

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEVALIZU Concentrado Para Solución Para Perfusión 10 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado contiene 10 mg de reslizumab.

Cada vial contiene 100 mg de reslizumab en 10 ml (10 mg/mL).

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de mieloma de ratón (NS0) mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 100 mg contiene 0,20 mmol (4,6 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución entre transparente y ligeramente turbia opalescente, entre incolora y ligeramente amarillenta, con un pH de 5,5. Puede contener partículas proteínicas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TEVALIZU está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave insuficientemente controlada con el tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

TEVALIZU debe ser prescrito por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la indicación anteriormente mencionada (ver sección 4.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

PosologíaPacientes de menos de 35 kg o más de 199 kg

La dosis recomendada es de 3 mg/kg de peso corporal. El volumen (en ml) que es necesario obtener del (de los) vial(es) se debe calcular de la siguiente manera: $0,3 \times$ peso corporal del paciente (en kg).

Pacientes de entre 35 kg y 199 kg

La dosis recomendada se alcanza utilizando la pauta posológica referida a viales de la tabla 1 que figura a continuación. La dosis recomendada se basa en el peso corporal del paciente y solo se debe ajustar si se producen cambios importantes en el peso corporal.

Tabla : Pauta posológica referida a viales* para pacientes con peso corporal entre 35 kg y 199 kg.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Dosis total de reslizumab (mg)</u>	<u>Número de cada vial**</u>
		<u>Viales con 10 ml de concentrado (100 mg de reslizumab)</u>
<u>35-41</u>	<u>100</u>	<u>1</u>
<u>42-49</u>	<u>125</u>	<u>1</u>
<u>50-58</u>	<u>150</u>	<u>1</u>
<u>59-66</u>	<u>175</u>	<u>1</u>
<u>67-74</u>	<u>200</u>	<u>2</u>
<u>75-83</u>	<u>225</u>	<u>2</u>
<u>84-91</u>	<u>250</u>	<u>2</u>
<u>92-99</u>	<u>275</u>	<u>2</u>
<u>100-108</u>	<u>300</u>	<u>3</u>
<u>109-116</u>	<u>325</u>	<u>3</u>
<u>117-124</u>	<u>350</u>	<u>3</u>
<u>125-133</u>	<u>375</u>	<u>3</u>
<u>134-141</u>	<u>400</u>	<u>4</u>
<u>142-149</u>	<u>425</u>	<u>4</u>
<u>150-158</u>	<u>450</u>	<u>4</u>
<u>159-166</u>	<u>475</u>	<u>4</u>
<u>167-174</u>	<u>500</u>	<u>5</u>
<u>175-183</u>	<u>525</u>	<u>5</u>
<u>184-191***</u>	<u>550</u>	<u>5</u>
<u>192-199***</u>	<u>575</u>	<u>5</u>

* Esta pauta posológica está basada en una dosis máxima de 3 mg/kg. ** Se debe utilizar el volumen nominal de los viales (10 ml o 2,5 ml para cada vial). *** No se han estudiado pacientes de más de 188 kg de peso.

Duración del tratamiento

TEVALIZU está indicado como tratamiento de larga duración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones.

Omisión de una dosis

Si se omite una perfusión de reslizumab en la fecha planeada, se debe reanudar el tratamiento lo antes posible con la dosis y la pauta de administración indicadas. No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados sobre el uso del reslizumab en pacientes mayores de 75 años. Dado que la exposición a reslizumab observada en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en pacientes de 18 a < 65 años de edad, no se recomienda ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TEVALIZU en niños y adolescentes de hasta 17 años para la indicación de TEVALIZU. No se dispone de datos para niños de hasta 11 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

TEVALIZU es solo para perfusión intravenosa. No se debe administrar por vía subcutánea, oral o intramuscular.

Se debe dispensar el volumen adecuado de TEVALIZU a una bolsa de perfusión que contenga 50 ml de solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. El volumen (en mililitros) que es necesario obtener del (de los) vial(es) se debe calcular de la siguiente manera: $0,3 \times$ peso corporal del paciente (en kilogramos).

A continuación, el medicamento diluido se debe administrar en perfusión intravenosa durante 20-50 minutos a través de un filtro para perfusión de baja unión a proteínas, no pirógeno, estéril y de un solo uso (0,2 μ m). TEVALIZU no se debe administrar en forma de inyección en bolus ni como concentrado sin diluir.

La perfusión se debe suspender inmediatamente si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad a reslizumab o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reslizumab no se debe usar para tratar las exacerbaciones agudas del asma.

Durante el tratamiento se pueden producir exacerbaciones o síntomas relacionados con el asma. Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico si el asma sigue sin estar controlada o empeora tras el inicio del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración

Se han notificado reacciones sistémicas agudas, incluidas reacciones anafilácticas, en asociación con reslizumab (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas se observaron durante la perfusión o en los 20 minutos siguientes a su finalización. Se deben vigilar a los pacientes durante la administración de reslizumab y durante un periodo de tiempo adecuado tras su administración. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente la administración de reslizumab y administrarse el tratamiento médico adecuado; reslizumab se debe suspender permanentemente (ver sección 4.3).

Infecciones parasitarias (por helmintos)

Los eosinófilos pueden estar involucrados en la respuesta inmunitaria a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes que padezcan infecciones preexistentes por helmintos deben ser tratados antes de comenzar el tratamiento con reslizumab. Si los pacientes contraen la infección durante el tratamiento con reslizumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente el tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con reslizumab. Los datos in vitro indican que es improbable que la IL-5 y reslizumab afecten a la actividad de las enzimas CYP1A2, 3A4 o 2B6. Considerando las características de reslizumab, no cabe esperar interacciones farmacológicas. Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional confirman que el uso concomitante de antagonistas de los leucotrienos o de corticosteroides sistémicos no afecta a la farmacocinética de reslizumab (ver sección 5.2).

No se ha estudiado reslizumab en pacientes tratados al mismo tiempo con medicamentos inmunodepresores distintos de los corticosteroides orales; por consiguiente, se desconoce el perfil de seguridad y eficacia de reslizumab en estos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

No se ha estudiado reslizumab en pacientes que reciben vacunas vivas. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección de personas que reciben vacunas vivas a pacientes tratados con reslizumab ni sobre la respuesta a nuevas inmunizaciones en pacientes tratados con reslizumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Reslizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TEVALIZU durante el embarazo. Se debe tener en cuenta que reslizumab tiene una semivida larga (ver sección 5.2).

Lactancia

Se desconoce si reslizumab se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que reslizumab se excreta en la leche. En los seres humanos, durante los primeros días tras el parto se pueden transferir anticuerpos a los recién nacidos a través de la leche. En este breve periodo no se puede descartar un riesgo para el niño alimentado al pecho. Posteriormente, TEVALIZU se puede usar durante la lactancia si procede.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TEVALIZU sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento fue la elevación de la creatina-fosfocinasa en sangre, que se produjo en aproximadamente el 2% de los pacientes. Se produjo una reacción anafiláctica (ver sección 4.4) en menos del 1% de los pacientes.

Durante estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a cualquier acontecimiento adverso fue del 5% tanto en los grupos tratados con 3 mg/kg de reslizumab como en los grupos que recibieron un placebo.

Tabla de reacciones adversas

En total, 2.195 sujetos recibieron al menos una dosis de reslizumab. De ellos, 1.006 pacientes asmáticos estuvieron expuestos durante al menos 6 meses, 759 estuvieron expuestos durante al menos 1 año y 237 estuvieron expuestos durante más de 2 años (hasta un máximo de 3 años). Se han notificado las siguientes reacciones adversas con reslizumab durante ensayos del asma controlados con placebo de hasta 52 semanas de tratamiento con una dosis de 3 mg/kg administrada por vía intravenosa (1.028 pacientes). En la tabla 1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

que figura a continuación, se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia (las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes $[\geq 1/10]$, frecuentes $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$, poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$, raras $[\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000]$, muy raras $[< 1/10.000]$, frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]).

Tabla 1. Reacciones Adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Trastorno del sistema inmunológico</i>	Proco Frecuentes	Reacción Anafiláctica*
<i>Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes	Mialgia*
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Elevación de la creatina-fosfocinasa en sangre*
*Ver la subsección "Descripción de reacciones adversa seleccionadas" a continuación		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacción anafiláctica

Se notificó y se consideró relacionada con reslizumab una reacción adversa grave de reacción anafiláctica en 3 pacientes (0,19%) durante los estudios controlados con placebo y sin enmascaramiento realizados en el asma. Estas reacciones se observaron durante o en los 20 minutos siguientes a la finalización de la perfusión de reslizumab y se notificaron ya con la segunda dosis de reslizumab. Se resolvieron completamente con el tratamiento habitual sin efectos residuales. Las manifestaciones consistieron en afectación de la piel o las mucosas, disnea, sibilancias, síntomas gastrointestinales y escalofríos. Estos casos causaron la suspensión del tratamiento. Debido a la superposición de los signos y síntomas, no fue posible distinguir en todos los casos entre reacción anafiláctica, otra reacción de hipersensibilidad y reacción relacionada con la perfusión (ver sección 4.4).

Mialgia

Se notificó mialgia en el 0,97% de los pacientes (10 de 1.028) en el grupo tratado con 3 mg/kg de reslizumab de los ensayos sobre el asma controlados con placebo en comparación con el 0,55% de los pacientes (4 de 730) del grupo del placebo.

Elevación de la creatina-fosfocinasa en sangre

Las elevaciones de la creatina-fosfocinasa en sangre fueron transitorias y asintomáticas y no causaron la suspensión del tratamiento.

Neoplasias malignas

En estudios clínicos controlados con placebo, se notificó al menos una neoplasia maligna en 6 de 1.028 pacientes (0,6%) que recibieron 3 mg/kg de reslizumab en comparación con 2 de 730 pacientes (0,3%) en el grupo placebo. Las neoplasias malignas observadas en los pacientes tratados con reslizumab fueron de diversa naturaleza y no mostraron una concentración en ningún tipo de tejido concreto.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

La experiencia en pacientes pediátricos es limitada (ver sección 5.1). Los datos no indicaron una diferencia en el perfil de seguridad de reslizumab en pacientes pediátricos en comparación con el de los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

La dosis única más alta administrada por vía intravenosa notificada fue de 12,1 mg/kg y no tuvo consecuencias clínicas para el paciente. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si aparecen signos o síntomas de reacciones adversas y para administrarle el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias para uso sistémico; código ATC: R03DX08

Mecanismo de acción

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4, κ) frente a la interleucina-5 (IL-5) humana. Reslizumab se une específicamente a la IL-5 e interfiere con la unión de la IL-5 a su receptor de la superficie celular. La IL-5 es una citocina clave responsable de la diferenciación, la maduración, el reclutamiento y la activación de los eosinófilos humanos. Reslizumab se une a la IL-5 humana con una afinidad picomolar bloqueando su función biológica; en consecuencia, la supervivencia y la actividad de los eosinófilos disminuyen.

Efectos farmacodinámicos

Efecto en los eosinófilos en el esputo

El efecto de reslizumab en pacientes con asma y recuentos elevados de eosinófilos en el esputo (al menos un 3%) fue evaluado en un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 15 semanas de duración con reslizumab en dosis de 3 mg/kg. Se midieron los eosinófilos en el esputo en un subgrupo de 38 pacientes adultos al final del tratamiento. En este ensayo, el porcentaje de eosinófilos en el esputo se redujo con respecto a un valor basal medio del 17,4% (desviación estándar: 15,9%) en un 82% al final del tratamiento en el grupo del reslizumab.

Efecto en los eosinófilos en sangre

En los ensayos clínicos I y II con reslizumab en dosis de 3 mg/kg se observaron disminuciones del recuento de eosinófilos en sangre tras la primera dosis que se mantuvieron durante 52 semanas de tratamiento sin signos de taquifilaxia. En los datos agrupados, los recuentos medios de eosinófilos fueron de $655 \mu\text{l}^{-1}$ (n =

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

476) y $654 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 477) para los grupos tratados con placebo y con Reslizumab en el momento basal y de $514 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 405) y $61 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 407) en la semana 52. Los recuentos de eosinófilos comenzaron a retornar a sus valores basales en los pacientes tratados con reslizumab que se sometieron a la evaluación de seguimiento a los 90 días ($394 \mu\text{l}^{-1}$, n = 36). Las disminuciones de los recuentos de eosinófilos en sangre estaban relacionadas con los niveles de reslizumab.

La reducción de los recuentos de eosinófilos en sangre causada por reslizumab en pacientes con anticuerpos anti-reslizumab no fue diferente de la observada en pacientes sin anticuerpos anti-reslizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Resumen de la eficacia clínica

La eficacia de reslizumab en el asma eosinofílica (recuento de eosinófilos en sangre $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) fue evaluada en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ensayos I a III) de 16 a 52 semanas de duración en los que participaron 1.268 pacientes con asma moderada o grave controlada de manera insuficiente con corticosteroides inhalatorios en dosis intermedias o altas (al menos $440 \mu\text{g}$ de propionato de fluticasona al día o equivalente), con o sin otros medicamentos de control; se permitió la inmunoterapia previa con alérgenos estables.

Los ensayos I y II fueron ensayos aleatorizados, controlados con placebo y de 52 semanas de duración en pacientes que habían sufrido al menos una exacerbación asmática que requirió el uso de corticosteroides sistémicos en los 12 meses anteriores. Se permitió el tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales (hasta 10 mg al día de equivalente de prednisona). Los pacientes recibieron 13 dosis de placebo o de reslizumab de 3 mg/kg administradas una vez cada 4 semanas.

El ensayo III fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de 16 semanas de duración. No era necesario haber sufrido una exacerbación asmática previa para participar en este ensayo. No se permitió el tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales. Los pacientes recibieron 4 dosis de placebo o de reslizumab de 0,3 mg/kg o de 3 mg/kg administradas una vez cada 4 semanas.

En la tabla 2 se presentan las características demográficas y basales de los ensayos I, II y III.

Tabla 2. Características demográficas y basales de los ensayos I a III sobre el asma

Característica demográfica o basal	Ensayo I (n = 489)	Ensayo II (n = 464)	Ensayo III (n = 315)
Características demográficas			
Edad, media en años	46,65	46,97	43,89
Duración del asma, media en años	19,28	18,41	20,35
Pruebas de la función pulmonar			
FEV ¹ antes del broncodilatador ^a , media del % previsto	64,31	69,21	70,14
Recuento de eosinófilos			
Recuento basal medio de eosinófilos en sangre, μl^{-1}	660	649	614

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

Antecedentes de exacerbaciones			
Número medio de exacerbaciones en el año anterior	1,99	1,94	2,03
Proporciones de los pacientes en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pacientes con asma refractaria^d			
%	34	31	NP ^b
^a FEV ₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo ^b NP = no procede ^c La clasificación de la GINA se basa en la definición de la Global Initiative for Asthma (GINA): Los pacientes en el escalón 4 de la clasificación de la GINA recibieron corticosteroides inhalados en dosis intermedias o altas más otro medicamento de control. Los pacientes en el escalón 5 de la clasificación de la GINA recibieron además, de forma añadida, tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales. ^d El porcentaje de pacientes con asma refractaria (basado en la definición del taller de la American Thoracic Society [ATS])/Sociedad Respiratoria Europea [ERS] de 2000 para el asma refractaria) en los ensayos I y II se analizó <i>a posteriori</i> .			

Ensayos I y II

El criterio principal de valoración de la eficacia para los dos ensayos I y II fue la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en cada paciente durante el período de tratamiento de 52 semanas. En ambos ensayos se definió exacerbación asmática como un empeoramiento del asma que requiere la siguiente intervención médica:

- 1) uso de corticosteroides sistémicos o un aumento del uso del tratamiento con corticosteroides inhalados durante 3 o más días, y/o
- 2) tratamiento de urgencia relacionado con el asma que incluye al menos una de las medidas siguientes: una visita no programada a un profesional sanitario para recibir tratamiento con nebulizador u otro tratamiento urgente para prevenir el empeoramiento de los síntomas del asma, una visita a un servicio de urgencias para recibir tratamiento relacionado con el asma u hospitalización relacionada con el asma.

Población global

En los ensayos I y II, los pacientes que recibieron reslizumab en dosis de 3 mg/kg presentaron reducciones significativas de las exacerbaciones asmáticas (50% y 59%, respectivamente) en comparación con el placebo (ver tabla 3). La reducción global fue del 54%.

Tabla 3. Frecuencia de exacerbaciones asmáticas durante el período de tratamiento de 52 semanas – Ensayos I y II, datos integrados (ensayo I y II) para la población global y para el subgrupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

	Grupos de tratamiento (n)	Tasa de exacerbaciones asmáticas^a	% de reducción
Datos por ensayo			
Ensayo I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Ensayo II	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Ensayo I y II integrados			
Población global	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Subgrupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA	Reslizumab 3mg/kg (n = 383) IC 95% ^b	0,85 (0,64, 1,12)	56%
	Placebo (n = 380) IC 95%	1,95 (1,50, 2,53)	
^a Tasa ajustada en función de factores de estratificación (uso basal de corticosteroides orales y región geográfica).			
^b IC = Intervalo de Confianza.			

En el subgrupo de pacientes que requirieron ciclos de tratamiento con corticosteroides orales para el control de las exacerbaciones asmáticas se demostró que reslizumab redujo la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en un 56% ($p < 0,0001$) y un 60% ($p < 0,0001$) en los ensayos I y II, respectivamente. Se observó una reducción de las exacerbaciones asmáticas que requirieron la hospitalización del paciente o la visita a un servicio de urgencias con reslizumab en dosis de 3 mg/kg que no fue estadísticamente significativa (34% [$p = 0,2572$] y 31% [$p = 0,4020$] en los ensayos I y II, respectivamente).

La proporción de pacientes que no sufrieron una exacerbación asmática durante el periodo de tratamiento de 52 semanas fue mayor en el grupo tratado con reslizumab en dosis de 3 mg/kg (62% y 75%) que en el grupo del placebo (46% y 55%) en los ensayos I y II, respectivamente.

Pacientes con asma eosinofílica grave

En los ensayos I y II, se define asma eosinofílica grave como cualquier paciente que se encuentre en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA (corticosteroides inhalados en dosis intermedias o altas [$\geq 440 \mu\text{g}$ de propionato de fluticasona] más otro medicamento de control, con o sin corticosteroides orales de mantenimiento) con un recuento de eosinófilos en sangre $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ al comienzo del tratamiento. Una cohorte de 763 pacientes de los ensayos I y II cumplían este criterio; el criterio principal de valoración de la eficacia se presenta en la tabla 3. En los ensayos I y II integrados, 10 los pacientes que recibieron reslizumab en dosis de 3 mg/kg mostraron reducciones significativas de las exacerbaciones asmáticas (56%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

en el grupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA) en comparación con los que recibieron el placebo.

El efecto de reslizumab en dosis de 3 mg/kg administrado una vez cada 4 semanas sobre los criterios secundarios de valoración, incluidos el FEV₁, el cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma (AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire), el cuestionario de control del asma (ACQ, Asthma Control Questionnaire) y el índice de utilidad de los síntomas del asma (ASUI, Asthma Symptom Utility Index), corrobora la eficacia de reslizumab en dosis de 3 mg/kg en comparación con el placebo. Se observaron mejorías ya 4 semanas después de la primera dosis de reslizumab (en el AQLQ a las 16 semanas), que se mantuvieron hasta la semana 52.

En la tabla 4 mostrada a continuación se presentan los resultados del FEV₁, ACQ y AQLQ para la población global y para el subgrupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA.

Tabla 4. Diferencia entre tratamientos en la variación media con respecto al momento basal en determinadas variables secundarias de la eficacia – Datos integrados (ensayos I y II) para la población global y para el subgrupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA

Variable de eficacia ^a	Población Global		Subgrupo de pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la clasificación de la GINA	
	Durante 16 semanas	Durante 52 semanas	Durante 16 semanas	Durante 52 semanas
FEV ₁ (ml)				
Diferencia media (IC 95% ^b) (valor de p)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

ACQ				
Diferencia media (IC 95%) (valor de p)	-0,232 (-0,325, -0,139)	-0,250 (-0,343, -0,156)	-0,321 (-0,424, -0,218)	-0,330 (-0,433, -0,226)
AQLQ				
Diferencia media (IC 95%) (valor de p)	0,226 (0,094, 0,359) (p<0,0001)	0,272 (0,155, 0,388) (p<0,0001)	0,295 (0,151, 0,438)	0,346 (0,219, 0,473)
<p>^a Los valores representan la diferencia entre tratamientos entre el placebo y reslizumab en dosis de 3 mg/kg basada en las medias ajustadas durante el período de tiempo especificado para cada grupo de tratamiento, excepto para la variación hasta la semana 16 para el AQLQ, que fue el primer punto temporal en el que se evaluó el AQLQ.</p> <p>^b IC = intervalo de confianza</p>				

Pacientes con asma eosinofílica grave resistente al tratamiento

El reslizumab produjo reducciones significativas de las exacerbaciones asmáticas en comparación con el placebo en la población resistente al tratamiento (59%) y en la población no resistente al tratamiento (49%). Los resultados están respaldados por los criterios secundarios de valoración de la eficacia y concuerdan con los de la población global.

Ensayo III

El criterio principal de valoración fue la variación del FEV1 con respecto al momento basal durante 16 semanas. En el ensayo III, los pacientes que recibieron reslizumab en dosis de 3 mg/kg mostraron aumentos significativamente mayores del FEV1 con respecto al valor basal en comparación con los que recibieron un placebo (diferencia entre tratamientos: 160 ml, p = 0,0018). Se observaron mejorías en el FEV1 4 semanas después de la primera dosis de reslizumab.

Inmunogenicidad

En ensayos de fase 3 controlados con placebo con una duración de 16 a 52 semanas, se detectaron anticuerpos anti-reslizumab con títulos bajos, a menudo transitorios, en 53 de 983 pacientes asmáticos (5%) que recibieron reslizumab en dosis de 3 mg/kg. En un ensayo de extensión de fase 3 no enmascarado se detectaron anticuerpos anti-reslizumab con títulos bajos, a menudo transitorios, en 49 de 1.014 pacientes asmáticos (5%) que recibieron reslizumab en dosis de 3 mg/kg durante un máximo de 36 meses. La exposición sistémica a reslizumab no parece verse afectada por los anticuerpos anti-reslizumab. Los anticuerpos no afectaron a la farmacodinámica clínica, a la eficacia ni a la seguridad.

Etnia

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la farmacocinética de reslizumab no es significativamente diferente entre los distintos grupos étnicos (raza blanca, raza negra y raza asiática). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad en grupos étnicos distintos de la raza blanca.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

Como parte de dos ensayos de exacerbaciones de 52 semanas de duración (ensayos I y II) y de un ensayo sobre la función pulmonar de 16 semanas de duración (ensayo III), 39 pacientes pediátricos asmáticos de 12 a 17 años fueron asignados aleatoriamente para recibir reslizumab en dosis de 0,3 mg/kg, reslizumab en dosis de 3 mg/kg o un placebo. En los ensayos I y II únicamente, los pacientes debían haber sufrido al menos una exacerbación asmática que requiriera el uso de corticosteroides sistémicos en el año anterior a la entrada en el ensayo. Las exacerbaciones asmáticas se evaluaron únicamente en los ensayos de las exacerbaciones (ensayos I y II: reslizumab en dosis de 3 mg/kg [n = 14] y placebo [n = 11]). No se observó ningún efecto del tratamiento sobre las exacerbaciones asmáticas en este grupo de edad (cociente de tasas de exacerbaciones asmáticas [reslizumab/placebo] de 2,09). Dado el pequeño tamaño de la muestra y las diferencias basales derivadas del análisis de subgrupos, no se puede extraer una conclusión sobre la eficacia antiasmática en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Al final de la perfusión se suelen observar concentraciones séricas máximas de aproximadamente 80 µg/ml. Las concentraciones séricas de reslizumab generalmente descienden desde el valor máximo de manera bifásica. Después de dosis múltiples, las concentraciones séricas de reslizumab se acumulan aproximadamente en 1,5 a 1,9 veces. No se observó una desviación evidente con respecto a la farmacocinética proporcional a la dosis de reslizumab en el intervalo posológico de 0,3 mg/kg a 3,0 mg/kg. La variabilidad interindividual de la exposición máxima y global es de aproximadamente el 20-30%.

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, la exposición sistémica a reslizumab no parece verse afectada por los anticuerpos anti-reslizumab circulantes.

Distribución

Reslizumab tiene un volumen de distribución de aproximadamente 5 l, lo cual sugiere una distribución mínima en los tejidos extravasculares.

Biotransformación

Al igual que otros anticuerpos monoclonales, se cree que reslizumab es degradado por enzimas proteolíticas en péptidos pequeños y aminoácidos. Dado que reslizumab se une a una diana soluble, se prevé un aclaramiento lineal no mediado por la diana.

Eliminación

El aclaramiento de reslizumab es de aproximadamente 7 ml/h. Reslizumab tiene una semivida de unos 24 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de reslizumab fue similar en adultos (18-65 años de edad; n = 759) y en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años; n = 30).

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

El intervalo de exposiciones sistémicas en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad (n = 15) mostró una superposición con el de los otros grupos, aunque la mediana fue ligeramente menor que en los pacientes adultos (18-65 años de edad; n = 759) y en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años; n = 30).

Sexo

La farmacocinética de reslizumab no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Etnia

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la farmacocinética de reslizumab no es significativamente diferente entre los distintos grupos étnicos (raza blanca, raza negra y raza asiática).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado reslizumab en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé un efecto directo de la función hepática sobre la farmacocinética de reslizumab debido a que los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo. En un análisis de farmacocinética poblacional se clasificó a los pacientes según sus niveles basales de función hepática. La mayoría de los pacientes tuvo unos resultados normales en las pruebas de función hepática (n = 766, aproximadamente 95%) o unos resultados ligeramente elevados (en el primer caso, bilirrubina total por encima del límite superior de la normalidad [LSN] pero igual o inferior a 1,5 veces el LSN; en el segundo caso, aspartatoaminotransferasa por encima del LSN y bilirrubina total igual o inferior al LSN; n = 35, aproximadamente 4%). No se observó una diferencia significativa en la farmacocinética de reslizumab entre estos grupos.

Insuficiencia renal

Reslizumab es un anticuerpo con una masa molecular de 147 kDa y, por consiguiente, no se prevé que se excrete en la orina. En el análisis de farmacocinética poblacional, la mayoría de los pacientes mostraba una función renal normal (índice de filtración glomerular estimado [IFGe]) superior o igual a 90 ml/min/1,73 m²; n = 294, aproximadamente el 37%), insuficiencia renal leve (IFGe de 60-89 ml/min/1,73 m²; n = 446, aproximadamente el 56%) o insuficiencia renal moderada (IFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²; n = 63, aproximadamente el 8%). No se observaron diferencias resaltables en la farmacocinética de reslizumab entre estos grupos de diferente función renal. No se ha estudiado reslizumab en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

48 meses

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2 °C y 8 °C y a 25 °C en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) protegida de la luz durante hasta 16 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 16 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 mililitros de concentrado en un vial de vidrio de tipo I transparente cerrado con un tapón de goma de butilo recubierto de poli(etilén-co-tetrafluoroetileno) cubierto con un anillo de aluminio plegado y una cápsula de cierre de tipo Flip-off de plástico.

El tamaño de envase es de \pm X vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

TEVALIZU se suministra como concentrado para solución para perfusión en un vial de un solo uso. La solución para perfusión está destinada a usarse solo por vía intravenosa después de su dilución y se debe preparar utilizando una técnica aséptica tal como se indica a continuación:

Preparación de la solución para perfusión

1. Extraer TEVALIZU de la nevera. No agitar el vial.
2. Se debe inspeccionar visualmente el medicamento antes de su uso. El concentrado es entre transparente y ligeramente turbio opalescente, y entre incoloro y ligeramente amarillento. El concentrado puede contener partículas proteináceas que se ven como partículas amorfas entre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEVALIZU CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/ 10 mL

- traslúcidas y blancas, algunas de las cuales pueden tener un aspecto fibroso. Esto no es infrecuente para las soluciones proteináceas. El concentrado no se debe usar si tiene color (excepto ligeramente amarillento) o si contiene partículas extrañas.
3. Se debe usar una jeringa para inyección adecuada para extraer del (de los) vial(es) el volumen calculado del concentrado. El volumen (en mililitros) necesario se calcula en función del peso corporal (en kilogramos) del paciente: $0,3 \times$ peso corporal (en kilogramos), por ejemplo, se necesitará un volumen de 18 ml (180 mg) para un peso corporal de 60 kg ($0,3 \times 60 = 18$ ml).
 4. Transferir lentamente el contenido de la jeringa a una bolsa de perfusión que contenga 50 ml de solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con una solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico.
 5. El concentrado no contiene conservantes. Se debe desechar el concentrado residual que quede en el vial.
 6. Se recomienda administrar la solución para perfusión inmediatamente después de su preparación. Las soluciones de TEVALIZU diluidas en solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico se pueden conservar refrigeradas entre 2 °C y 8 °C (o no por encima de 25 °C si la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas), protegidas de la luz, durante un máximo de 16 horas.
 7. TEVALIZU es compatible con bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina (PO).

Instrucciones de administración

1. TEVALIZU debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para tratar reacciones de hipersensibilidad incluida la anafilaxia (ver sección 4.4). El paciente debe ser observado durante la totalidad de la perfusión y durante un periodo adecuado después de esta. Se debe indicar a los pacientes cómo reconocer los síntomas de las reacciones alérgicas graves.
2. Si la solución para perfusión se ha conservado en una nevera, dejar que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
3. La solución para perfusión se debe perfundir por vía intravenosa durante 20-50 minutos. El tiempo de perfusión puede variar en función del volumen total que se vaya a administrar.
4. La solución para perfusión no se debe perfundir de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración concomitante de TEVALIZU con otros medicamentos.
5. Para la perfusión se debe utilizar un equipo de perfusión con un filtro en línea, estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 μ m). TEVALIZU es compatible con filtros para perfusión en línea de baja unión a proteínas de polietersulfona (PES), fluoruro de polivinilideno (PVDF), nailon y acetato de celulosa.
6. Una vez finalizada la perfusión, purgar el equipo de perfusión con una solución para perfusión estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico para asegurarse de que se ha administrado toda la solución para perfusión TEVALIZU.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.