro Tipo I siliconada acoplada a uma agulha de parede final de aço inoxidável especial de calibre 27 e 12,7 mm (1/2 polegada) coberta por uma tampa e com um êmbolo. A caneta aplicadora consiste em seringa preenchida e de dispositivo de injeção portátil mecânico (a base de mola).

TEZSPIRE está disponível em uma embalagem contendo 1 caneta aplicadora para uso único.

TEZSPIRE é uma solução clara a opalescente, incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Asma

Adultos e adolescentes (12 anos ou mais)

- A dose recomendada é de 210 mg de **TEZSPIRE** por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Os dados disponíveis para **TEZSPIRE** em adolescentes de 12 a 17 anos são descritos na seção 3. Características Farmacológicas.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Adultos (acima de 18 anos)

- A dose recomendada para pacientes adultos é de 210 mg de **TEZSPIRE** por injeção subcutânea a cada 4 semanas

Dose perdida

Se uma dose for perdida, administrar a dose esquecida o mais rápido possível. A partir de então, o paciente pode retomar a administração no dia usual. Se a dose seguinte estiver próxima, então administre como planejado.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **TEZSPIRE** em crianças abaixo de 12 anos para o tratamento de asma não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de **TEZSPIRE** em crianças e adolescentes menores de 18 anos para o tratamento de rinossinusite crônica com pólipos nasais não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não é necessário o ajuste de dose para pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

Comprometimento renal e hepático

Não é necessário o ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal ou hepático (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

Modo de usar

TEZSPIRE é administrado como uma injeção subcutânea (SC).

Após o treinamento da técnica de aplicação SC, um paciente pode auto-injetar **TEZSPIRE** ou seu cuidador pode administrar **TEZSPIRE**. Forneça treinamento adequado para os pacientes e/ou cuidadores no preparo e na administração de **TEZSPIRE** antes da utilização do medicamento de acordo com a seção “Instruções para Uso”.

TEZSPIRE deve ser injetado na coxa ou no abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo. Se um profissional da saúde ou cuidador administrar a injeção, a parte de cima do braço também pode ser usada. Um paciente não deve injetar em si mesmo no braço. **TEZSPIRE** não deve ser aplicado em áreas onde a pele está sensível, machucada, com eritema ou endurecida. Recomenda-se rotacionar os locais da injeção em cada aplicação. Consulte a seção de “Instruções para Uso”.

Instruções para uso

Esse medicamento é apenas para uso único.

A solução de injeção de **TEZSPIRE** é fornecida em uma caneta aplicadora para uso individual. Não agitar. Não congelar. Proteger da luz.

Antes de administrar, retire a embalagem do refrigerador e deixe que **TEZSPIRE** alcance a temperatura ambiente. Isso geralmente leva 60 minutos.

Inspecione visualmente **TEZSPIRE** para material particulado ou descoloração antes da administração. **TEZSPIRE** é uma solução clara a opalescente, incolor a amarelo claro. Não usar **TEZSPIRE** se o líquido estiver turvo, descolorido ou se contiver partículas grandes ou partículas estranhas.

Informações e instruções adicionais para o preparo e administração de **TEZSPIRE** usando a caneta aplicadora são fornecidas no Folheto de Instruções de Uso.

Qualquer medicamento não usado ou resíduo deve ser descartado em conformidade com os requerimentos locais.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

Asma

Em estudos clínicos que incluíram pacientes com asma grave, as reações adversas mais comumente reportadas durante o tratamento foram artralgia e faringite.

Um total de 739 pacientes com asma grave não controlada recebeu pelo menos uma dose de **TEZSPIRE** em 3 estudos randomizados, controlados por placebo, multicêntricos de duração de 48 a 52 semanas (Estudo 1 [PATHWAY], Estudo 2 [NAVIGATOR] e Estudo 3 [SOURCE]). A população de segurança agrupada (Estudo 1 e Estudo 2) consiste em 665 adultos e adolescentes que receberam pelo menos uma dose de **TEZSPIRE** durante os dois estudos clínicos controlados por placebo de 52 semanas (Tabela 5). As reações adversas com tezepelumabe observadas no Estudo 3 foram similares a observada na população de segurança agrupada do Estudo 1 e Estudo 2.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

No estudo clínico em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), a reação adversa mais comumente reportada durante o tratamento foi faringite.

O perfil de segurança para um total de 203 pacientes com RSCcPN que receberam **TEZSPIRE** durante o estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico de 52 semanas de duração [Estudo 5 (WAYPOINT)], foi no semelhante ao perfil de segurança estabelecido de **TEZSPIRE**. A incidência de reações adversas foi semelhante àsquelas relatadas na asma. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada.

Reações Adversas ao Medicamento

As reações adversas ao medicamento (RAMs) estão organizadas por Classe de Sistemas e Órgãos (SOC) do MedDRA. Dentro de cada SOC, os termos preferidos são organizados pela frequência decrescente da RAM e da gravidade. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 7. Reações adversas ao medicamento

SOC do MedDRA	Termo MedDRA	Tezepelumabe Frequência
Infecções e infestações	Faringite*	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea†	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Reação no local de injeção	Comum

* Faringite foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: faringite, faringite bacteriana, faringite estreptocócica e faringite viral.

† Erupção cutânea foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular.

Resumo dos dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de **TEZSPIRE**. Geralmente não é possível determinar a frequência com segurança, porque tais reações foram relatadas espontaneamente em uma população de tamanho incerto. A frequência dessas reações adversas é, portanto, “desconhecida” (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico: Anafilaxia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

Nos estudos populacionais de segurança em asma, reações no local de injeção (por exemplo, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, dor no local da injeção) ocorreram em uma taxa de 3,8% em pacientes tratados com 210 mg de tezepelumabe SC a cada 4 semanas em comparação com 3,1% em pacientes tratados com placebo.

Segurança em longo prazo

Em um estudo de extensão de longo prazo (Estudo 4 [DESTINATION]) em pacientes com asma grave, 839 pacientes dos Estudos 2 e 3 foram tratados com tezepelumabe 210 mg SC a cada 4 semanas por até 104 semanas. O perfil de segurança durante o estudo de extensão de longo prazo foi, no geral, semelhante ao perfil de segurança conhecido do tezepelumabe.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, doses de até 280 mg SC a cada 2 semanas e doses de até 700 mg IV a cada 4 semanas foram administradas em pacientes com asma sem evidência de toxicidades relacionadas à dose.

Não há tratamento específico para uma superdose de tezepelumabe. Se ocorrer superdose, o paciente deve ser tratado com tratamento de suporte e monitorado adequadamente, conforme necessário.

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



III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0295

Produzido por: Amgen Manufacturing Limited LLC – Juncos – Porto Rico/EUA

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

TEZ010

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/02/2026.



TEZSPIRE[®]
tezepelumabe

210 mg/1,91 mL (110 mg/mL)

INSTRUÇÃO DE USO



Instruções de uso

TEZSPIRE[®]

tezepelumabe

210 mg/1,91 mL (110 mg/mL)

Solução injetável

Via subcutânea

Caneta aplicadora de dose única

Antes de usar **TEZSPIRE** caneta aplicadora, seu médico ou profissional de saúde deve mostrar a você e/ou ao seu cuidador como usá-lo corretamente.

Leia estas 'Instruções de uso' antes de começar a usar TEZSPIRE caneta aplicadora e sempre que obter uma nova caneta aplicadora de TEZSPIRE. Pode haver novas informações no Folheto de Instruções de Uso. Estas informações não substituem a consulta com seu médico ou conversa com um profissional de saúde sobre a sua condição médica ou o seu tratamento.

Se você ou o seu cuidador tiver alguma dúvida, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

Informações importantes que você precisa saber antes de aplicar TEZSPIRE

Conserve TEZSPIRE sob refrigeração entre 2°C a 8°C dentro da embalagem original até que você esteja pronto para usá-lo.

TEZSPIRE pode ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C) dentro da embalagem original por um período máximo de 2 semanas. Quando **TEZSPIRE** atingir a temperatura ambiente, **não** coloque-o de volta sob refrigeração. Descarte **TEZSPIRE** que tenha sido armazenado em temperatura ambiente por mais de 2 semanas.

Não use sua caneta aplicadora de **TEZSPIRE** se:

- tiver sido congelada
- tiver caído ou estiver danificada
- o selo de segurança na embalagem estiver violado
- estiver fora do prazo de validade
- **Não** agite sua caneta aplicadora
- **Não** compartilhe ou reutilize sua caneta aplicadora mais de 1 vez
- **Não** exponha seu **TEZSPIRE** caneta aplicadora ao calor

Se alguma das situações acima ocorrer, descarte a caneta em um recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações e use uma caneta aplicadora nova.

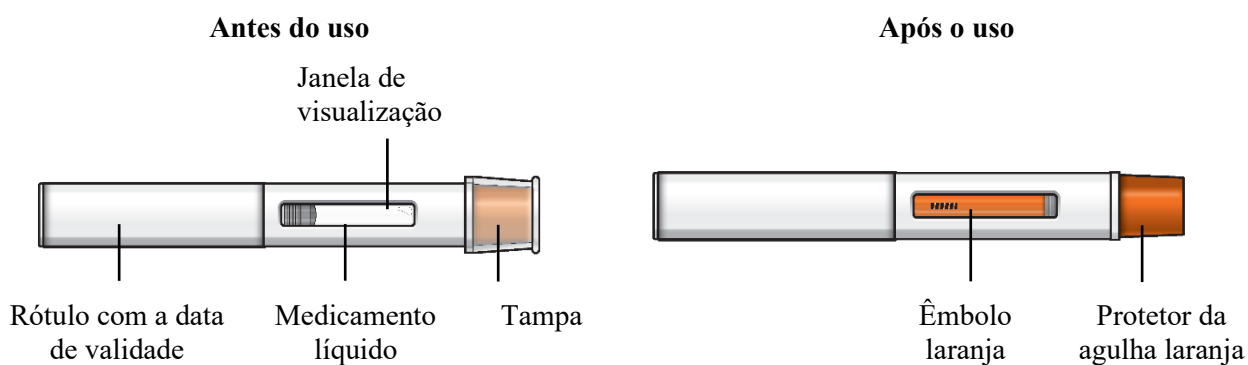
Cada caneta aplicadora de **TEZSPIRE** contém 1 dose de **TEZSPIRE** destinada apenas para uso único.

Mantenha TEZSPIRE caneta aplicadora e todos os medicamentos fora da visão e do alcance das crianças.

TEZSPIRE é administrado via injeção subcutânea (logo abaixo da pele).

A sua caneta aplicadora de **TEZSPIRE**

Não remova a tampa até atingir o Passo 6 destas instruções e estar pronto para aplicar o **TEZSPIRE**.



Preparando para injetar **TEZSPIRE**

Passo 1 - Reúna os materiais necessários

- 1 caneta aplicadora de **TEZSPIRE** retirada da refrigeração;
- 1 lenço umedecido em álcool;
- 1 bola de algodão ou gaze;

- 1 curativo pequeno (opcional)
- 1 recipiente para objetos perfurocortantes resistente a perfurações. Consulte o Passo 10 para obter instruções sobre como descartar a caneta aplicadora usada com segurança.



Caneta aplicadora



Lenço
umedecido em
álcool



Bola de algodão
ou gaze



Curativo



Recipiente para
objetos
perfurocortantes

Passo 2 - Prepare-se para usar o seu TEZSPIRE caneta aplicadora

Deixe TEZSPIRE atingir a temperatura ambiente entre 15°C e 30°C por cerca de 60 minutos ou mais (até um máximo de 2 semanas) antes de administrar a injeção.

Mantenha a caneta aplicadora na embalagem original para proteger da luz.

Não aqueça a caneta aplicadora de nenhuma outra maneira. Por exemplo, **não** aqueça no micro-ondas ou na água quente, sob luz solar direta, nem coloque perto de outras fontes de calor.



Não volte a colocar TEZSPIRE sob refrigeração depois de atingir a temperatura ambiente. Descarte TEZSPIRE que tenha sido armazenado à temperatura ambiente por mais de 2 semanas.

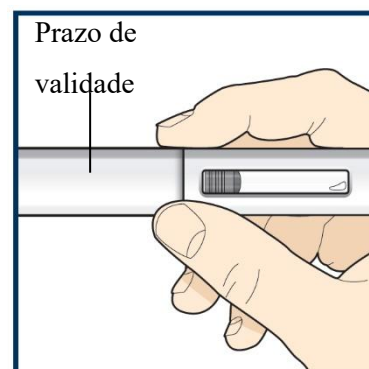
Não remova a tampa até o Passo 6.

Passo 3 – Remova e verifique a caneta aplicadora

Segure no meio do corpo da caneta aplicadora para remover a caneta aplicadora de sua bandeja.

Verifique se a caneta aplicadora está danificada. Não use a caneta aplicadora se estiver danificada.

Verifique o prazo de validade na caneta aplicadora. Não use a caneta aplicadora se estiver fora do prazo de validade.



Olhe para o líquido através da janela de visualização. O líquido deve ser claro e incolor a amarelo claro.

Não injete TEZSPIRE se o líquido estiver turvo, com alteração de cor ou contiver partículas grandes.

Você pode ver pequenas bolhas de ar no líquido. Isto é normal. Você não precisa fazer nada em relação a isso.

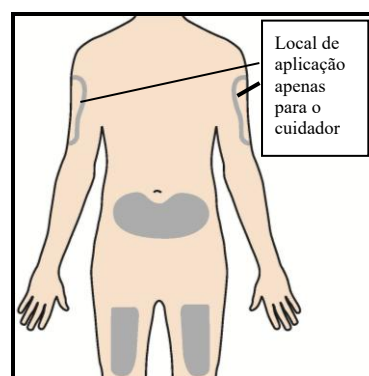
Injetando TEZSPIRE

Passo 4 - Escolha o local de injeção

Se for administrar a injeção em você mesmo, **o local de injeção recomendado** é a parte da frente da sua coxa ou a parte inferior da sua barriga (abdômen). **Não** injete no braço.

Um cuidador pode aplicar na parte superior do braço, na coxa ou no abdômen.

Para cada injeção, escolha um local diferente que esteja a pelo menos 3 cm de distância do local da última aplicação.



Não aplique:

- na área de 5 cm ao redor do umbigo;
- onde a pele estiver sensível, ferida, escamosa ou endurecida;

- em cicatrizes ou pele danificada;
- através de roupas.

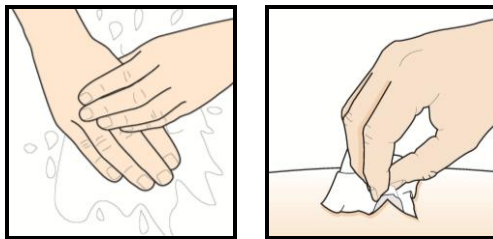
Passo 5 – Lave suas mãos e limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com água e sabão.

Limpe o local da injeção com um lenço umedecido em álcool em movimentos circulares. Deixe secar.

Não toque na área limpa antes de injetar.

Não ventile ou sopre sobre a área limpa.



Passo 6 - Retire a tampa

Não remova a tampa até que esteja pronto para injetar.

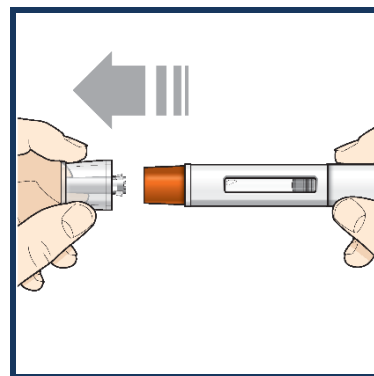
Segure o corpo da caneta aplicadora com uma mão e puxe cuidadosamente a tampa com a outra mão.

Coloque a tampa de lado para descartá-la depois.

O protetor da agulha laranja está exposto agora. Ele está presente para prevenir que você toque a agulha.

Não tente tocar a agulha ou empurrar o protetor de agulha com o seu dedo.

Não coloque a tampa novamente na caneta aplicadora. Você pode fazer



com que a injeção aconteça antes da hora ou danificar a agulha.

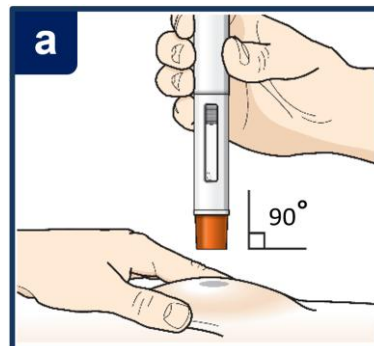
Passo 7 - Aplicar TEZSPIRE

Siga as instruções do seu profissional da saúde sobre como aplicar. Você pode apertar suavemente o local de injeção ou aplicar sem apertar a pele.

Aplique **TEZSPIRE** seguindo as etapas das figuras **a**, **b**, **c** e **d**.

Ao injetar, você ouvirá o primeiro clique que indica o início da aplicação. Pressione e segure a caneta aplicadora por 15 segundos até ouvir o **segundo clique**.

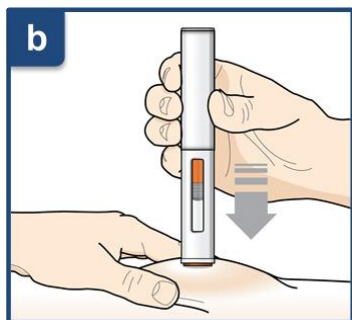
Não mude a posição da caneta aplicadora após o início da aplicação.



Posicione a caneta aplicadora.

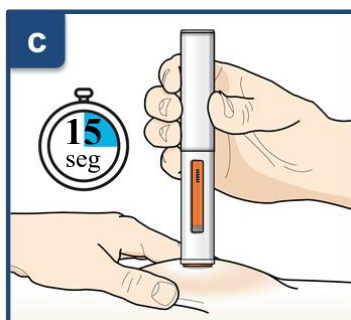
- Coloque o protetor de agulha laranja na sua pele (em um ângulo de 90 graus).

Assegure-se que você consegue ver a janela de visualização.



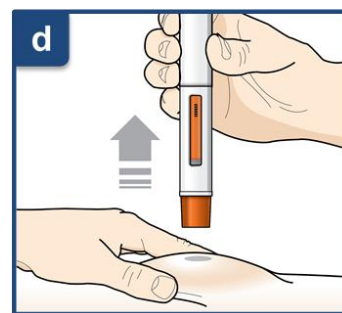
Pressione firmemente para baixo até que você não consiga mais ver o protetor de agulha laranja.

- Você ouvirá o primeiro “clique”, que indica o início da aplicação.
- O êmbolo laranja se moverá para baixo na janela de visualização durante a injeção.



Mantenha pressionado firmemente por 15 segundos.

- Você ouvirá um segundo “clique”, isso indica que a injeção terminou.
- O êmbolo laranja irá preencher a janela de visualização.



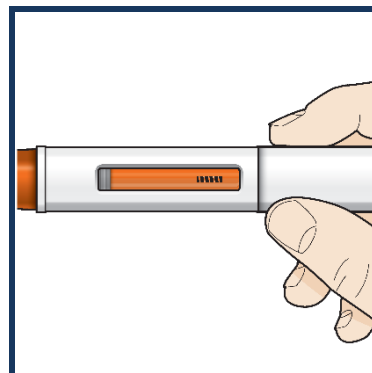
Depois de terminar a injeção, levante a caneta aplicadora para cima.

- O protetor de agulha laranja deslizará para baixo e bloqueará sobre a agulha.

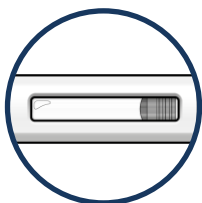
Passo 8 - Verifique a janela de visualização

Verifique a janela de visualização para certificar-se de que todo o medicamento foi injetado.

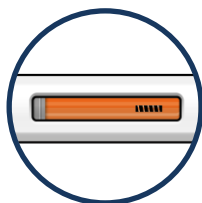
Se a haste do êmbolo laranja não preencher a janela de visualização, você pode não ter recebido a dose completa. Se isso acontecer ou se você tiver qualquer outra dúvida, ligue para o seu médico ou profissional da saúde.



Antes da
injeção



Após a
injeção

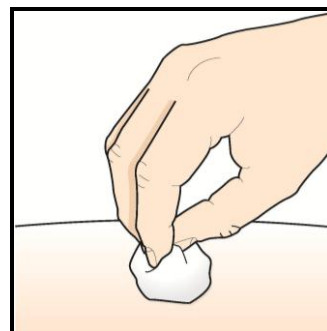


Passo 9 - Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido onde você aplicou. Isto é normal.

Pressione levemente a pele com uma bola de algodão ou gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção. Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo pequeno.



Descartando TEZSPIRE

Passo 10 – Descarte a caneta aplicadora usada com segurança

Cada caneta aplicadora contém uma dose única de **TEZSPIRE** e **não deve ser reutilizada**. **Não** recoloque a tampa na caneta aplicadora.

Coloque a sua caneta usada e a tampa em um **recipiente para objetos perfurocortantes** imediatamente após o uso. Descarte os outros materiais utilizados no lixo doméstico.

Não descarte a caneta aplicadora no lixo doméstico.



Diretrizes para descarte do recipiente para objetos perfurocortantes

Descarte todo o recipiente para objetos perfurocortantes conforme as instruções do seu médico ou profissional de saúde.

Não descarte o recipiente para objetos perfurocortantes usado no lixo doméstico.

Não recicle o recipiente para objetos perfurocortantes usado.

Registro: 1.1618.0295

TEZ_PEN_IFU005



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/06/2023	0629611/23-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/10/2021	4230234/21-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	28/07/2022	Bula Inicial	VP/VPS/ Folheto	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML
			21/06/2023	0629611/23-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/06/2023	Identificação do Medicamento Apresentações	VP/VPS/ Folheto	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC
23/08/2023	0890164/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/08/2023	0890164/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/08/2023	6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC
28/08/2023	0912919/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	25/08/2023	0898623/23-1	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	25/08/2023	Dizeres legais	VP/VPS	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2025	0662540/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/05/2025	0662540/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/05/2025	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VP/VPS	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC
29/08/2025	1160735/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/08/2025	1160735/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/08/2025	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções	VP/VPS	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
----	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	17/01/2025	0070245/25-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	02/02/2026	VP: Identificação do Medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: Identificação do Medicamento 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	210 MG/1,91 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,91 ML + CAN APLIC