SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tezspire 210 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Tezspire 210 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110 mg/ml).

Voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110 mg/ml).

Tezepelumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van de Chinese hamster (Chinese hamster ovary, CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 48 mg L-proline en 0,19 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 210 mg (1,91 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Tezspire is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Tezspire is geïndiceerd als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij volwassen patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) bij wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor Tezspire is geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

Dosering

Tezspire is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de mate waarin de ziekte onder controle is.

Astma
Volwassen en adolescente patiënten (van 12 jaar en ouder)
De aanbevolen dosering van tezepelumab is 210 mg via subcutane injectie elke 4 weken.

CRSwNP
De aanbevolen dosering van tezepelumab voor volwassenen is 210 mg via subcutane injectie elke 4 weken.

Gemiste dosis
Als een dosis werd gemist, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden toegediend. Daarna kan de patiënt de dosering hervatten op de geplande dag van toediening. Als het al tijd is voor de volgende dosis, dien dan toe zoals gepland. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend.

Speciale populaties

Ouderen (van 65 jaar en ouder)
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Tezspire voor de behandeling van astma bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Tezspire voor de behandeling van CRSwNP bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tezspire wordt toegediend als een subcutane injectie.

Een patiënt kan dit geneesmiddel zelf injecteren of de verzorger van de patiënt mag dit geneesmiddel toedienen na getraind te zijn in de subcutane injectietechniek. Patiënten en/of verzorgers moeten vóór gebruik een goede training krijgen over de bereiding en toediening van Tezspire volgens de ‘Gebruiksaanwijzing’.

Tezspire moet worden geïnjecteerd in de dij of buik, behalve in de 5 cm rond de navel. Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of verzorger de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Een patiënt mag niet zelf in de arm injecteren. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, of erythemateus of verhard is. Het wordt aanbevolen om bij elke injectie de injectieplaats af te wisselen.

Uitgebreide instructies voor toediening met de voorgevulde spuit of met de voorgevulde pen zijn te vinden in de ‘Gebruiksaanwijzing’.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Acute astma-exacerbaties

Tezspire mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.

Astma-gerelateerde symptomen of exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling.

Corticosteroïden

Abrupte beëindiging van corticosteroïden na start van de behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder toezicht van een arts uitgevoerd te worden.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie, huiduitslag) kunnen optreden na toediening van tezepelumab (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen).

Een voorgeschiedenis van anafylaxie die geen verband houdt met tezepelumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Tezspire. Patiënten dienen na toediening van Tezspire volgens de klinische praktijk gedurende een passende tijd geobserveerd te worden.

In het geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie (waaronder anafylaxie) dient toediening van tezepelumab onmiddellijk te worden beëindigd en een passende behandeling zoals klinisch geïndiceerd te worden geïnitieerd.

Ernstige infecties

Het blokkeren van thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP) kan theoretisch het risico op ernstige infecties verhogen. In placebogecontroleerde studies werd met tezepelumab geen toename van ernstige infecties waargenomen.

Patiënten met reeds bestaande ernstige infecties moeten worden behandeld voordat de behandeling met tezepelumab wordt gestart. Als patiënten een ernstige infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met tezepelumab, moet de behandeling met tezepelumab worden stopgezet totdat de ernstige infectie is verdwenen.

Ernstige cardiale voorvallen

In een klinisch onderzoek op lange termijn werd een numerieke disbalans in ernstige cardiale voorvallen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tezepelumab in vergelijking met placebo. Er is geen causaal verband tussen tezepelumab en deze voorvallen vastgesteld, noch is er een patiëntenpopulatie geïdentificeerd die risico loopt op deze voorvallen.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiaal voorval (bijvoorbeeld pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en geadviseerd worden onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Als patiënten een ernstig cardiaal voorval ontwikkelen tijdens de behandeling met tezepelumab, moet de behandeling met tezepelumab worden gestopt totdat het acute voorval is gestabiliseerd.

Er zijn momenteel geen gegevens over opnieuw behandelen van patiënten die een ernstig cardiaal voorval of een ernstige infectie ontwikkelen.

Parasitaire (worm)infectie

TSLP kan een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een bekende worminfectie werden uitgesloten van deelname aan de klinische studies. Het is niet bekend of tezepelumab de respons van de patiënt op worminfecties kan beïnvloeden.

Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met tezepelumab. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met tezepelumab worden gestopt tot de infectie verdwenen is.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 210 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat 48 mg L-proline per dosis van 210 mg (1,91 ml). L-proline kan schadelijk zijn voor patiënten met hyperprolinemie.

Dit geneesmiddel bevat 0,19 mg polysorbaat 80 per dosis van 210 mg (1,91 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het gebruik van levend verzwakte vaccins dient te worden vermeden bij patiënten die tezepelumab krijgen.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie met parallelle groepen bij 70 patiënten tussen 12 en 21 jaar met matig tot ernstig astma bleek behandeling met tezepelumab geen invloed te hebben op humorale antilichaamresponsen die waren geïnduceerd door seizoensgebonden quadrivalente griepvaccinatie.

Een klinisch relevant effect van tezepelumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende astmamedicatie wordt niet verwacht. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse had vaak gelijktijdig toegediende astmamedicatie (waaronder leukotriëenreceptorantagonisten, theofylline/aminofylline en orale corticosteroïden) geen effect op de klaring van tezepelumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van tezepelumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Humane IgG-antilichamen, zoals tezepelumab, passeren de placenta; daarom kan tezepelumab mogelijk van de moeder worden overbracht naar de ontwikkelende foetus.

Als voorzorgsmaatregel, heeft het de voorkeur het gebruik van Tezspire te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel voor de zwangere moeder groter is dan enig mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tezepelumab bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze tijdens de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden en kort daarna tot lage concentraties dalen. Daarom kan een risico voor zuigelingen gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten.

Voor deze specifieke periode, moet besloten worden of behandeling met tezepelumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Nadien kan tezepelumab worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding als dit klinisch nodig is.

Zie rubriek 5.3 voor informatie over de uitscheiding van tezepelumab in dierlijke (java-aap) melk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is geen nadelig effect van tezepelumab op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tezspire heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling van astma zijn artralgie (3,8%) en faryngitis (4,1%) en de meest gemelde bijwerking tijdens de behandeling van CRSwNP is faryngitis (5,4%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit klinische studies bij patiënten met ernstig astma en CRSwNP, die ten minste één dosis Tezspire toegediend kregen tijdens studies die 52 weken duurden, en uit postmarketingervaring.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis[a]	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie)	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash[b]	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op de injectieplaats[c]	Vaak

[a] Faryngitis is gedefinieerd door de volgende gegroepeerde voorkeurstermen: faryngitis, faryngitis bacterieel, streptokokkenfaryngitis en virale faryngitis.
[b] Rash is gedefinieerd door de volgende gegroepeerde voorkeurstermen: rash, rash pruritus, rash erythemateus, rash maculo-papulair, rash vlekkerig.
[c] Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats
In de samengevoegde veiligheidsgegevens van PATHWAY en NAVIGATOR traden reacties op de injectieplaats op (bijv. erytheem, zwelling en/of pijn op de injectieplaats) bij 3,8% van de patiënten die werden behandeld met 210 mg tezepelumab, subcutaan elke 4 weken (Q4W).

Pediatrische patiënten

Een totaal van 82 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met ernstig, ongecontroleerd astma nam deel aan de 52 weken durende fase 3-studie NAVIGATOR (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel bij adolescenten was over het algemeen vergelijkbaar met de totale studiepopulatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In klinische studies zijn doses tot 280 mg subcutaan elke 2 weken (Q2W), en tot 700 mg intraveneus elke 4 weken (Q4W), toegediend bij patiënten met astma, zonder bewijs van dosisgerelateerde toxiciteit.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met tezepelumab. Als overdosering optreedt, moet de patiënt ondersteunend worden behandeld met passende monitoring indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX11

Werkingsmechanisme

Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam (IgG2λ) dat gericht is tegen thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP) en de interactie met de heterodimere TSLP-receptor voorkomt. Bij astma en CRSwNP induceren zowel allergische als niet-allergische triggers TSLP-productie. Het blokkeren van TSLP met tezepelumab vermindert een breed spectrum van biomarkers en cytokines die geassocieerd zijn met luchtweg- en slijmvliesontsteking bij astma en CRSwNP (bijv. eosinofielen in het bloed, eosinofielen in de submucosa van de luchtwegen, IgE, FeNO, IL-5 en IL-13); het werkingsmechanisme van tezepelumab bij astma en CRSwNP is echter niet definitief vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Effect op eosinofielen in het bloed en inflammatoire biomarkers en cytokines
In klinische studies bij astma verminderde de subcutane toediening van tezepelumab 210 mg elke 4 weken het aantal eosinofielen in het bloed, FeNO, IL-5-concentratie, IL-13-concentratie en serum-IgE-concentratie ten opzichte van de baseline in vergelijking met placebo. Deze markers waren bijna maximaal onderdrukt na 2 weken behandeling, behalve voor IgE dat geleidelijker afnam. Deze effecten hielden gedurende de gehele behandeling aan.

In een klinische studie bij CRSwNP resulteerde toediening van tezepelumab 210 mg subcutaan elke 4 weken in een vermindering van inflammatoire biomarkers (eosinofielen in het bloed, FeNO [bij deelnemers met comorbide astma] en serum-IgE).

Effect op de eosinofielen in de submucosa van de luchtwegen
In een klinisch onderzoek verminderde subcutane toediening van 210 mg tezepelumab elke 4 weken het aantal eosinofielen in de submucosa met 89% tegenover 25% vermindering in de placebogroep. De vermindering was consistent, ongeacht de inflammatoire biomarkers bij baseline.

Immunogeniciteit

Bij patiënten met astma (NAVIGATOR) werden op elk moment antistoffen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*; ADA) gedetecteerd bij 26 (4,9%) van de 527 patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis tezepelumab tijdens de 52 weken durende studieperiode. Van deze 26 patiënten ontwikkelden 10 patiënten (1,9% van de met tezepelumab behandelde patiënten) tijdens de behandeling optredende ADA en ontwikkelde 1 patiënt (0,2% van de met tezepelumab behandelde patiënten) neutraliserende antilichamen. ADA-titers waren over het algemeen laag en vaak van voorbijgaande aard. Er is geen bewijs van ADA-impact op de farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen.

Bij patiënten met CRSwNP (WAYPOINT) ontwikkelde zich een tijdens de behandeling ontstane ADA-respons bij 6 (4%) van de 164 patiënten die werden behandeld met tezepelumab 210 mg subcutaan elke 4 weken tijdens de 52 weken durende behandelperiode. Neutraliserende antilichaamactiviteit werd gedetecteerd bij 1 van de ADA-positieve patiënten. Hoewel er geen duidelijke invloed was van ADA op de farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid of veiligheid, was het aantal patiënten met een tijdens de behandeling ontstane ADA-respons onvoldoende voor het maken van een formele beoordeling bij CRSwNP.

Klinische werkzaamheid

Astma

De werkzaamheid van tezepelumab werd beoordeeld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met parallelle groepen (PATHWAY en NAVIGATOR) die 52 weken duurden, bij in totaal 1609 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met ernstig astma. In beide studies werden patiënten geïncludeerd zonder dat een minimaal basisniveau van eosinofielen in het bloed of andere inflammatoire biomarkers (bijv. FeNO of IgE) nodig was.

PATHWAY was een 52 weken durende exacerbatiestudie waaraan 550 patiënten (18 jaar en ouder) met ernstig, ongecontroleerd astma deelnamen voor behandeling met tezepelumab 70 mg subcutaan Q4W, tezepelumab 210 mg subcutaan Q4W, tezepelumab 280 mg subcutaan Q2W of placebo. Patiënten moesten een voorgeschiedenis hebben van 2 of meer astma-exacerbaties waarvoor orale of systemische behandeling met corticosteroïden nodig was, of van 1 astma-exacerbatie die resulteerde in ziekenhuisopname in de voorafgaande 12 maanden.

NAVIGATOR was een 52 weken durende exacerbatiestudie waaraan in totaal 1061 patiënten (volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder) met ernstig, ongecontroleerd astma deelnamen en werden behandeld met tezepelumab 210 mg subcutaan Q4W of placebo. Patiënten moesten een voorgeschiedenis hebben van 2 of meer astma-exacerbaties waarvoor behandeling met orale of systemische corticosteroïden nodig was of die resulteerden in een ziekenhuisopname in de voorafgaande 12 maanden.

In zowel PATHWAY als NAVIGATOR moesten patiënten een Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) score van 1,5 of hoger hebben bij de screening, en een verminderde longfunctie bij baseline (pre- bronchodilatoire FEV_1 lager dan 80% van de voorspelde waarde bij volwassenen en lager dan 90% van de voorspelde waarde bij adolescenten). Het was vereist dat patiënten reeds een onderhoudsbehandeling met intermediaire of hoge dosering inhalatiecorticosteroïden (ICS) ontvingen in combinatie met ten minste één ander geneesmiddel met of zonder orale corticosteroïden (OCS). Een hoge ICS-dosis was gedefinieerd als > 500 mcg fluticasonpropionaat of equivalent per dag. De intermediaire ICS-dosis werd gedefinieerd als > 250 tot 500 mcg fluticasonpropionaat of equivalent per dag in PATHWAY en als 500 mcg fluticasonpropionaat of equivalent per dag in NAVIGATOR. Patiënten zetten de astma onderhoudsbehandeling voort gedurende de duur van de studies.

De demografische en baseline kenmerken van deze twee studies worden weergegeven in Tabel 2 hieronder.

Tabel 2 Demografische en baseline kenmerken van de astmastudies

	PATHWAY n = 550	**NAVIGATOR n = 1059**
Gemiddelde leeftijd (jaar) (SD)	52 (12)	50 (16)
Vrouw (%)	66	64
Blank (%)	92	62
Zwart of Afro-Amerikaans (%)	3	6
Aziatisch (%)	3	28
Spaans of latino (%)	1	15
Gemiddelde astmaduur (jaar) (SD)	17 (12)	22 (16)
Nooit gerookt (%)	81	80
Gebruik ICS in hoge dosering (%)	49	75
OCS-gebruik (%)	9	9
Gemiddeld aantal exacerbaties in het voorgaande jaar (SD)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Gemiddelde baseline FEV_1 % van voorspeld (SD)	60 (13)	63 (18)
Gemiddelde pre-bronchodilatoire FEV_1 (l) (SD)	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)
Gemiddelde post-bronchodilatoire FEV_1 reversibiliteit (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
Gemiddelde baseline aantal EOS in bloed (cellen/µl) (SD)	371 (353)	340 (403)
Aantal EOS in bloed ≥150 cellen/µl (%)	76	74
Positieve allergische status (%)[a]	46	64
Gemiddelde FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO ≥ 25 ppb (%)	44	59
Gemiddelde ACQ-6 (SD)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
Aantal EOS in bloed ≥ 150 cellen/µl en FeNO ≥ 25 ppb (%)	38	47

[a] Positieve allergische status zoals gedefinieerd door een positief serum-IgE-resultaat dat specifiek is voor enig niet-seizoensgebonden aeroallergeen in het FEIA-panel.
ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; EOS, eosinofielen; FEIA, Fluorescerende enzym-immunoassay; FeNO, fractioneel uitgeademd stikstofmonoxide (*Fractional exhaled nitric oxide*); FEV_1, Geforceerd expiratoir volume in één seconde (*Forced expiratory volume in one second*); ICS, inhalatiecorticosteroïden; IgE, immunoglobuline E; OCS, orale corticosteroïden; ppb, delen per miljard (*Parts per billion*); SD, standaarddeviatie.

De hieronder samengevatte resultaten zijn voor het aanbevolen doseringsschema van tezepelumab 210 mg subcutaan Q4W.

Exacerbaties

Het primaire eindpunt voor PATHWAY en NAVIGATOR was het aantal ernstige astma-exacerbaties gemeten gedurende 52 weken. Ernstige astma-exacerbaties werden gedefinieerd als verergering van astma waarbij het gebruik van, of de verhoging van, orale of systemische corticosteroïden gedurende ten minste 3 dagen of een eenmalige depo-injectie met corticosteroïden, en/of bezoeken aan de spoedeisende hulp waarbij het gebruik van orale of systemische corticosteroïden en/of ziekenhuisopname nodig was.

In zowel PATHWAY als NAVIGATOR vertoonden patiënten die tezepelumab kregen significante verminderingen van het aantal jaarlijkse ernstige astma-exacerbaties in vergelijking met placebo (Tabel 3 en Tabel 4). Er waren ook minder exacerbaties die bezoeken aan de spoedeisende hulp en/of ziekenhuisopname vereisten bij patiënten die werden behandeld met tezepelumab in vergelijking met placebo. In PATHWAY en NAVIGATOR namen ernstige astma-exacerbaties, die bezoeken aan de spoedeisende hulp en/of ziekenhuisopname vereisten, bij 210 mg tezepelumab subcutaan Q4W af met respectievelijk 85% en 79%.

Tabel 3 Aantal ernstige exacerbaties op week 52 in NAVIGATOR[a]

	Tezepelumab (n = 528)	**Placebo (n = 531)**
Jaarlijks aantal ernstige astma-exacerbaties		
Aantal	0,93	2,10
Rate ratio (95% BI)	0,44 (0,37; 0,53)	
p-waarde	<0,001	

[a] Tijd *at risk* wordt gedefinieerd als de totale tijdsduur waarin een nieuwe exacerbatie kan optreden (d.w.z. totale *follow-up* tijd min de tijd tijdens exacerbatie en 7 dagen daaropvolgend)
BI, betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4 Aantal ernstige exacerbaties op week 52 in PATHWAY[a]

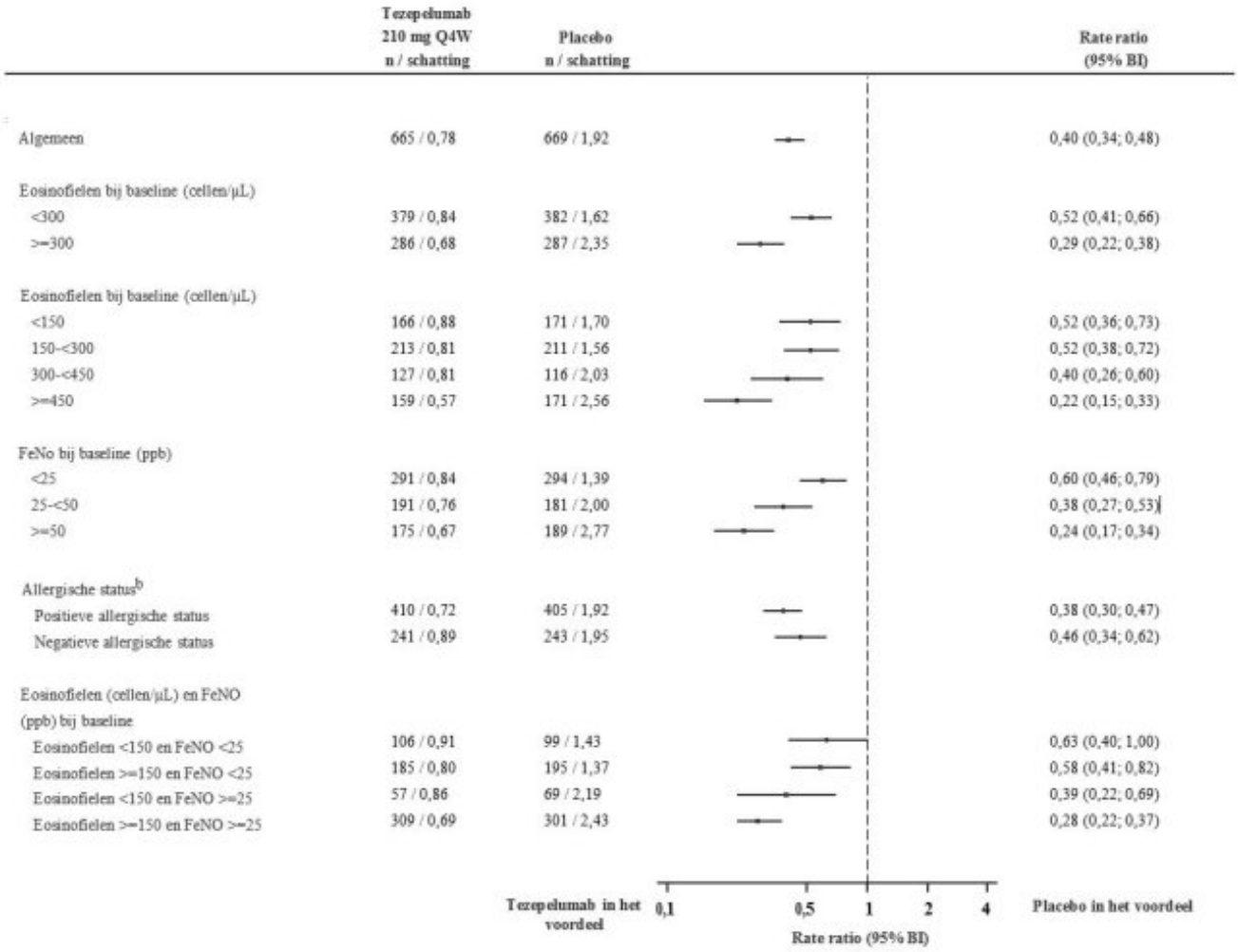
	Tezepelumab (n = 137)	**Placebo (n = 138)**
Jaarlijks aantal ernstige astma-exacerbaties		
Aantal	0,20	0,72
Rate ratio (95% BI)	0,29 (0,16; 0,51)	
p-waarde	<0,001	

[a] Tijd *at risk* wordt gedefinieerd als de totale *follow-up* tijd
BI, betrouwbaarheidsinterval

Subgroepanalyse
In NAVIGATOR liet tezepelumab een vermindering van het aantal ernstige astma-exacerbaties zien, ongeacht de baselinewaarden van eosinofielen in het bloed, FeNO en de allergische status (bepaald door een niet-seizoensgebonden aeroallergeen-specifiek IgE). Vergelijkbare resultaten werden gezien in PATHWAY. Zie Afbeelding 1.

In NAVIGATOR waren de verminderingen van het aantal ernstige astma-exacerbaties groter naarmate het aantal eosinofielen in het bloed bij baseline en de FeNO-baselinewaarden toenamen (rate ratio = 0,79 [95% BI: 0,48; 1,28] voor patiënten met zowel een baseline-aantal eosinofielen in het bloed < 150 cellen/µl als FeNO- baselinewaarde < 25 ppb; rate ratio = 0,30 [95% BI: 0,23; 0,40] voor patiënten met zowel baseline-aantal eosinofielen in het bloed ≥ 150 cellen/µl en FeNO-baselinewaarde ≥ 25 ppb).

Afbeelding 1 Rate ratio op jaarbasis van ernstige astma-exacerbaties gedurende 52 weken voor verschillende baseline-biomarkers voor de volledige analyseset (samengevoegde gegevens van NAVIGATOR en PATHWAY)[a]



[a] Tijd *at risk* wordt gedefinieerd als de totale tijdsduur waarin een nieuwe exacerbatie kan optreden (d.w.z. totale *follow-up* tijd min de tijd tijdens exacerbatie en 7 dagen daaropvolgend)
[b] Allergische status zoals gedefinieerd door een serum-IgE-resultaat dat specifiek is voor enig niet-seizoensgebonden aeroallergeen in het FEIA-panel.

Longfunctie

Verandering ten opzichte van baseline in FEV_1 werd beoordeeld als een secundair eindpunt in NAVIGATOR. Vergeleken met placebo gaf tezepelumab klinisch relevante verbeteringen in de gemiddelde verandering in FEV_1 ten opzichte van baseline (Tabel 5).

Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten

Veranderingen ten opzichte van baseline in ACQ-6, *Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire* voor 12 jaar en ouder [AQLQ(S)+12]- en wekelijkse gemiddelde *Asthma Symptom Diary* (ASD)-scores werden beoordeeld als secundaire eindpunten in NAVIGATOR. De ernst van piepende ademhaling, kortademigheid, hoesten en beklemd gevoel op de borst werden tweemaal per dag beoordeeld ('s morgens en' s avonds). Nachtelijk ontwaken en activiteit werden dagelijks beoordeeld. De totale ASD-score werd berekend als het gemiddelde van 10 items (Tabel 5).

Verbeteringen in ACQ-6 en AQLQ(S)+12 werden al op respectievelijk 2 en 4 weken na toediening van tezepelumab waargenomen en hielden in beide studies aan tot week 52.

Tabel 5 Resultaten van belangrijke secundaire eindpunten op week 52 in NAVIGATOR[a]

	Tezepelumab	Placebo
Pre- bronchodilatoire FEV_1		
n	527	531
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline (L)	0,23	0,10
LS gemiddeld verschil met placebo (L) (95% BI)	0,13 (0,08; 0,18)	
p-waarde	<0,001	
AQLQ(S)+12 totaalscore		
n	525	526
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline	1,48	1,14
Verschil met placebo (95% BI)	0,33 (0,20; 0,47)	
p-waarde	<0,001	
ACQ-6 score		
n	527	531
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline	-1,53	-1,20
Verschil met placebo (95% BI)	-0,33 (-0,46; -0,20)	
p-waarde	<0,001	
ASD		
n	525	531
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline	-0,70	-0,59
Verschil met placebo (95% BI)	-0,11 (-0,19; -0,04)	
p-waarde	0,004	

[a] Schattingen zijn afgeleid van een *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) gebruikmakend van alle beschikbare gegevens van patiënten met ten minste 1 verandering ten opzichte van de baselinewaarde, inclusief gegevens na stopzetting.
ACQ-6, *Asthma Control Questionnaire* 6; AQLQ(S)+12, *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire* voor 12 jaar en ouder; ASD, *Asthma Symptom Diary*; BI, Betrouwbaarheidsinterval; FEV_1, *Forced expiratory volume in one second*; LS, *Least square*; n, Aantal patiënten dat bijdraagt aan de analyse (FA) met ten minste 1 verandering ten opzichte van de baselinewaarde.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Van de 665 patiënten met astma die werden blootgesteld aan 210 mg tezepelumab, subcutaan Q4W in PATHWAY en NAVIGATOR, waren in totaal 119 patiënten 65 jaar of ouder, waarvan 32 patiënten 75 jaar of ouder waren. De veiligheid in deze leeftijdsgroepen was vergelijkbaar met die van de totale onderzoekspopulatie. De werkzaamheid in deze leeftijdsgroepen was vergelijkbaar met die van de totale onderzoekspopulatie in NAVIGATOR. PATHWAY omvatte onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder om de werkzaamheid in deze leeftijdsgroep te bepalen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De werkzaamheid van tezepelumab werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle groep, multicenter, placebogecontroleerde studie (WAYPOINT) met een 52 weken durende behandelingsduur, uitgevoerd bij 408 patiënten van 18 jaar en ouder die een standaardbehandeling kregen voor CRSwNP. Deze studie omvatte patiënten met symptomatische CRSwNP ondanks behandeling met systemische corticosteroïden in de afgelopen 12 maanden en/of een voorgeschiedenis van sinonasale chirurgie, of contra-indicaties/intolerantie voor een van beide.

De patiënten kregen tezepelumab 210 mg of placebo subcutaan Q4W gedurende 52 weken in aanvulling op intranasale corticosteroïdbehandeling (bijv. mometasonefuroaat neusspray) voor CRSwNP.

De demografische en baseline kenmerken van WAYPOINT worden weergegeven in Tabel 6 hieronder.

Tabel 6 Demografische en baseline kenmerken van WAYPOINT

	WAYPOINT N=408[a]
Gemiddelde leeftijd (jaar) (SD)	50 (14)
Man (%)	65
Gemiddelde CRSwNP duur (jaar) (SD)	13 (10)
Patiënten met ≥1 voorafgaande chirurgie (%)	71
Patiënten die systemische corticosteroïden gebruikten voor CRSwNP in het afgelopen jaar (%)	58
Gemiddelde totale NPS[b] (SD), bereik 0-8	6,1 (1,2)
Gemiddelde 2-wekelijkse NCS[b, c] (SD), bereik 0-3	2,6 (0,5)
Gemiddelde LMK sinus CT totaalscore[b] (SD), bereik 0-24	19 (4)
Gemiddeld 2-wekelijks reukverlies[b, d] (SD), bereik 0-3	2,9 (0,4)
Gemiddelde SNOT-22 totaalscore[b] (SD), bereik 0-110	69 (18)
Gemiddelde eosinofielen in het bloed (cellen/µl) (SD)	360 (235)
Gemiddelde totale IgE IE/ml (SD)	176 (285)
Astma/NSAID-ERD/AERD[e] (%)	61
NSAID-ERD/AERD (%)	17
Allergische rinitis (%)	14

[a] Aantal patiënten (N) =407 voor gemiddelde totale NPS; N=406 voor gemiddelde 2-wekelijkse NCS en gemiddeld 2-wekelijks reukverlies; N=404 voor gemiddelde LMK sinus CT totaalscore en gemiddelde eosinofielen in het bloed; N=389 voor gemiddeld totaal IgE.
[b] Hogere scores duiden op een grotere ernst van de ziekte of symptomen.
[c] Beoordeeld als onderdeel van de *Nasal Polyposis Symptom Diary* (NPSD).
[d] Beoordeeld aan de hand van moeite met reukvermogen score in de NPSD.
[e] Op 3 na hadden alle patiënten met AERD of NSAID ERD in deze subgroep ook een gerapporteerde diagnose van astma.
AERD, door aspirine verergerde luchtwegaandoening [*Aspirin exacerbated respiratory disease*]; CRSwNP, chronische rinosinusitis met neuspoliepen [*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*]; CT, computertomografie; IgE, immunoglobuline E; IE, internationale eenheden; LMK, Lund-Mackay; NCS, score voor neusverstopping [nasal congestion score]; NPS, score voor neuspoliepen [*Nasal polyp score*]; NSAID-ERD, door niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen verergerde respiratoire aandoening [*Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*]; SD, standaard deviatie; SNOT-22, 22-item Sinonasale Uitkomstentest [*Sino-Nasal Outcome Test*].

De coprimaire werkzaamheidseindpunten waren verandering ten opzichte van baseline in de totale nasale poliepscore (NPS) geëvalueerd door nasale endoscopie op week 52 zoals beoordeeld door onafhankelijke geblindeerde beoordelaars, en verandering ten opzichte van baseline in 2-wekelijkse gemiddelde nasale congestiescore (NCS) geëvalueerd als onderdeel van de Nasal Polyposis Symptom Diary (NPSD) op week 52. De totale NPS werd beoordeeld op een categorische schaal (0 tot 8). Neusverstopping werd dagelijks door de patiënten beoordeeld op een categorische schaal van ernst van 0 tot 3. Niet-gecorrigeerde p-waarden worden weergegeven voor WAYPOINT.

Patiënten die behandeld werden met tezepelumab hadden statistisch significante verbeteringen in de totale NPS en 2-wekelijks gemiddelde NCS op week 52 vergeleken met placebo (zie tabel 7).

De resultaten voor de coprimaire en belangrijke secundaire eindpunten in WAYPOINT worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Resultaten van coprimaire en belangrijke secundaire eindpunten in WAYPOINT

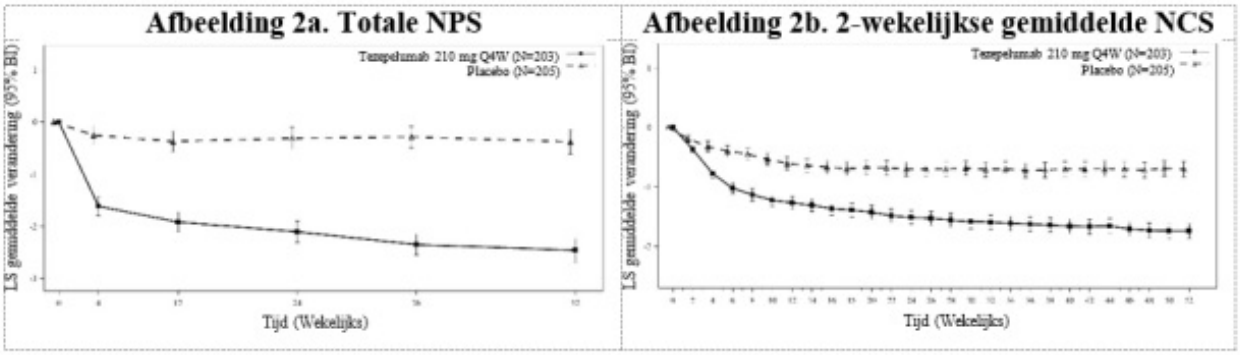
	Tezepelumab (N=203)	Placebo (N=205)	p-waarde[a]
Coprimaire eindpunten			
NPS op week 52			
Baseline gemiddeld	6,1	6,1	

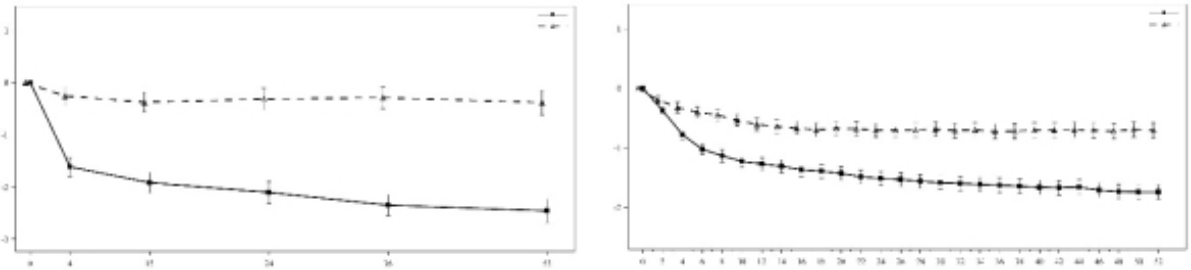
LS gemiddelde verandering	-2,46	-0,38	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-2,08 (-2,40, -1,76)		<0,0001
NCS op week 52			
Baseline gemiddeld	2,59	2,55	
LS gemiddelde verandering	-1,74	-0,70	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-1,04 (-1,21, -0,87)		<0,0001
Belangrijke secundaire eindpunten			
Reukverlies[b] op week 52			
Baseline gemiddeld	2,9	2,8	
LS gemiddelde verandering	-1,26	-0,26	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-1,01 (-1,18, -0,83)		<0,0001
SNOT-22 op week 52			
Baseline gemiddeld	68,2	69,2	
LS gemiddelde verandering	-45,02	-17,58	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-27,44 (-32,51, -22,37)		<0,0001
Lund Mackay score (LMK) op week 52			
Baseline gemiddeld	18,9	18,5	
LS gemiddelde verandering	-6,27	-0,57	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-5,70 (-6,37, -5,03)		<0,0001
Tijd tot beslissing van eerste sinonasale chirurgie en/of SCS voor CRSwNP tot week 52			
Percentage patiënten (%)[c]	5,7	31,4	
% Vermindering vs. placebo [Hazard ratio (95% BI)]	92% [0,08 (0,03, 0,16)]		<0,0001
Tijd tot beslissing van eerste sinonasale chirurgie tot week 52			
Percentage patiënten (%)[c]	0,5	22,0	
% Vermindering vs. placebo [Hazard ratio (95% BI)]	98% [0,02 (0,00, 0,09)]		<0,0001
Tijd tot eerste gebruik van SCS voor CRSwNP tot week 52			
Percentage patiënten (%)[c]	5,2	19,3	
% Vermindering vs. placebo [Hazard ratio (95% BI)]	89% [0,11 (0,04, 0,25)]		<0,0001
Totaal Symptoom Score (TSS) op week 52			
Baseline gemiddeld	16,3	16,4	
LS gemiddelde verandering	-10,39	-3,43	
LS gemiddeld verschil vs. placebo (95% BI)	-6,96 (-8,09, -5,83)		<0,0001

[a] Niet-gecorrigeerde p-waarden worden weergegeven. Statistisch significant na multipliciteitscorrectie.
[b] Verandering ten opzichte van baseline in reukverlies geëvalueerd als 2-wekelijkse gemiddelde moeite met reukvermogen itemscore in de NPSD.
[c] Kaplan-Meier schattingen voor het percentage patiënten met voorvallen.
CRSwNP, Chronische rinosinusitis met neuspoliepen [*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*]; BI, Betrouwbaarheidsinterval; LS [*least squared*] gemiddelde verandering, volgens de kleinste-kwadratenmethode berekende gemiddelde verandering ten opzichte van baseline; scoreverlaging duidt

op verbetering; NCS, Neusverstopping score [Nasal congestion score]; NPS, Neuspoliep score [Nasal polyp score]; SCS, Systemische corticosteroïden; SD, Standaarddeviatie; SNOT-22, 22-item Sinonasale Uitkomst Test [*Sino-Nasal Outcome Test*].

Afbeelding 2 LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de totale neuspoliep score (NPS) en 2-wekelijkse gemiddelde neusverstopping score (NCS) tot week 52





Verbetering in reukverlies bij patiënten behandeld met tezepelumab in vergelijking met patiënten behandeld met placebo werd al gezien bij de eerste beoordeling na 2 weken.

Pediatrische patiënten

Astma

In totaal 82 adolescenten van 12 tot 17 jaar met ernstig, ongecontroleerd astma namen deel aan NAVIGATOR en werden behandeld met tezepelumab (n = 41) of placebo (n = 41). Van de 41 adolescenten die met tezepelumab werden behandeld, gebruikten 15 bij aanvang van de studie een hoge dosis ICS. Het jaarlijks aantal astma-exacerbaties dat werd waargenomen bij adolescenten die met tezepelumab werden behandeld, was 0,68 versus 0,97 voor placebo (rate ratio 0,70, 95% BI: 0,34; 1,46). De LS-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline voor FEV_1 die werd waargenomen bij adolescenten behandeld met tezepelumab, was 0,44 liter versus 0,27 liter voor placebo (LS-gemiddeld verschil 0,17 liter; 95% BI: -0,01; 0,35). De farmacodynamische respons bij adolescenten was over het algemeen vergelijkbaar met die van de totale onderzoekspopulatie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tezspire in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

CRSwNP

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Tezspire in alle subgroepen van de pediatrische populatie met CRSwNP (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tezepelumab is vergelijkbaar bij patiënten met astma en CRSwNP.

De farmacokinetiek van tezepelumab was dosisproportioneel na subcutane toediening over een dosisbereik van 2,1 mg tot 420 mg.

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane toediening werd de maximale serumconcentratie bereikt in ongeveer 3 tot 10 dagen. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was de geschatte absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 77%. Er was geen klinisch relevant verschil in biologische beschikbaarheid bij toediening op verschillende injectieplaatsen (buik, dij of bovenarm).

Distributie

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was het centrale en perifere distributievolume van tezepelumab respectievelijk 3,9 l en 2,2 l voor een persoon van 70 kg.

Biotransformatie

Tezepelumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG2λ) dat wordt afgebroken door proteolytische enzymen die wijd verspreid in het lichaam zijn en niet worden gemetaboliseerd door leverenzymen.

Eliminatie

Als een humaan monoklonaal antilichaam wordt tezepelumab geëlimineerd door intracellulair katabolisme en er is geen bewijs van target-gemedieerde klaring. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was de geschatte klaring voor tezepelumab 0,17 l/d voor een persoon van 70 kg. De eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 26 dagen.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras
Op basis van populatiefarmacokinetische analyse hadden leeftijd, geslacht en ras geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van tezepelumab.

Lichaamsgewicht
Op basis van populatiefarmacokinetische analyse werd een hoger lichaamsgewicht geassocieerd met een lagere blootstelling. Het effect van het lichaamsgewicht op de blootstelling had echter geen betekenisvolle invloed op de werkzaamheid of op de veiligheid en vereist geen dosisaanpassing.

Pediatrische patiënten
Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was er geen klinisch betekenisvol leeftijdsgerelateerd verschil in de farmacokinetiek van tezepelumab tussen volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met astma. Tezepelumab is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar voor de behandeling van astma of bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de behandeling van CRSwNP (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)
Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was er geen klinisch betekenisvol verschil in de farmacokinetiek van tezepelumab tussen patiënten van 65 jaar of ouder en jongere patiënten.

Nierfunctiestoornis
Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om het effect van nierfunctiestoornis op tezepelumab te onderzoeken. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse was de klaring van tezepelumab vergelijkbaar bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring 60 tot < 90 ml/min), matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot < 60 ml/min) en die met een normale nierfunctie (creatinine klaring ≥ 90 ml/min). Tezepelumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min); tezepelumab wordt echter niet renaal geklaard.

Leverfunctiestoornis
Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om het effect van leverinsufficiëntie op tezepelumab te onderzoeken. IgG-monoklonale antilichamen worden niet primair via de lever geklaard; verandering in leverfunctie zal naar verwachting geen invloed hebben op de klaring van tezepelumab. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse hadden baseline-biomarkers voor de leverfunctie (ALAT, ASAT en bilirubine) geen effect op de klaring van tezepelumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering waaronder veiligheidsfarmacologie en evaluaties van de vruchtbaarheid, en een ePPND (*enhanced Pre- and Post-Natal Development*) reproductietoxiciteitsonderzoek bij java-apen bij doses tot 300 mg/kg/week (met blootstellingen van meer dan 100 keer de klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens [MRHD]).

Tezepelumab wordt bij apen in de melk uitgescheiden, zij het in lage concentraties (< 1%).

Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam, en daarom zijn studies naar genotoxiciteit en carcinogeniteit niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur (E 260)
L-proline
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Tezspire kan maximaal 30 dagen bij kamertemperatuur (20°C – 25°C) worden bewaard. Na verwijdering uit de koelkast moet Tezspire binnen 30 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Voor bewaren na verwijdering uit de koelkast, zie rubriek 6.3.
De voorgevulde spuit of de voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden. Niet aan hitte blootstellen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit

1,91 ml oplossing in een gesiliconiseerde type I glazen voorgevulde spuit, bestaande uit een 27-gauge ½-inch (12,7 mm) roestvrijstalen speciale dunwandige naald bedekt met een stugge naaldbeschermer en broombutyl plunjerstop. De voorgevulde spuit is uitgerust met een naaldbeschermer en een verlengde vingerflens.

Verpakkingsgrootten:
Verpakking met 1 voorgevulde spuit.
Meerstuksverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Voorgevulde pen

1,91 ml oplossing in een gesiliconiseerde type I glazen voorgevulde spuit, bestaande uit een 27-gauge ½-inch (12,7 mm) roestvrijstalen speciale dunwandige naald bedekt met een naaldbeschermer en plunjerstop. De voorgevulde pen is samengesteld uit de voorgevulde spuit en een met de hand te bedienen injectiehulpmiddel (veermechanisme).

Verpakkingsgrootten:
Verpakking met 1 voorgevulde pen.
Meerstuksverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Haal vóór toediening de doos uit de koelkast en laat Tezspire op kamertemperatuur komen. Dit duurt doorgaans 60 minuten.

Inspecteer Tezspire vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Tezspire is helder tot opalescent, kleurloos tot lichtgeel. Gebruik dit geneesmiddel niet als de vloeistof troebel of verkleurd is of als het grote deeltjes of vreemde deeltjes bevat.

Aanvullende informatie en instructies voor de voorbereiding en toediening van Tezspire met behulp van de voorgevulde spuit of voorgevulde pen worden gegeven in de bijsluiter en de ‘Gebruiksaanwijzing’.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1677/001	1 voorgevulde spuit
EU/1/22/1677/002	Meerstuksverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten
EU/1/22/1677/003	1 voorgevulde pen
EU/1/22/1677/004	Meerstuksverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.