

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CINQAERO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 10 mg reslitsumabia (10 mg/ml).

Yksi 2,5 ml:n injektioampulli sisältää 25 mg reslitsumabia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg reslitsumabia.

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren NS0-myeloomasolulinjassa.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 ml:n injektioampulli sisältää 0,05 mmol (1,15 mg) natriumia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 0,20 mmol (4,6 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean kellertävä liuos, jonka pH on 5,5. Liuos saattaa sisältää proteiinihiukkasia.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CINQAERO on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

CINQAERO-valmistetta saavat määrätä vain edellä mainitun käyttöaiheen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneet lääkärit (ks. kohta 4.1).

### Annostus

CINQAERO annetaan infuusiona laskimoon neljän viikon välein.

*Potilaat, jotka painavat alle 35 kg tai yli 199 kg*

Suosittelu annos on 3 mg painokiloa kohti. Injektioampullo(i)sta annoksen saamiseksi tarvittava tilavuus (ml) lasketaan seuraavasti: 0,3 x potilaan paino (kg).

*Potilaat, joiden paino on 35 kg:n ja 199 kg:n välillä*

Suosittelut annokset saadaan käyttämällä seuraavassa taulukossa 1 esitettyä, injektiopulloihin perustuvaa annostusohjetta. Suositeltu annos perustuu potilaan painoon ja annosta saa muuttaa vain, jos painossa tapahtuu huomattavia muutoksia.

**Taulukko 1: Injektiopullojen määrään perustuva annostusohje\* potilaille, joiden paino on 35-199 kg**

Potilaan paino (kg)	Reslitsumabin kokonaisannos (mg)	Molempien injektiopullojen lukumäärät**	
		10 ml konsentraattia (100 mg reslitsumabia) sisältävät injektiopullot	2,5 ml konsentraattia (25 mg reslitsumabia) sisältävät injektiopullot
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

\* Annostusohje perustuu 3 mg/kg:n enimmäisannokseen  
\*\* Injektiopullojen koko nimellistilavuus (kullakin pullolla 10 ml tai 2,5 ml) on käytettävä.  
\*\*\* Potilaita, joiden paino on yli 188 kg, ei ole tutkittu.

#### *Hoidon kesto*

CINQAERO on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon.

Päätös hoidon jatkamisesta tulisi arvioida vähintään vuosittain taudin vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella.

#### *Antamatta jäänyt annos*

Jos reslitsumabi-infuusio jää antamatta suunniteltuna päivänä, annostusta on jatkettava mahdollisimman pian lääkärin määräämää annoskokoa ja hoitosuunnitelmaa noudattaen. Antamatta jäänyttä annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

Reslitsumabin käytöstä yli 75-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa. Perustuen siihen, että yli 65-vuotiaiden potilaiden vaste reslitsumabialtistukselle oli samanlainen kuin 18- < 65-vuotiaiden potilaiden, annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

### Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

### Pediatriset potilaat

CINQAERO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu CINQAERO-valmisteen käyttöaiheiden osalta. Tietoja alle 12-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla. Tämän hetkinen saatavilla oleva tieto 12-17-vuotiaista lapsista on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta tämän perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Laskimoon.

CINQAERO on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa ihon alle, suun kautta tai lihakseen.

Lisää oikea tilavuus CINQAERO-valmistetta infuusiopussiin, joka sisältää 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä.

Laimennettu lääkevalmiste annetaan sen jälkeen 20-50 minuutin infuusiona laskimoon käyttäen infuusiolaitteistoa, jossa on steriili, pyrogeenitön kertakäyttöinen, niukasti proteiinia sitova suodatin (0,2 µm). CINQAERO-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona eikä laimentamattomana konsentraattina.

Infuusio on keskeytettävä heti, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysoireita reslitsumabille tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Reslitsumabia ei pidä käyttää akuuttien astman pahenemisvaiheiden hoitoon.

Astman oireita ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä hoidon aikana. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heidän astmansa ei pysy hallinnassa tai pahenee hoidon aloittamisen jälkeen.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yliherkkyysoireet ja lääkkeen antoon liittyvät reaktiot

Akuutteja systeemisiä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita, on raportoitu reslitsumabin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia havaittiin infuusion antamisen aikana tai 20 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä. Potilaiden tilaa pitää seurata reslitsumabin antamisen aikana ja riittävän pitkään sen antamisen jälkeen. Jos potilaalla ilmenee anafylaktinen reaktio,

reslitsumabin antaminen on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaista hoitoa on annettava; reslitsumabin antaminen täytyy lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.3).

#### Parasiitti-infektiot (loisinfektiot)

Eosinofiilit saattavat osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen. Potilaan mahdolliset loisinfektiot on hoidettava ennen reslitsumabihoitoa aloittamista. Jos potilaat saavat infektion reslitsumabihoitoa aikana ja loishäätöhoito ei tehoa, on harkittava reslitsumabihoitoa tilapäistä keskeyttämistä.

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Reslitsumabilla ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia. *In vitro* -tiedot osoittavat, että IL-5 ja reslitsumabi eivät todennäköisesti vaikuta CYP1A2-, 3A4- tai 2B6- entsyymien toimintaan. Reslitsumabin ominaisuuksien perusteella lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset vahvistavat, että leukotrieeniantagonistien tai systeemisten kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei vaikuta reslitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Reslitsumabia ei ole tutkittu potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti muita immunosuppressiivisia lääkevalmisteita poislukien oraaliset kortikosteroidit (OCS); näin ollen reslitsumabin turvallisuus- ja tehoprofiilia näillä potilailla ei tunneta.

Reslitsumabia ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat eläviä rokotteita. Tietoja ei ole saatavilla välillisestä infektioiden tartumisesta elävää rokotetta saaneesta henkilöstä reslitsumabihoitoa saavalle potilaalle tai uuden rokotuksen vasteesta reslitsumabia saavalle potilaalle.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) reslitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää CINQAERO-valmisteen käyttöä raskauden aikana. Reslitsumabilla on pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2). Tämä on otettava huomioon.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö reslitsumabi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet reslitsumabin erittyvän rintamaitoon. Ihmisellä vasta-aineet saattavat kulkeutua vastasyntyneisiin maidon kautta syntymän jälkeisten muutaman päivän aikana. Tämän lyhyen jakson aikana rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Myöhemmin CINQAERO-valmistetta voidaan käyttää tarvittaessa imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole. Saatavissa olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

CINQAERO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin hoidon aikana raportoitu haittavaikutus oli kohonnut veren kreatiinikinaasi, jota esiintyi noin 2 %:lla potilaista. Anafylaktista reaktiota (ks. kohta 4.4) esiintyi alle 1 %:lla potilaista.

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana niiden potilaiden osuus, jotka keskeyttivät jonkin haittavaikutuksen vuoksi, oli 5 % sekä 3 mg/kg reslitsumabia saaneiden ryhmässä että lumelääkeryhmässä.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yhteensä 2 195 tutkimushenkilöä sai vähintään yhden annoksen reslitsumabia. Näistä henkilöistä 1 006 astmapotilaalla altistus kesti vähintään 6 kuukauden ajan, 759 henkilöllä altistus kesti vähintään 1 vuoden ajan ja 237 henkilöllä altistus kesti yli 2 vuoden ajan (enintään 3 vuotta). Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu reslitsumabilla lumelääkekontrolloitujen astmatutkimusten aikana hoidon kestäessä enintään 52 viikkoa ja käytettäessä annosta 3 mg/kg laskimoon (1 028 potilasta). Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 jaoteltuna elinryhmän ja esiintymistiheyden mukaan (esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 2: Haittavaikutukset**

<b>Elinryhmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen	Anafylaktinen reaktio*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinainen	Myalgia*
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	Kohonnut veren kreatiinikinaasi*

\*Katso alakohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus"

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Anafylaktinen reaktio*

Anafylaktista reaktiota, joka on vakava haittavaikutus, raportoitiin ja sen katsottiin liittyvän reslitsumabiin 3:lla potilaalla (0,19 %) lumekontrolloitujen ja avointen kliinisten astmatutkimusten aikana. Nämä reaktiot havaittiin reslitsumabi-infusion aikana tai 20 minuutin kuluessa reslitsumabi-infusion päättymisestä ja niitä raportoitiin jo toisen reslitsumabiannoksen yhteydessä. Ne paranivat täydellisesti suositushoidolla ilman pysyviä vammoja. Ilmenemismuotoja olivat muun muassa ihon tai limakalvon oireet, dyspnea, hengityksen vinkuminen, ruoansulatuselimistön oireet ja vilunväreet. Nämä tapaukset johtivat hoidon lopettamiseen. Koska merkit ja oireet ovat osittain päällekkäisiä, kaikissa tapauksissa ei ollut mahdollista tehdä eroa anafylaktisen reaktion, muun yliherkkyysoireen ja infuusion liittyvän reaktion välillä (ks. kohta 4.4).

#### *Myalgia*

Lumelääkekontrolloiduissa astmatutkimuksissa myalgia raportoitiin 3 mg/kg reslitsumabia saavassa hoitoryhmässä 0,97 %:lla potilaista (10 / 1 028) ja lumelääkeryhmässä 0,55 %:lla potilaista (4 / 730).

#### *Kohonnut veren kreatiinikinaasi*

Veren kreatiinikinaasin nousut olivat ohimeneviä ja oireettomia, eivätkä johtaneet hoidon lopettamiseen.

### Maligniteetit

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 6:lla potilaalla 1 028:sta (0,6 %), jotka saivat 3 mg/kg reslitsumabia, ilmoitettiin vähintään yksi maligni neoplasma, kun lumelääkeryhmässä niitä ilmoitettiin 2:lla potilaalla 730:sta (0,3 %). Reslitsumabilla hoidetuilla potilailla havaitut maligniteetit olivat keskenään erilaisia eivätkä liittyneet tiettyyn kudostyyppiin.

### Pediatriset potilaat

Kokemus käytöstä pediatriisilla potilailla on vähäinen (ks. kohta 5.1). Tiedoista ei ilmennyt eroa reslitsumabin turvallisuusprofiilissa pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden välillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Korkein yksittäinen, laskimoon annettu annos oli 12,1 mg/kg eikä sillä ollut kliinisiä seurauksia potilaalle. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa tarkkailla potilasta haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja antaa hänelle tarkoituksenmukaista oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R03DX08

#### Vaikutusmekanismi

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG4, κ), joka kohdistuu ihmisen interleukiini 5:een (IL-5). Reslitsumabi sitoutuu spesifisesti IL-5:een ja vaikuttaa sen sitoutumiseen solun pintareseptoriin. IL-5 on tärkeä sytokiini, joka säätelee ihmisen eosinofiilien erilaistumista, kypsymistä, kudoksiin siirtymistä ja aktivaatiota. Reslitsumabi sitoutuu ihmisen IL-5:een pikomolaarisella affiniteetilla estäen sen biologisen tehtävän; näin ollen eosinofiilien selviytyminen ja aktiivisuus vähenevät.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Vaikutus ysköksen eosinofiileihin*

Reslitsumabin vaikutusta potilaisiin, joilla on astma ja joilla ysköksen eosinofiilit ovat kohonneet (vähintään 3 %), tutkittiin 15 viikkoa kestävässä faasin 2 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa käyttäen reslitsumabiannosta 3 mg/kg. Ysköksen eosinofiilit mitattiin 38 aikuispotilaasta koostuvalla alaryhmällä hoidon lopussa. Tämän tutkimuksen reslitsumabiryhmässä ysköksen eosinofiilien prosenttiosuus laski lähtötason keskimääräisestä arvosta, joka oli 17,4 % (keskihajonta: 15,9 %), 82 %:lla hoidon lopussa.

##### *Vaikutus veren eosinofiileihin*

Reslitsumabiannoksella 3 mg/kg suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa I ja II havaittiin eosinofiilien määrän laskua veressä ensimmäisen annoksen jälkeen ja määrä pysyi alentuneena 52 viikon hoitajakson ajan ilman merkkejä takyfylaksiasta. Tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa eosinofiilien määrä oli lähtötilanteessa keskimäärin  $655 \mu\text{L}^{-1}$  (n = 476) lumelääkeryhmässä ja  $654 \mu\text{L}^{-1}$  (n = 477) reslitsumabiryhmässä. Viikolla 52 eosinofiilien määrä oli keskimäärin  $514 \mu\text{L}^{-1}$  (n = 405) lumelääkeryhmässä ja  $61 \mu\text{L}^{-1}$  (n = 407) reslitsumabiryhmässä. Eosinofiilien määrä alkoi palata lähtötilanteen arvoa kohti niillä reslitsumabia saavilla potilailla, jotka osallistuivat 90 päivää kestävään jatko seurantaan ( $394 \mu\text{L}^{-1}$ , n = 36). Eosinofiilien määrän lasku veressä liittyi reslitsumabin pitoisuuksiin.

Reslitsumabin aiheuttama eosinofiilien määrän lasku veressä reslitsumabin vasta-aineiden suhteen positiivisilla potilailla ei ollut erilainen kuin reslitsumabin vasta-aineiden suhteen negatiivisilla potilailla.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Yhteenvedo kliinisestä tehosta*

Reslizumabin tehoa eosinofiilisen astman hoidossa (eosinofiilien määrä veressä  $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$ ) arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset I-III), jotka kestivät 16-52 viikkoa. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 268 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma, joka oli huonossa hoitotasapainossa keskisuurella tai suurella annoksella inhaloitavaa kortikosteroidia (vähintään 440  $\mu\text{g}$  flutikasonipropionaattia päivittäin tai vastaava annos) joko yhdessä tai ilman muita astmalääkkeitä; aiempi stabiili siedätyshoito sallittiin.

Tutkimukset I ja II olivat 52 viikkoa kestäviä satunnaistettuja, lumelääkekontrolloituja tutkimuksia potilailla, joilla oli vähintään yksi systeemisen kortikosteroidin käyttöä vaatinut astman pahenemisvaihe tutkimusta edeltävien kahdentoista kuukauden aikana. Ylläpitohoito oraalilla kortikosteroidilla (enintään 10 mg prednisonia vastaava määrä päivässä) sallittiin. Potilaat saivat 13 annosta joko lumelääkettä tai reslizumabi 3 mg/kg -valmistetta 4 viikon välein.

Tutkimus III oli 16 viikkoa kestävä satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus. Tähän tutkimukseen ei vaadittu aiempaa astman pahenemisvaihetta. Ylläpitohoitoa oraalilla kortikosteroidilla ei sallittu. Potilaat saivat neljä annosta joko lumelääkettä tai reslizumabi 0,3 mg/kg tai 3 mg/kg -valmistetta 4 viikon välein.

Taulukossa 3 on esitetty tutkimusten I, II ja III demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot.

**Taulukko 3: Astmatutkimusten I-III demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot**

Demografinen tieto tai lähtötilanteen tieto	Tutkimus I (n = 489)	Tutkimus II (n = 464)	Tutkimus III (n = 315)
<b>Demografiset tiedot</b>			
Ikä, keskiarvo vuosina	46,65	46,97	43,89
Astman kesto, keskiarvo vuosina	19,28	18,41	20,35
<b>Keuhkofunktio tutkimukset</b>			
Ennen bronkodilataatiokoetta FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> , keskiarvo, % viitearvosta	64,31	69,21	70,14
<b>Eosinofiilien määrä</b>			
Veren eosinofiilien määrän keskiarvo lähtötilanteessa, $\mu\text{L}^{-1}$	660	649	614
<b>Pahenemisvaiheet</b>			
Pahenemisvaiheiden lukumäärän keskiarvo viimeisen vuoden aikana	1,99	1,94	2,03
<b>GINA-luokituksen tason 4 ja 5 potilaiden osuus<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
<b>Potilaat, joilla on hoitoresistentti astma<sup>d</sup></b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>
<sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> = uloshengityksen sekuntikapasiteetti <sup>b</sup> NA = ei saatavilla <sup>c</sup> GINA-luokitus perustuu Maailman astmatyöryhmän (GINA) määritelmään: GINA-luokituksen tason 4 potilaat saivat keski- tai suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja lisäksi muuta astmalääkettä. GINA-luokituksen tason 5 potilaat saivat lisäksi ylläpitohoitoon lisälääkkeenä oraalista kortikosteroidia. <sup>d</sup> Tutkimusten I ja II hoitoresistenttiä astmaa sairastavien potilaiden prosenttiosuus (perustuen hoitoresistentin astman määritelmään, joka laadittiin Amerikan keuhkolääkäriyhdistyksen [American Thoracic Society, ATS] / Euroopan keuhkolääkäriyhdistyksen [European Respiratory Society, ERS] vuoden 2 000 työpajassa) analysoitiin <i>post hoc</i> -analyysissä.			

### *Tutkimukset I ja II*

Sekä tutkimuksessa I että tutkimuksessa II ensisijainen tehoa kuvaava muuttuja oli astman pahenemisvaiheiden toistumistiheys joka potilaalla 52 viikon hoitajakson aikana. Molemmissa tutkimuksissa astman pahenemisvaihe määriteltiin astman pahenemiseksi, joka vaatii seuraavia hoitotoimenpiteitä:

- 1) systeemisten kortikosteroidien käyttö tai inhaloitavan kortikosteroidin käytön lisääminen 3 päivän ajan tai pitempään ja/tai
- 2) astmaan liittyvä akuuttihoito, joka sisältää vähintään jonkin seuraavista: sumutinhoidon tai muun kiireellisen hoidon saaminen päivystävältä terveydenhuollon ammattilaiselta astman oireiden pahenemisen estämiseksi; astmaan liittyvä ensiapukäynti; tai astmaan liittyvä sairaalahoito.

### Koko potilasaineisto

Tutkimuksissa I ja II reslitsumabi 3 mg/kg -valmistetta saavilla potilailla astman pahenemisvaiheet vähenivät merkittävästi (50 % tutkimuksessa I ja 59 % tutkimuksessa II) verrattuna lumelääkeryhmiin (ks. taulukko 4). Kokonaisvähenemä oli 54 %.

**Taulukko 4: Astman pahenemisvaiheiden taajuus 52 viikon hoitajakson aikana – tutkimukset I ja II, koko potilasaineiston ja alaryhmien GINA 4 ja 5 integroidut tiedot (Tutkimukset I ja II)**

	<b>Hoitoryhmät (n)</b>	<b>Astman pahenemisvaiheiden määrä<sup>a</sup></b>	<b>Vähenneminen (%)</b>
<b>Tiedot tutkimuksittain</b>			
<b>Tutkimus I</b>	Reslitsumabi 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	Lumelääke (n = 244)	1,80	
<b>Tutkimus II</b>	Reslitsumabi 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	Lumelääke (n = 232)	2,12	
<b>Integroidut tutkimukset I ja II</b>			
<b>Koko potilasaineisto</b>	Reslitsumabi 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % (p < 0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
<b>Alaryhmä GINA 4 ja 5</b>	Reslitsumabi 3 mg/kg (n = 383) 95 % CI <sup>b</sup>	0,85 (0,64 1,12)	56 %
	Lumelääke (n = 380) 95 % CI	1,95 (1,50; 2,53)	
<sup>a</sup> Määrä sekoittavien tekijöiden (oraalisten kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa ja maantieteellinen alue) vakioinnin jälkeen.			
<sup>b</sup> CI = luottamusväli			

Niiden potilaiden alaryhmässä, jotka tarvitsivat oraalisen kortikosteroidin hoitajaksoja astman pahenemisvaiheiden hallintaan, reslitsumabin osoitettiin vähentävän astman pahenemisvaiheita 56 % (p < 0,0001) tutkimuksessa I ja 60 % (p < 0,0001) tutkimuksessa II. Reslitsumabi 3 mg/kg -valmisteen käytön yhteydessä sairaalahoitoon tai ensiapukäyntiin johtaneet astman pahenemisvaiheet vähenivät, mutta eivät tilastollisesti merkitsevässä määrin (34 % [p = 0,2572] tutkimuksessa I ja 31 % [p = 0,4020] tutkimuksessa II).

Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut yhtään astman pahenemisvaihetta 52 viikon hoitajakson aikana, oli reslitsumabi 3 mg/kg -hoitoryhmässä suurempi (62 % tutkimuksessa I ja 75 % tutkimuksessa II) kuin lumelääkeryhmässä (46 % tutkimuksessa I ja 55 % tutkimuksessa II).

#### Vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavat potilaat

Tutkimuksissa I ja II vaikea eosinofiilinen astma on määritetty olevan potilailla, jotka jaotellaan GINA-luokituksen tasoihin 4 ja 5 (keskisuuri- tai suuriannoksen inhaloitava kortikosteroidi [ $\geq 440 \mu\text{g}$  flutikasonipropionaattia] sekä lisäksi toinen astmalääke, jonka kanssa ylläpitohoitona oraalinen kortikosteroidi tai ei kyseistä ylläpitohoitoa), ja joiden veren eosinofiilien määrä hoidon alkaessa oli  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ . Tutkimuksissa I ja II 763 potilaasta koostunut kohortti täytti nämä kriteerit; ensisijainen tehon päätetapahtuma esitetään taulukossa 4. Integroiduissa tutkimuksissa I ja II reslitsumabi 3 mg/kg -hoitoa saaneilla potilailla astma paheni merkitsevästi vähemmän (56 % alaryhmissä GINA 4 ja 5) verrattuna lumelääkkeeseen.

Kerran 4 viikossa annetun reslitsumabi 3 mg/kg -hoidon vaikutus toissijaisiin päätetapahtumiin, mukaan lukien FEV<sub>1</sub>, astmaan liittyvää elämänlaatua (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), astman hallintaa (Asthma Control Questionnaire, ACQ) ja astman oireita (Asthma Symptom Utility Index, ASUI) selvittävät kyselyt, tukevat reslitsumabi 3 mg/kg -hoidon tehoa lumelääkkeeseen

verrattuna. Parannuksia havaittiin jo 4 viikon jälkeen ensimmäisestä reslitsumabi-annoksesta (AQLQ 16 viikon jälkeen) ja ne säilyivät viikolle 52.

FEV<sub>1</sub>-, ACQ- ja AQLQ -kyselyjen tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 5 koko potilasaineiston ja alaryhmien GINA 4 ja 5 osalta.

**Taulukko 5: Valittujen toissijaisten tehoa kuvaavien muuttujien keskimääräisen muutoksen erot eri hoidoissa lähtötilanteeseen verrattuna – koko potilasaineiston ja alaryhmien GINA 4 ja 5 integroidut tiedot (Tutkimukset I ja II)**

Tehoa kuvaava muuttuja <sup>a</sup>	Koko potilasaineisto		Alaryhmä GINA 4 ja 5	
	Viikkoon 16 mennessä	Viikkoon 52 mennessä	Viikkoon 16 mennessä	Viikkoon 52 mennessä
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Keskim. ero (95 % CI <sup>b</sup> ) (p-arvo)	117 (73; 160) (p < 0,0001)	110 (66; 154) (p < 0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Keskim. ero (95 % CI) (p-arvo)	-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				
Keskim. ero (95 % CI) (p-arvo)	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)
<sup>a</sup> Arvot ovat lumelääkkeen ja reslitsumabi 3 mg/kg -valmisteen korjattuja keskiarvoja määritetyllä aikavälillä, lukuun ottamatta AQLQ-kyselyn tulosta viikolla 16, jolloin kysely suoritettiin ensimmäisen kerran.				
<sup>b</sup> CI = luottamusväli.				

#### Potilaat, joilla oli vaikea refraktorinen eosinofiilinen astma

Reslitsumabi vähensi astman pahenemista merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen hoitoresistentissä väestössä (59 %) ja ei-hoitoresistentissä väestössä (49 %). Toissijaiset tehon päätetapahtumat tukivat tuloksia, ja tulokset olivat linjassa koko potilasaineiston kanssa.

#### *Tutkimus III*

Ensisijainen päätetapahtuma oli FEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä. Tutkimuksessa III reslitsumabi 3 mg/kg -hoitoa saaneilla potilailla FEV<sub>1</sub>-arvo nousi lähtötilanteeseen verrattuna merkitsevästi enemmän kuin lumelääkeryhmässä (ero hoitojen välillä: 160 ml, p = 0,0018). FEV<sub>1</sub> -arvossa havaittiin parannusta viikolla 4 ensimmäisen reslitsumabiannoksen antamisen jälkeen.

#### *Immunogeenisuus*

Faasin 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät 16-52 viikkoa, reslitsumabin vasta-aineita havaittiin pieninä pitoisuuksina ja usein ohimenevästi 53 potilaalla yhteensä 983 astmapotilaasta (5 %), jotka saivat 3 mg/kg reslitsumabia. Avoimessa faasin 3 jatkotutkimuksessa reslitsumabin vasta-aineita havaittiin pieninä pitoisuuksina ja usein ohimenevästi 49 potilaalla yhteensä 1 014 astmapotilaasta (5 %), jotka saivat 3 mg/kg reslitsumabia enintään 36 kuukauden ajan. Reslitsumabin vasta-aineet eivät näytä vaikuttavan reslitsumabin systeemiseen altistukseen. Vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kliiniseen farmakodynamiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

#### *Etninen tausta*

Populaatio-farmakokineettinen analyysi osoitti, että reslitsumabin farmakokineetiikassa ei ole merkittäviä eroja etnisten ryhmien (valkoihoinen, mustaihoinen ja aasialaista syntyperää oleva) välillä. Muihin kuin valkoihoisten etnisiin ryhmiin liittyviä turvallisuustietoja on saatavana vain vähän.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset CINQAERO-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Yhteensä 39 12-17-vuotiasta pediatria astmapotilasta satunnaistettiin saamaan 0,3 mg/kg reslitsumabia, 3 mg/kg reslitsumabia tai lumelääkettä osana kahta 52 viikon pituista pahenemisvaihetutkimusta (tutkimukset I ja II) ja yhtä 16 viikon pituista keuhkojen toimintaa kartoittavaa tutkimusta (tutkimus III). Vain tutkimuksissa I ja II vaadittiin, että potilailla oli ollut vähintään yksi systeemisen kortikosteroidin käyttöä vaatinut astman pahenemisvaihe tutkimuksen alkua edeltävän vuoden aikana. Astman pahenemisvaiheita arvioitiin ainoastaan pahenemisvaiheita kartoittaneissa tutkimuksissa (tutkimukset I ja II: reslitsumabi 3 mg/kg [n = 14] ja lumelääke [n = 11]). Hoidolla ei havaittu olevan vaikutusta pahenemisvaiheisiin tässä ikäryhmässä (astman pahenemisvaiheiden esiintymissuhde [reslitsumabi/lumelääke] oli 2,09). Kun otetaan huomioon otoksen pieni koko ja lähtötilanteen epätasapainot alaryhmien analyysissa, johtopäätöksiä lääkkeen tehosta astman hoidossa pediatrisilla potilailla ei voida tehdä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Infuusion jälkeen havaittava huippupitoisuus seerumissa on noin 80 µg/ml. Seerumin reslitsumabipitoisuudet alenevat huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen yleensä kaksivaiheisesti. Useamman annoksen antamisen jälkeen seerumin reslitsumabipitoisuudet kumuloiduvat noin 1,5-1,9-kertaisesti. Reslitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu selviä poikkeamia suhteessa annokseen nostettaessa annosta alueella 0,3-3,0 mg/kg. Huippupitoisuuden ja kokonaisaltistuksen yksilöllinen vaihtelu oli noin 20-30 %.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella verenkierron reslitsumabi-vasta-aineet eivät näytä vaikuttavan reslitsumabin systeemiseen altistukseen.

### Jakautuminen

Reslitsumabin jakautumistilavuus on noin 5 litraa, mikä viittaa siihen, että jakautuminen ekstravaskulaariseen tilaan on vähäistä.

### Biotransformaatio

Reslitsumabin uskotaan muiden monoklonaalisten vasta-aineiden tavoin hajoavan entsyymaattisen proteolyysin kautta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi. Reslitsumabin sitoutuessa liukoiseen kohteeseen odotettavissa on lineaarinen, ei-kohdevälitteinen puhdistuma.

### Eliminaatio

Reslitsumabin puhdistuma on noin 7 ml/h. Reslitsumabin puoliintumisaika on noin 24 päivää.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät henkilöt*

Reslitsumabin farmakokinetiikka oli samanlainen aikuisilla (18-65-vuotiaat; n = 759) ja iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat; n = 30).

#### *Pediatriset potilaat*

Systeemisen altistuksen laajuus 12- < 18-vuotiailla potilailla (n = 15) oli osittain päällekkäinen muiden ryhmien altistuksen kanssa, vaikka arvo olikin keskimäärin hieman alempi kuin aikuispotilailla (18-65-vuotiaat; n = 759) ja iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat; n = 30).

#### *Sukupuoli*

Reslitsumabin farmakokinetiikassa ei ollut merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

#### *Etninen tausta*

Populaatio-farmakokineettinen analyysi osoitti, että reslitsumabin farmakokineetikassa ei ole merkittäviä eroja etnisten ryhmien (valkoihoinen, mustaihoinen ja aasialaista syntyperää oleva) välillä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Reslitsumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Maksan toiminnalla ei odoteta olevan suoraa vaikutusta reslitsumabin farmakokineetikkaan, koska vasta-aineet eliminoituvat pääasiassa katabolian kautta. Populaatio-farmakokineettisessä analyysissä potilaat luokiteltiin lähtötilanteen maksan toimintatason perusteella. Useimmilla potilailla maksan toiminta-arvot olivat normaalit (n = 766, noin 95 %) (kokonaisbilirubiini normaaliarvojen ylärajan [ULN] yläpuolella mutta enintään 1,5 kertaa ULN) tai hieman kohonneet (aspartaattiaminotransferaasi suurempi kuin ULN ja kokonaisbilirubiini pienempi tai yhtä suuri kuin ULN; n = 35, noin 4 %). Reslitsumabin farmakokineetikassa ei havaittu merkittäviä eroja näiden ryhmien välillä.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Reslitsumabi on vasta-aine, jonka molekyylimassa on 147 kDa ja siitä johtuen sen ei oleteta erittyvän virtsaan. Useimmilla potilailla munuaisten toiminta-arvot olivat populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella normaalit (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR]) 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai suurempi; n = 294, noin 37 %), lievästi heikentynyt (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 446, noin 56 %) tai kohtalaisesti heikentynyt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 63, noin 8 %). Reslitsumabin farmakokineetikassa ei havaittu huomattavia eroja näiden, munuaisten toiminnan suhteen erilaisten ryhmien välillä. Reslitsumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt tai joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasetaatitrihydraatti  
Jäätikkahappo  
Sakkarooosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### Laimennettu lääkevalmiste

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan enintään 16 tuntia 2-8 °C:n ja 25 °C:n lämpötilassa 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridi-infuusioliuoksessa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöä edeltävät ja käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 16:a tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoiko)

2,5 ml konsentraattia värittömässä lasisessa injektiopullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu poly(etyleeniko-tetrafluoroetyleenillä) päällystetyllä butyylikumitulpalla, jossa on puristettu alumiinirengas ja valkoinen muovinen repäisykorkki.

10 ml konsentraattia värittömässä lasisessa injektiopullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu poly(etyleeniko-tetrafluoroetyleenillä) päällystetyllä butyylikumitulpalla, jossa on puristettu alumiinirengas ja sininen muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoiko:

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo

Kaksi 2,5 ml:n injektiopullo

Yksi 10 ml:n injektiopullo

Kaksi 10 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

CINQAERO toimitetaan infuusiokonsentraattina (liuosta varten) kertakäyttöisessä injektiopullossa. Infusioneste (liuos) on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan laskimoon laimentamisen jälkeen ja se on valmistettava aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavasti:

### Infusionesteen (liuoksen) valmistaminen

1. Ota CINQAERO pois jääkaapista. Älä ravista injektiopullo.
2. Lääkevalmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, värittöntä tai haalean kellertävää. Konsentraatti saattaa sisältää proteiinihiukkasia, jotka ovat läpikuultavia tai valkoisia, amorfisia hiukkasia, joista jotkut saattavat näyttää kuitumaisilta. Tämä ei ole epänormaalia proteiiniliuokselle. Konsentraattia ei saa käyttää, jos se on värillistä (lukuun ottamatta haalean kellertävää väriä) tai jos se sisältää vieraita hiukkasia.
3. Vedä tarvittava määrä konsentraattia injektiopullo(i)sta asianmukaiseen injektoruiskuun (ks. kohta 4.2).
4. Tyhjennä ruisku(je)n sisältö hitaasti infuusiopussiin, joka sisältää 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä. Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä.
5. Konsentraatti ei sisällä säilöntäaineita. Injektiopulloon jäänyt konsentraatti pitää hävittää.
6. On suositeltavaa antaa infusioneste heti sen valmistamisen jälkeen. Infusioneste, joka on valmistettu liuottamalla CINQAERO-valmistetta natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionesteeseen, voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C-8 °C:ssa (tai alle 25 °C:ssa, jos laimennus on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa), valolta suojattuna, enintään 16 tuntia.
7. CINQAERO-valmistetta voidaan antaa polyvinyylikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) valmistetuissa infuusiopusseissa.

### Anto-ohjeet

1. CINQAERO-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. kohta 4.4). Potilaan tilaa on seurattava infuusion antamisen aikana ja riittävän pitkään infuusion jälkeen. Potilas on opetettava tunnistamaan vakavien allergisten reaktioiden oireet.
2. Jos infuusionestettä on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C-25 °C) ennen käyttöä.
3. Infuusioneste annetaan laskimoon 20-50 minuutissa. Infuusioaika voi vaihdella riippuen annettavan infuusionesteen kokonaismäärästä.
4. Älä anna tätä infuusionestettä samalla laskimoon laitettulla letkulla samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa. Fysikaalisia tai biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioitaisiin reslitsumabin antoa samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa, ei ole tehty.
5. Käytä infuusion antamiseen infuusiolaitteistoa, jossa on kiinteä (in-line), steriili, pyrogeeniton niukasti proteiinia sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). CINQAERO-valmisteen antamiseen voidaan käyttää polyeetterisulfonista (PES), polyvinyylideenifluoridista (PVDF), nailonista ja selluloosa-asetaatista (CA) valmistettuja niukasti proteiinia sitovia kiinteitä (in-line) infuusiosuodattimia.
6. Huuhtelee infuusiolaitteisto infuusion antamisen jälkeen steriilillä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä varmistaaksesi, että CINQAERO-infusioneste on annettu kokonaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1125/001 - yksi 10 ml:n injektio-pullo  
EU/1/16/1125/002 - yksi 2,5 ml:n injektio-pullo  
EU/1/16/1125/003 - kaksi 10 ml:n injektio-pulloa  
EU/1/16/1125/004 - kaksi 2,5 ml:n injektio-pulloa

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. elokuuta 2016.

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH-03801-2815  
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

UAB Teva Baltics  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Liettua

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

● **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

● **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CINQAERO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
reslitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml konsentraattia sisältää 10 mg reslitsumabia.

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 25 mg reslitsumabia.  
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg reslitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti, jäätikkahappo, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo  
2 injektiopulloa

25 mg/2,5 ml  
100 mg/10 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1125/001 Yksi 10 ml:n injektiopullo  
EU/1/16/1125/002 Yksi 2,5 ml:n injektiopullo  
EU/1/16/1125/003 Kaksi 10 ml:n injektiopulloa  
EU/1/16/1125/004 Kaksi 2,5 ml:n injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

CINQAERO 10 mg/ml steriili konsentraatti  
reslitsumabi

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **CINQAERO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** reslitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CINQAERO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CINQAERO-valmistetta
3. Miten CINQAERO-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CINQAERO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä CINQAERO on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä CINQAERO on**

CINQAERO on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena reslitsumabia. Reslitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, proteiini, joka tunnistaa tietyn kohdeaineen elimistössä ja sitoutuu siihen.

##### **Miten CINQAERO toimii**

CINQAERO estää interleukiini-5:n toimintaa ja vähentää eosinofiilien määrää veressä ja keuhkoissa. Eosinofiilit ovat astmatulehdukseen vaikuttavia veren valkosoluja. Interleukiini-5 on elimistön valmistama proteiini, joka vaikuttaa merkittäväällä tavalla astmatulehduksen syntyyn aktivoimalla eosinofiilejä.

##### **Mihin CINQAERO-valmistetta käytetään**

CINQAERO-valmistetta käytetään vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilailla (vähintään 18-vuotiaat potilaat), joiden astma ei ole hallinnassa huolimatta siitä, että he ovat saaneet suuriannoksisia inhaloitavia kortikosteroideja yhdessä jonkin toisen astmalääkkeen kanssa. Eosinofiilinen astma on astmatyyppi, jossa potilaalla on liian paljon eosinofiilejä veressä tai keuhkoissa. CINQAERO-valmistetta käytetään astman hoitoon yhdessä muiden lääkkeiden kanssa (inhaloitavat kortikosteroidit ja muut astmalääkkeet).

##### **Mitä etuja CINQAERO-valmisteen käyttämisellä on**

CINQAERO vähentää astman pahenemisjaksoja, helpottaa hengittämistä ja lieventää astman oireita.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CINQAERO-valmistetta**

##### **Sinun ei pidä saada CINQAERO-valmistetta:**

- jos olet allerginen reslitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan CINQAERO-valmistetta:

- jos sinulla on loisinfektio tai jos asut alueella, jossa loisinfektiot ovat yleisiä, tai jos matkustat sellaiselle alueelle, sillä tämä lääke saattaa heikentää kehosi kykyä puolustautua tiettytyypisiä loisinfektioita vastaan.

Kun saat CINQAERO-valmistetta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa myös

- jos astma ei pysy hallinnassa tai pahenee tämän lääkkeen käytön aikana
- jos sinulla on jokin allergisen reaktion oire (esim. kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset, huimaus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ihottuma, ihon punoitus tai turvotus). Tätä lääkettä saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita (ks. kohta 4).

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä EI ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja CINQAERO**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää:

- jos käytät elimistön immuunijärjestelmään vaikuttavia muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai mahdollisesti lähiaikoina saamassa rokotuksen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen vaikuttava aine erittyy rintamaitoon, mutta vain muutaman ensimmäisen syntymän jälkeisen päivän aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

On epätodennäköistä, että CINQAERO vaikuttaisi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **CINQAERO sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

## **3. Miten CINQAERO-valmistetta annetaan**

Noudata aina tarkasti lääkärin antamia ohjeita. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos riippuu painostasi. Lääkäri määrittää, mikä on sinulle oikea annos. Enimmäisannos on 3 mg painokiloa kohti. CINQAERO-valmistetta annetaan neljän viikon välein. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa CINQAERO-valmisteen sinulle infuusiona (tiputuksena) verisuoneen. Infuusion antaminen kestää noin 20-50 minuuttia.

Saattaa olla, että tarvitset enemmän kuin yhden annoksen ennen kuin astman oireet lieventyvät.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee tilaasi tarkasti infuusion antamisen aikana ja sen jälkeen allergisten reaktioiden merkkien havaitsemiseksi.

### **Jos sinulta jää saamatta suunniteltu CINQAERO-annos**

Jos sinulta jää saamatta suunniteltu CINQAERO-annos, kysy lääkäriltä, milloin sinun pitää saada seuraava annos.

## **Jos lopetat CINQAERO-valmisteen käytön**

ÄLÄ lopeta CINQAERO-hoitoa, ellei lääkäri määrää niin, vaikka tuntisit olosi paremmaksi. Hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa astman oireiden palaamisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset**

- Vakavat allergiset reaktiot  
Vakavia allergisia reaktioita esiintyy melko harvoin (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) CINQAERO-valmisteen käytön aikana tai sen jälkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee tilaasi tarkasti tällaisen reaktion merkkien havaitsemiseksi. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle **välittömästi**, jos sinulla on jokin allergisen reaktion oire (esim. kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset, huimaus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ihottuma, ihon punoitus tai turvotus).

### **Muut haittavaikutukset**

#### Yleinen (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- erään entsyymien (kreatiinikinaasi) lisääntyminen veressäsi.

#### Melko harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Lihaskipu (myalgia).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. CINQAERO-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä CINQAERO sisältää**

- Vaikuttava aine on reslitsumabi.  
Yksi ml konsentraattia sisältää 10 mg reslitsumabia (10 mg/ml). Yksi 2,5 ml:n injektiopullo

- sisältää 25 mg reslitsumabia ja yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg reslitsumabia.
- Muut apuaineet ovat natriumasetaatti, jäätikkahappo, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

CINQAERO on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Se saattaa sisältää hiukkasia. CINQAERO toimitetaan 2,5 ml:n tai 10 ml:n lasisissa injektiopulloissa.

CINQAERO on saatavana pakkauksissa, joissa on yksi tai kaksi 2,5 ml:n injektiopulloa tai yksi tai kaksi 10 ml:n injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

### **Valmistaja**

UAB Teva Baltics  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Liettua

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **България**

Активис ЕАД  
Тел: +359 2 489 95 85

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 0203

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

CINQAERO toimitetaan infuusiokonsentraattina (liuosta varten) kertakäyttöisessä injektiopullossa. Infuusioneste (liuos) on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan laskimoon laimentamisen jälkeen ja se on valmistettava aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavasti:

**Infuusionesteen (liuoksen) valmistaminen**

1. Ota CINQAERO pois jääkaapista. Älä ravista injektiopulloa.
2. Lääkevalmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai haalean kellertävää. Konsentraatti saattaa sisältää proteiinihiukkasia, jotka ovat läpikuultavia tai valkoisia, amorfisia hiukkasia, joista jotkut

saattavat näyttää kuitumaisilta. Tämä ei ole epänormaalia proteiiniliuokselle. Konsentraattia ei saa käyttää, jos se on värillistä (lukuun ottamatta haalean kellertävää väriä) tai jos se sisältää vieraita hiukkasia.

3. Vedä tarvittava määrä konsentraattia injektiopullo(i)sta asianmukaiseen injektioruiskuun (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).
4. Tyhjennä ruisku(je)n sisältö hitaasti infuusiopussiin, joka sisältää 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä.
5. Konsentraatti ei sisällä säilöntäaineita. Injektiopulloon jäänyt konsentraatti pitää hävittää.
6. On suositeltavaa antaa infuusioneste heti sen valmistamisen jälkeen. Infuusioneste, joka on valmistettu liuottamalla CINQAERO-valmistetta natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) – infuusionesteeseen, voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C-8 °C:ssa (tai alle 25 °C:ssa jos laimennus on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa), valolta suojattuna enintään 16 tuntia.
7. CINQAERO-valmistetta voidaan antaa polyvinyylikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) valmistetuissa infuusiopusseissa.

#### Anto-ohjeet

1. CINQAERO-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4). Potilaan tilaa on seurattava infuusion antamisen aikana ja riittävän pitkään infuusion jälkeen. Potilas on opetettava tunnistamaan vakavien allergisten reaktioiden oireet.
2. Jos infuusionestettä on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C-25 °C) ennen käyttöä.
3. Infuusioneste annetaan laskimoon 20-50 minuutissa. Infuusioaika voi vaihdella riippuen annettavan infuusionesteen kokonaismäärästä.
4. Älä anna tätä infuusionestettä samalla laskimoon laitetulla letkulla samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa. Fysikaalisia tai biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioitaisiin reslitsumabin antoa samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa, ei ole tehty.
5. Käytä infuusion antamiseen infuusiolaitteistoa, jossa on kiinteä (in-line), steriili, pyrogeeniton niukasti proteiinia sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). CINQAERO-valmisteen antamiseen voidaan käyttää polyeetterisulfonista (PES), polyvinyyliideenifluoridista (PVDF), nailonista ja selluloosa-asetaatista (CA) valmistettuja niukasti proteiinia sitovia kiinteitä (in-line) infuusiosuodattimia.
6. Huuhtelee infuusiolaitteisto infuusion antamisen jälkeen steriilillä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä varmistaaksesi, että CINQAERO-infusioneste on annettu kokonaan.

Annostusohjeet on annettu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2.