

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CINQAERO 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg af reslizumabi (10 mg/ml).

Hvert 2,5 ml hettuglas inniheldur 25 mg af reslizumabi.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af reslizumabi.

Reslizumab er mannaðlagað einstofna mótefni, framleitt í mergæxlisfrumum músa (NSO) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 2,5 ml hettuglas inniheldur 0,05 mmól (1,15 mg) af natríum.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 0,20 mmól (4,6 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær eða örlítið skýjuð ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulleit lausn með pH 5,5. Prótínagnir kunna að vera til staðar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CINQAERO er ætlað sem viðbótarmeðferð handa fullorðnum sjúklingum með alvarlegan astma ásamt rauðkyrningageri sem ekki hefur náðst að meðhöndla fyllilega þrátt fyrir stóra skammta af barksterum til innöndunar (ICS) auk annars lyfs til viðhaldsmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CINQAERO skal ávísað af lækni sem hefur reynslu af sjúkdómsgreiningu og meðferð ofangreindrar ábendingar (sjá kafla 4.1).

Skammtar

CINQAERO er gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Sjúklingar undir 35 kg eða yfir 199 kg

Ráðlagður skammtur er 3 mg/kg líkamsþyngdar. Reikna skal rúmmálið (í ml) sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum á eftirfarandi hátt: 0,3 x líkamsþyngd sjúklings (í kg).

Sjúklingar á milli 35 kg og 199 kg

Ráðlögðum skammti er náð með því að nota skömmtunarkerfi með hettuglösnum í töflu 1 hér að neðan. Ráðlagður skammtur byggist á líkamsþyngd sjúklings og skal eingöngu breyta ef verulegar breytingar verða á líkamsþyngd.

Tafla 1: Skömmtunarkerfi með hettuglösom* fyrir sjúklinga á milli 35 kg og 199 kg

Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur af reslizumabi (mg)	Fjöldi af hvoru hettuglasi**	
		Hettuglös með 10 ml af þykkni (100 mg af reslizumabi)	Hettuglös með 2,5 ml af þykkni (25 mg af reslizumabi)
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

* Skömmtunarkerfið byggist á hámarksskammtinum 3 mg/kg.

** Nota þarf tilgreint rúmmál hettuglasanna (10 ml eða 2,5 ml fyrir hvert hettuglas).

*** Sjúklingar sem veiga meira en 188 kg voru ekki rannsakadir.

Lengd meðferðar

CINQAERO er ætlað til langtímameðferðar.

Taka skal ákvörðun um það hvort halda skuli meðferð áfram a.m.k. árlega, byggt á því hversu alvarlegur sjúkdómurinn er og hversu vel tekst að koma í veg fyrir að hann versni.

Skammtur sem fellur niður

Ef innrennsli með reslizumabi fellur niður á tilætluðum degi skal halda skömmtun áfram á ný um leið og hægt er með ávísuðum skammti og áætlun. Ekki skal gefa tvöfaldan skammt til þess að bæta upp skammt sem fallið hefur niður.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun reslizumabs hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára. Byggt á svipaðri útsetningu fyrir reslizumabi sem kom fram hjá sjúklingum eldri en 65 ára samanborið við sjúklinga á aldrinum 18 til <65 ára, er ekki ráðlagt að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun CINQAERO hjá börnum og unglingum á aldrinum allt að 17 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn á aldrinum allt að 11 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar varðandi unglunga á aldrinum 12 til 17 ára eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Lyfið er aðeins ætlað fyrir innrennsli í bláæð. Ekki má gefa það undir húð, til inntöku eða í vöðva.

Setja skal viðeigandi magn af þykkni í innrennslispoka sem inniheldur 50 ml af natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn.

Lyfið má ekki gefa sem hleðsluinndælingu eða sem óþynnt þykkni.

Hætta skal innrennslinu tafarlaust ef sjúklingur fær ofnæmisviðbrögð gagnvart reslizumabi eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4).

Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf

1. CINQAERO skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni sem er til þess reiðubúinn að meðhöndla ofnæmisviðbrögð á borð við bráðaofnæmislost (sjá kafla 4.4). Hafa þarf eftirlit með sjúklingi meðan á innrennslinu stendur og í viðeigandi tíma eftir það. Leiðbeina skal sjúklingum um það hvernig eigi að þekkja einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.
2. Ef innrennslislausnin hefur verið geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita (15°C-25°C).
3. Gefa skal innrennslislausnina með innrennsli í bláæð á 20-50 mínútum. Tíminn sem innrennslið tekur getur verið mismunandi eftir því heildarrúmmáli sem á að gefa með innrennsli.
4. Innrennslislausnina skal ekki gefa með innrennsli í sömu slöngu í bláæð og önnur lyf sem gefin eru samhliða. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eðlisfræðilegum eða lífefnafræðilegum samrýmanleika til að meta samhliða lyfjagjöf reslizumabs og annarra lyfja.
5. Nota skal innrennslisett með einnota sæfðri innrennslissú án sótthitavalda sem hefur litla prótínbindingu (opstærð 0,2 µm) fyrir innrennslið. CINQAERO má nota með pólýetersúlfón (PES), pólývínýlíden flúoríð (PVDF), nælon, sellúlósa asetat (CA) innrennslissúum sem hafa litla prótínbindingu.
6. Þegar innrennslinu lýkur skal skola innrennslisettið með sæfðu natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn til þess að tryggja að heildarmagn CINQAERO innrennslislyfs, lausnar hafi verið gefið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Reslizumab skal ekki nota til að meðhöndla bráða versnun astma.

Astmatengd einkenni eða versnun kunna að koma fram meðan á meðferð stendur. Leiðbeina skal sjúklingum um að leita til læknis ef ekki næst að meðhöndla astma eða ef hann versnar eftir að meðferð er hafin.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og viðbrögð tengd lyfjagjöf

Tilkynnt hefur verið um bráð altæk viðbrögð, þar á meðal bráðaofnæmisviðbrögð, í tengslum við reslizumab (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir komu fram meðan á innrennsli stóð eða innan 20 mínútna eftir að því lauk. Fylgjast skal með sjúklingum við lyfjagjöf með reslizumabi og í viðeigandi tíma eftir að henni lýkur. Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal hætta lyfjagjöf með reslizumabi tafarlaust og veita viðeigandi lækning meðferð; hætta þarf notkun reslizumabs varanlega (sjá kafla 4.3).

Sýkingar af völdum sníkla (orma)

Rauðkyrningar kunna að eiga þátt í ónæmissvörun gagnvart sumum ormasýkingum. Sjúklinga sem eru þegar með ormasýkingar skal meðhöndla áður en meðferð er hafin með reslizumabi. Ef sjúklingar sýkjast meðan þeir fá meðferð með reslizumabi og svara ekki meðferð gegn ormum skal íhuga að hætta meðferðinni tímabundið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 4,6 mmól af natríum í hverju 10 ml hettuglasi (1,15 mg af natríum í hverju 2,5 ml hettuglasi) sem jafngildir 0,23% (0,06%) af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar klínískar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar með reslizumabi. *In vitro* upplýsingar gefa til kynna að ólíklegt sé að IL-5 og reslizumab hafi áhrif á virkni CYP1A2, 3A4 eða 2B6. Byggt á eiginleikum reslizumabs er ekki búist við milliverkunum. Niðurstöður þýðisgreiningar á lyfjahvörfum staðfesta að samhliða notkun annað hvort leukótrien blokka eða altækra barkstera hefur ekki áhrif á lyfjahvörf reslizumabs (sjá kafla 5.2).

Reslizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem taka samtímis önnur ónæmisbælandi lyf en barkstera til inntöku; því er ekki vitað um öryggi og verkun reslizumabs hjá þessum sjúklingum.

Reslizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem fá lifandi bóluefni. Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort sýking getur smitast frá einstaklingi sem fær lifandi bóluefni til sjúklings sem fær reslizumab eða um svörun gagnvart nýjum ónæmisáðgerðum hjá sjúklingum sem fá reslizumab.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun reslizumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Til öryggis ætti að forðast notkun CINQAERO á meðgöngu. Reslizumab hefur langan helmingunartíma (sjá kafla 5.2). Þetta ber að hafa í huga.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort reslizumab skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eitrefnafræði hjá dýrum sýna að reslizumab skilst út í móðurmjólk. Á fyrstu dögum eftir fæðingu geta mót efni borist til nýburans með móðurmjólk hjá mönnum. Á þessu stutta tímabili er ekki hægt að

útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn. Eftir það má nota CINQAERO meðan á brjóstgjöf stendur ef við á.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Aðrar fyrirliggjandi upplýsingar en klínískar gefa ekki til kynna áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CINQAERO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um er hækkun kreatínfosfókínasa í blóði (u.þ.b. 2% sjúklinga) og bráðaofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4) (færri en 1% sjúklinga).

Í klínískum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna einhverrar aukaverkunar 1%, bæði hjá hópnum sem fengu 3 mg/kg af reslizumabi og lyfleysuhópnum.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við notkun reslizumabs í rannsóknum á astma með samanburði við lyfleysu í allt að 52 vikur meðferðar þar sem skammtur sem nam 3 mg/kg var gefinn í bláæð. Aukaverkanir eru skráðar í töflu 2 hér fyrir neðan samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni (tíðni var skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir

Líffæraflokkar	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð*
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaverkir*
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði*

*Sjá undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Bráðaofnæmisviðbrögð

Tilkynnt var um alvarlegu aukaverkunina bráðaofnæmisviðbrögð og þau voru talin tengjast reslizumabi hjá 3 sjúklingum (0,19%) í klínískum, opnum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu á astma. Þessi viðbrögð komu fram meðan á innrennsli með reslizumabi stóð eða innan 20 mínútna eftir að því lauk og tilkynnt var um þau allt frá öðrum skammtinum af reslizumabi. Þau hurfu fyllilega með hefðbundinni meðferð án eftirkasta. Meðal annars varð vart við einkenni frá húð og slímhúð, andnað, mäs, einkenni frá meltingarfærum og kuldahroll. Þessi tilvik ollu því að hætta þurfti meðferð. Þar sem merki og einkenni sköruðust var ekki unnt að greina á milli bráðaofnæmisviðbragða, annarra ofnæmisviðbragða og innrennslistengdra viðbragða í öllum tilvikum (sjá kafla 4.4).

Vöðvaverkir

Tilkynnt var um vöðvaverki hjá 0,97% sjúklinga (10 af 1.028) hjá hópnum sem fékk 3 mg/kg af reslizumabi í rannsóknum á astma með samanburði við lyfleysu, samanborið við 0,55% sjúklinga (4 af 730) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði

Hækkanir á kreatínfosfókínasa í blóði voru skammvinnar og einkennalausar og leiddu ekki til þess að stöðva þyrfti meðferð.

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tilkynnt um a.m.k. eitt illkynja æxli hjá 6 af 1.028 sjúklingum (0,6%) sem fengu 3 mg/kg af reslizumabi samanborið við 2 af 730 sjúklingum (0,3%) í lyfleysuhópnum. Illkynja sjúkdómar hjá sjúklingum sem fengu reslizumab voru fjölbreyttir í eðli sínu og án þyrpinga í tiltekinni vefjategund.

Börn

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi börn (sjá kafla 5.1). Upplýsingarnar gefa ekki til kynna mun á öryggisupplýsingum varðandi reslizumab hjá börnum samanborið við fullorðna.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt var um stærsta staka skammt gefinn í bláæð sem 12,1 mg/kg og hann hafði engar klínískar afleiðingar fyrir sjúklinginn. Ef ofskömmun á sér stað er mælt með því að fylgjast með sjúklingi hvað varðar hugsanleg merki og einkenni um aukaverkanir og að veita viðeigandi einkennamiðaða meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómi í öndunarvegi, önnur altæk lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi; ATC-flokkur: R03DX08.

Verkunarháttur

Reslizumab er mannaðlagað einstofna mótefni (IgG4, κ) gegn hvítfrumuboða-5 (IL-5) hjá mönnum. Reslizumab binst sértækt IL-5 og truflar bindingu IL-5 við viðtaka þess á frumuyfirborði. IL-5 er mikilvægur frumuboði sem ber ábyrgð á sérhæfingu, þroska, söfnun og virkjun rauðkyrninga hjá mönnum. Reslizumab binst IL-5 hjá mönnum og píkómólsækni blokkar líffræðilega virkni þess; í kjölfarið dregur úr lifun og virkni rauðkyrninga.

Lyfhrif

Áhrif á rauðkyrninga í hráka

Áhrif reslizumabs hjá sjúklingum með astma og aukinn rauðkyrningafjölda í hráka (a.m.k. 3%) voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri, 15 vikna, 2. stigs klínískri rannsókn á 3 mg/kg af reslizumabi með samanburði við lyfleysu. Rauðkyrningar voru mældir í hráka hjá undirflokk 38 fullorðinna sjúklinga við lok meðferðar. Í þessari rannsókn minnkaði prósentuhlutfall rauðkyrninga í hráka frá meðalgrunnigildinu 17,4% (staðalfrávik: 15,9%) um 82% í lok meðferðar hjá hópnum sem fékk reslizumab.

Áhrif á rauðkyrninga í blóði

Í klínískum rannsóknum I og II á 3 mg/kg af reslizumabi varð vart við fækkun rauðkyrninga í blóði eftir fyrsta skammt og hún hélst meðan á 52 vikum meðferðar stóð án nokkurra merkja um minnkaða

svörun. Í samansöfnuðum upplýsingum var meðalfjöldi rauðkyrninga $655 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=476$) og $654 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=477$) við grunnildi í meðferðarhópunum sem fengu lyfleysu og reslizumab og $514 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=405$) og $61 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=407$) í viku 52. Fjöldi rauðkyrninga jókst á ný og nálgadist grunnildi hjá þeim sjúklingum sem fengu reslizumab og luku 90 daga eftirfylgnismati ($394 \mu\text{l}^{-1}$, $n=36$). Fækkun rauðkyrninga í blóði tengdist gildum reslizumabs.

Fækkun rauðkyrninga í blóði vegna reslizumabs hjá sjúklingum sem voru jákvæðir hvað varðar mótefni gegn reslizumabi var sú sama og hjá sjúklingum sem voru neikvæðir hvað varðar mótefni gegn reslizumabi.

Verkun og öryggi

Yfirlit yfir klíniska verkun

Verkun reslizumabs við astma ásamt rauðkyrningageri (rauðkyrningar í blóði $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) var metin í þremur slembiröðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknir I til III) sem stóðu í 16 til 52 vikur og þar sem þátt tóku 1.268 sjúklingar með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan astma sem ekki náðist að meðhöndla fyllilega með í meðallagi stórum eða stórum skömmtum af barksterum til innöndunar (að minnsta kosti $440 \mu\text{g}$ af flútikasónprópíónati daglega eða samsvarandi) með eða án annarra meðhöndlunarþátta; sjúklingar sem áður höfðu sýnt stöðugleika í ónæmismeðferð með ofnæmisvöldum fengu að taka þátt.

Rannsóknir I og II voru 52 vikna slembiraðaðar rannsóknir með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum þar sem astmi hafði versnað a.m.k. einu sinni svo þörf var á altækum barksterum á síðustu tólf mánuðum. Nota mátti barkstera til inntöku sem viðhaldsmeðferð (allt að 10 mg á dag af prednisóni eða álíka). Sjúklingarnir fengu annað hvort 13 skammta af lyfleysu eða af reslizumabi 3 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti.

Rannsókn III var 16 vikna slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu. Ekki var gerð krafa um fyrri versnun astma í þessari rannsókn. Ekki mátti nota barkstera til inntöku sem viðhaldsmeðferð. Sjúklingarnir fengu annað hvort fjóra skammta af lyfleysu eða af reslizumabi $0,3 \text{ mg/kg}$ eða 3 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti.

Tafla 3 sýnir lýðfræðilegar upplýsingar og grunnupplýsingar rannsókna I, II og III.

Tafla 3: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnupplýsingar í astmarannsóknum I-III

Lýðfræðilegar upplýsingar eða grunnupplýsingar	Rannsókn I (n=489)	Rannsókn II (n=464)	Rannsókn III (n=315)
Lýðfræðilegar upplýsingar			
Aldur, meðaltal í árum	46,65	46,97	43,89
Lengd astma, meðaltal í árum	19,28	18,41	20,35
Lungnapróf			
FEV ₁ ^a gildi fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs, meðaltal % áætlað	64,31	69,21	70,14
Rauðkyrningafjöldi			
Meðalfjöldi rauðkyrninga í blóði við grunnildi, μl^{-1}	660	649	614
Saga um versnun			
Meðaltal tilvika um versnun á síðasta ári	1,99	1,94	2,03
Hlutfall sjúklinga í GINA skrefum 4 og 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Sjúklingar með þrálátan astma^d			
%	34	31	NA ^b
^a FEV ₁ =þvingað útöndunarrúmmál í 1 sekúndu ^b NA=liggur ekki fyrir ^c GINA flokkunin er byggð á skilgreiningu <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA): Sjúklingar í GINA skrefi 4 fengu í meðallagi stóra eða stóra skammta af barksterum til innöndunar auk annars meðhöndlunarþáttar. Sjúklingar í GINA skrefi 5 fengu að auki viðhaldsmeðferð með barksterum til inntöku sem viðbótarmeðferð. ^d Prósentuhlutfall sjúklinga með þrálátan astma (byggt á skilgreiningu <i>American Thoracic Society</i> [ATS]/ <i>European Respiratory Society</i> [ERS] á þrálátum astma, samkvæmt vinnufundi árið 2000) úr rannsóknum I og II var greint eftir á.			

Rannsóknir I og II

Megin mælikvarðinn á verkun í rannsóknum I og II var tíðni versnunar astma hjá hverjum sjúklingi meðan á 52 vikna meðferðartímabili stóð. Í báðum rannsóknum var versnun astma skilgreind sem astmi sem versnaði svo að þörf var á eftirfarandi lækisfræðilegu inngripi:

- 1) notkun altækra barkstera eða aukning á notkun meðferðar með barksterum til innöndunar í 3 daga eða lengur, og/eða
- 2) astmatengd neyðarmeðferð sem a.m.k. eitt af eftirfarandi átti sér stað: ófyrirséð heimsókn til heilbrigðisstarfsmanns til að fá meðferð með eimgjafa eða aðra bráðameðferð til að koma í veg fyrir versnun astmaeinkenna; heimsókn á bráðavakt til að fá astmatengda meðferð; eða sjúkrahússinnlagn í tengslum við astma.

Heildarþýði

Í rannsóknum I og II dró verulega úr versnun astma hjá sjúklingum sem fengu 3 mg/kg af reslizumabi (50% og 59%, í þessari röð) samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4). Heildarlækkunin var 54%.

Tafla 4: Tíðni versnunar astma meðan á 52 vikna meðferðartímabili stóð – rannsóknir I og II, samþættar upplýsingar (rannsóknir I og II) fyrir heildarþýði og undirhóp GINA 4 og 5

	Meðferðararmar (n)	Hlutfall versnunar astma ^a	% minnkun
Upplýsingar eftir rannsókn			
Rannsókn I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Lyfleysa (n=244)	1,80	
Rannsókn II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Lyfleysa (n=232)	2,12	
Samþættar rannsóknir I og II			
Heildarþýði	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Lyfleysa (n=476)	1,81	
Undirhópar GINA 4 og 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383)	0,85	56%
	95% CI ^b	(0,64; 1,12)	
	Lyfleysa (n=380)	1,95	
	95% CI	(1,50; 2,53)	
^a Tíðni aðlöguð lagskiptum þáttum (notkun barkstera til inntöku við grunnildi og landsvæði).			
^b CI = Öryggisbil			

Hjá undirhópi sjúklinga sem þurfti meðferð með barksterum til inntöku til að meðhöndla versnun astma reyndist reslizumab draga úr tíðni versnunar astma sem nam 56% (p<0,0001) og 60% (p<0,0001) í rannsókn I og rannsókn II, í þessari röð. Í ljós kom að það dró úr versnun astma sem leiddi til sjúkrahússinnlagnar eða heimsóknar á bráðavakt með reslizumabi 3 mg/kg sem var ekki tölfraðilega marktækt (34% [p=0,2572] og 31% [p=0,4020] í rannsókn I og rannsókn II, í þessari röð).

Hlutfall sjúklinga sem fann ekki fyrir versnun astma á 52 vikna meðferðartímabili var hærra hjá hópnum sem fékk 3 mg/kg af reslizumabi (62% og 75%) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (46% og 55%) í rannsóknnum I og II, í þessari röð.

Sjúklingar með alvarlegan astma ásamt rauðkyrningageri

Í rannsóknnum I og II er alvarlegur astmi ásamt rauðkyrningageri skilgreindur sem þeir sjúklingar sem falla undir GINA skref 4 eða 5 (í meðallagi stórir eða stórir skammtar af barksterum til innöndunar [$\geq 440 \mu\text{g}$ af flútikasónprópíónati] auk annars meðhöndlunarþátts, með eða án viðhaldsmeðferðar með barksterum til inntöku) þar sem fjöldi rauðkyrninga í blóði var $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ í upphafi meðferðar. Hópur 763 sjúklinga í rannsóknnum I og II uppfyllti þessi skilyrði, megin verkunarniðurstaðan kemur fram í töflu 4. Í samþættu rannsóknnum I og II dró marktækt úr versnun astma (56% hjá undirhóp GINA 4 og 5) hjá sjúklingum sem fengu reslizumab 3 mg/kg samanborið við lyfleysu.

Áhrif 3 mg/kg af reslizumabi sem gefið er á 4 vikna fresti á auka endapunkta, svo sem. FEV₁, *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), og *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI) styðja enn frekar verkun 3 mg/kg af reslizumabi fram yfir lyfleysu. Bati kom fram strax 4 vikum eftir fyrsta skammt af reslizumabi (AQLQ eftir 16 vikur) og var viðvarandi út viku 52.

Niðurstöður fyrir FEV₁, ACQ og AQLQ eru sýndar í töflu 5 hér fyrir neðan fyrir heildarþýði og undirhóp GINA 4 og 5.

Tafla 5: Meðferðarmunur á meðalbreytingu frá grunnildi fyrir aukaendapunkta – Samþættar upplýsingar (rannsóknir I og II) fyrir heildarþýði og undirhóp GINA 4 og 5

Verkunar-breyta ^a	Heildarþýði		Undirhópur GINA 4 og 5	
	Í 16 vikur	Í 52 vikur	Í 16 vikur	Í 52 vikur
FEV ₁ (ml)				
Meðalmunur (95% CI) ^b (p-gildi)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Meðalmunur (95% CI) (p-gildi)	-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				
Meðalmunur (95% CI) (p-gildi)	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)
^a Gildin tákna meðferðarmuninn á milli lyfleysu og reslizumabs 3 mg/kg samkvæmt leiðréttu meðaltali yfir tiltekið tímabil fyrir hvern meðferðarhóp, að undanskilinni breytingunni í 16. viku fyrir AQLQ sem var fyrsti tímunkturinn þar sem AQLQ var metið. ^b CI = Öryggisbil.				

Sjúklingar með alvarlegan og þrálátan astma með rauðkyrningageri

Reslizumab dró marktækt úr versnun astma samanborið við lyfleysu hjá þýðinu með þrálátan astma (59%) og ekki þrálátan astma (49%). Niðurstöður voru studdar af aukalegum verkunarendapunktum og voru í samræmi við heildarþýðið.

Rannsókn III

Megin endapunkturinn var breytingin frá grunnildi í 16 vikur hvað varðar FEV₁. Í rannsókn III sýndu sjúklingar sem fengu 3 mg/kg af reslizumabi mun meiri hækkun FEV₁ frá grunnildi en lyfleysa (meðferðarmunur: 160 ml, p=0,0018). Vart varð við framför hvað varðar FEV₁ 4 vikum eftir fyrsta skammt af reslizumabi.

Ónæmissvörun

Í 3. stigs rannsóknnum með samanburði við lyfleysu sem stóðu í 16 til 52 vikur greindust mót efni gegn reslizumabi, í lágum títrum og oft tímabundið, hjá 53 af 983 astmasjúklingum (5%) sem fengu reslizumab sem nam 3 mg/kg. Í opinni 3. stigs framhaldsrannsókn greindust mót efni gegn reslizumabi, í lágum títrum og oft tímabundið, hjá 49 af 1.014 astmasjúklingum (5%) sem fengu 3 mg/kg reslizumab í allt að 36 mánuði. Altæk útsetning fyrir reslizumabi virðist ekki verða fyrir áhrifum af mót efnum gegn reslizumabi. Mótefnin höfðu engin áhrif á klínísk lyfhrif, verkun eða öryggi.

Kynþáttur

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gáfu til kynna að ekki væri marktækur munur á lyfjahvörfum reslizumabs eftir kynþætti (hvítir, svartir og asískir). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá þýði sem ekki er af hvíta kynþættinum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á CINQAERO hjá einum eða fleiri undirhópum barna við astma (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

39 börnum með astma á aldrinum 12 til 17 ára var slembiraðað til að fá reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg eða lyfleysu sem hluta af tveimur 52 vikna rannsóknnum á versnun sjúkdóms (rannsóknir I og II) og einni 16 vikna rannsókn á lungnastarfsemi (rannsókn III). Í rannsóknnum I og II eingöngu þurftu sjúklingar að hafa orðið fyrir a.m.k. einni versnun astma sem kallaði á notkun altækra

barkstera síðasta árið áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Versnun astma var aðeins metin í rannsóknum á versnun (rannsóknir I og II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] og lyfleysa [n=11]). Ekki varð vart við nein áhrif meðferðar á versnun astma hjá þessum aldurshóp (hlutfall versnunar astma [reslizumab/lyfleysa] sem nam 2,09). Í ljósi lítils úrtaks og ójafnvægis í grunnildum vegna greiningar á undirhópum er ekki hægt að draga neina ályktun hvað varðar verkun á astma hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Hámarksþéttni í sermi sem nemur u.þ.b. 80 µg/ml kemur venjulega fram í lok innrennslis. Þéttni reslizumabs í sermi lækkar venjulega niður fyrir hámarksgildi á tvíþættan hátt. Eftir marga skammta verður þéttni reslizumabs í sermi u.þ.b. 1,5- til 1,9-föld. Ekki varð vart við nein greinileg frávik hvað varðar lyfjahvörf reslizumabs í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,3 mg/kg til 3,0 mg/kg. Breytileiki milli einstaklinga hvað varðar hámarks- og heildarútsetningu er u.þ.b. 20-30%

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum virðist altæk útsetning fyrir reslizumabi ekki verða fyrir áhrifum af mótefnum gegn reslizumabi í blóðrás.

Dreifing

Reslizumab hefur dreifingarrúmmál sem nemur u.þ.b. 5 l, sem gefur til kynna lágmarksdreifingu í vefi utan æða.

Umbrot

Eins og á við um önnur einklóna mótefni er talið að reslizumab brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur vegna prótínsundrunar af völdum ensíma. Þar sem reslizumab binst leysanlegu markefni er búist við línulegri úthreinsun sem ekki miðast við tiltekið markefni.

Brotthvarf

Úthreinsun reslizumabs er u.þ.b. 7 ml/klst. Reslizumab hefur helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 24 dögum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvörf reslizumabs voru svipuð hjá fullorðnum (18-65 ára; n=759) og öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára; n=30).

Börn

Altæk útsetning hjá sjúklingum frá 12 ára til innan við 18 ára (n=15) skaraðist við það sem fram kom hjá öðrum hópum en miðgildið var þó örlítið lægra en hjá fullorðnum sjúklingum (18-65 ára; n=759) og öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára; n=30).

Kyn

Ekki var marktækur munur á lyfjahvörfum reslizumabs hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gáfu til kynna að ekki væri marktækur munur á lyfjahvörfum reslizumabs eftir kynþætti (hvítir, svartir og asískir).

Skert lifrarstarfsemi

Reslizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er búist við neinum beinum áhrifum lifrarstarfsemi á lyfjahvörf reslizumabs þar sem mótefnin hreinsast að mestu út með sundrun. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru sjúklingar flokkaðir eftir grunnildi hvað varðar lifrarstarfsemi. Flestir sjúklingar sýndu eðlileg lifrarpróf (n=766, u.þ.b. 95%) eða væga hækkun á gildum lifrarprófa (annað hvort eins og í fyrra tilvikinu var heildar gallrauði yfir eðlilegum efri

mörkum [ULN] en lægri en eða jafn 1,5 sinnum ULN eða í síðara tilvikinu var aspartat amínótransferasi hærri en ULN og heildar gallrauði lægri en eða jafn ULN; n=35, u.þ.b. 4%). Ekki varð vart við neinn verulegan mun á lyfjahvörfum reslizumabs hjá þessum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

Reslizumab er mótefni með mólmassa sem nemur 147 kDaltonum og því er ekki búist við að það skiljist út með þvagi. Flestir sjúklingar í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaða gauklasíun [eGFR]) sem var meiri en eða jöfn 90 ml/mín./1,73 m²; n=294, u.þ.b. 37%), vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m²; n=446, u.þ.b. 56%), eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m²; n=63, u.þ.b. 8%). Ekki varð vart við nein marktækan mun á lyfjahvörfum reslizumabs hjá þessum hópum með mismunandi nýrnastarfsemi. Reslizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum asetat trínhýdrat
Ísedik
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Lyf eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun við 2°C-8°C og við 25°C í natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn sem varið er gegn ljósi í allt að 16 klst.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 16 klst. við 2°C-8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,5 ml af þykkni í glæru hettuglasi úr gleri af gerð I sem lokað er með pólý(etýlen-co-tetraflúoretýlen)-húðuðum bútýl gúmmítappa sem er hulinn þrykknum álhring og hvítu smelluloki úr plasti.

10 ml af þykkni í glæru hettuglasi úr gleri af gerð I sem lokað er með pólý(etýlen-co-tetraflúoretýlen)-húðuðum bútýl gúmmítappa sem er hulinn þrykknum álhring og bláu smelluloki úr plasti.

Pakkningastærðir:

1 hettuglas með 2,5 ml

2 hettuglös með 2,5 ml

1 hettuglas með 10 ml

2 hettuglös með 10 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

CINQAERO kemur fyrir sem innrennslisþykkni, lausn í einnota hettuglasi. Innrennslislyfið, lausnin er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð eftir þynningu og það skal blanda með smitgát á eftirfarandi hátt:

Blöndun innrennslislausnar

1. Takið CINQAERO úr kæli. Hristið ekki hettuglasið.
2. Skoða skal lyfið fyrir notkun með tilliti til útlits. Þykknið er tært eða örlítið skýjað og ópallýsandi, litlaust eða örlítið gulleitt. Hugsanlegt er að prótínagnir séu til staðar í þykkninu og komi fram sem gegnsæjar eða hvítar myndlausar agnir, sem sumar kunna að líta út fyrir að vera trefjakennar. Þetta er ekki óvenjulegt hvað varðar prótínlausnir. Ekki má nota þykknið ef það hefur litast (nema ef það er örlítið gulleitt) eða ef utanaðkomandi agnir eru til staðar.
3. Nota skal hentuga inndælingarsprautu til að draga nauðsynlegt magn þykknis úr hettuglasinu/hettuglösunum (sjá kafla 4.2).
4. Þrýstið innihaldi sprautunnar/sprautanna hægt í innrennslispoka sem inniheldur 50 ml af natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn. Snúið pokanum varlega á hvolf til þess að blanda lausnina. Ekki má blanda lyfinu við önnur lyf en natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyf, lausn.
5. Fleygja þarf þykkni sem eftir verður í hettuglasinu.
6. Mælt er með því að gefa innrennslislausnina tafarlaust eftir blöndun. Geyma má CINQAERO lausnir þynntar með natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn í kæli við 2°C-8°C (eða ekki við hærra hitastig en 25°C ef þynning hefur farið fram við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður), varðar gegn ljósi í allt að 16 klst.
7. CINQAERO má nota í innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefini (PO).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1125/001 - 1 hettuglas með 10 ml
EU/1/16/1125/002 – 1 hettuglas með 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 – 2 hettuglös með 10 ml
EU/1/16/1125/004 – 2 hettuglös með 2,5 ml

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. ágúst 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júní 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CINQAERO 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
reslizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg af reslizumabi.

Eitt 2,5 ml hettuglas inniheldur 25 mg af reslizumabi.

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af reslizumabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríum asetat trínhýdrat, ísedik, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

2 hettuglös

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð, aðeins eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1125/001 1 hettuglas með 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 hettuglas með 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 hettuglös með 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 hettuglös með 2,5 ml

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CINQAERO 10 mg/ml sæft þykkni
reslizumab

Til notkunar í bláæð, aðeins eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CINQAERO 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn reslizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CINQAERO og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið CINQAERO
3. Hvernig CINQAERO er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CINQAERO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CINQAERO og við hverju það er notað

Upplýsingar um CINQAERO

CINQAERO inniheldur virka efnið reslizumab, einstofna mótefni sem er tegund prótíns sem greinir og binst sérstöku markefni í líkamanum.

Við hverju CINQAERO er notað

CINQAERO er lyf sem er notað til að meðhöndla alvarlegan astma ásamt rauðkyrningageri hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) sem ekki hefur náðst að meðhöndla fyllilega þrátt fyrir meðferð með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar auk annars astmalyfs. Astmi ásamt rauðkyrningageri er tegund astma þar sem sjúklingar eru með of marga rauðkyrninga í blóði eða lungum. CINQAERO er notað ásamt öðrum lyfjum til að meðhöndla astma (barksterum til innöndunar auk annarra astmalyfja).

Hvernig CINQAERO virkar

CINQAERO blokkar virkni hvítfrumuboða 5 og fækkar rauðkyrningum í blóði og lungum. Rauðkyrningar eru hvítar blóðfrumur sem eiga þátt í bólgu myndun í tengslum við astma. Hvítfrumuboði 5 er prótín sem líkaminn framleiðir og gegnir lykilhlutverki í myndun bólgu í tengslum við astma með því að virkja rauðkyrninga.

Hver er ávinningurinn af notkun CINQAERO

CINQAERO dregur úr því hversu oft þú færð astmaköst, hjálpar til við betri öndun og dregur úr astmaeinkennum.

2. Áður en þér er gefið CINQAERO

Þú mátt ekki fá CINQAERO:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir reslizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð CINQAERO:

- ef þú ert með sýkingu af völdum sníkla eða ef þú býrð á svæði eða ferðast til staðar þar sem sýkingar af völdum sníkla eru algengar, því að þetta lyf getur dregið úr getu líkamans til þess að berjast gegn vissum tegundum sýkinga af völdum sníkla.

Einnig skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum þegar þér er gefið CINQAERO:

- Ef ekki tekst að meðhöndla astmann eða hann versnar meðan á meðferð stendur með lyfinu,
- Ef þú færð einhver einkenni um ofnæmisviðbrögð (t.d. kláða, öndunarerfiðleika, mäs, hita, skjálfta, sundl, höfuðverk, ógleði, uppköst, óþægindi í kvið, húðútbrot, roða eða þrota). Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá lyfið (sjá kaflann „4. Hugsanlegar aukaverkanir“).

Börn og unglingar

Þetta lyf er EKKI ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða CINQAERO

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta er einkum mikilvægt:

- ef þú færð önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið;
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef þú telur líklegt að þú þurfir bólusetningu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Virka efnið í lyfinu getur borist í brjóstamjólk en aðeins á fyrstu dögnum eftir fæðingu.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að CINQAERO hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

CINQAERO inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 4,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 10 ml hettuglasi og 1,15 mg af natríum í hverju 2,5 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 0,23% og 0,06%, í sömu röð, af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig CINQAERO er gefið

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni. Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig. Hámarksskammtur er 3 mg á kg líkamsþyngdar. CINQAERO verður gefið á 4 vikna fresti. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér CINQAERO með innrennsli (dreypi) í æð. Innrennslið tekur u.þ.b. 20 til 50 mínútur.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu hafa náði eftirlit með þér meðan á innrennslinu stendur og eftir að því lýkur hvað varðar merki um ofnæmisviðbrögð.

Ef venjulegur skammtur af CINQAERO fellur niður

Ef venjulegur skammtur af CINQAERO fellur niður skaltu spyrja lækinn hvenær þú þurfir að átta næstu meðferð.

Ef hætt er að nota CINQAERO

EKKI hætta meðferð með CINQAERO nema læknirinn segi fyrir um það, jafnvel þó þér líði betur. Ef gert er hlé á meðferð með lyfinu eða henni hætt getur það valdið því að astmaeinkennin komi fram að nýju.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð
Alvarleg ofnæmisviðbrögð kunna sjaldan að koma fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) meðan á notkun CINQAERO stendur eða síðar. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu hafa náði eftirlit með þér með tilliti til merkja um ofnæmisviðbrögð. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita *tafarlaust* ef þú færð einhver einkenni um ofnæmisviðbrögð (t.d. kláða, öndunarerfiðleika, mäs, hita, skjálfta, sundl, höfuðverk, ógleði, uppköst, óþægindi í kvið, húðútbrot, roða eða þrota).

Aðrar aukaverkanir

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukning á ensími í blóðinu (kreatínfosfókínasa í blóði).

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Vöðvaverkir

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CINQAERO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskju og áletrun á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CINQAERO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er reslizumab.

- Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg af reslizumabi (10 mg/ml). Hvert hettuglas með 2,5 ml inniheldur 25 mg af reslizumabi og hvert hettuglas með 10 ml inniheldur 100 mg af reslizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru natrium asetat tríhýdrat, ísedik, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti CINQAERO og pakkningastærðir

CINQAERO er tært eða örlítið skýjað ópallýsandi, litlaust eða örlítið gulleitt innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Agnir kunna að vera til staðar. CINQAERO fæst í hettuglösum úr gleri sem innihalda 2,5 ml eða 10 ml.

CINQAERO er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 2 hettuglös með 2,5 ml eða í pakkningum sem innihalda 1 eða 2 hettuglös með 10 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

CINQAERO fæst sem innrennslisþykki, lausn í einnota hettuglasi. Innrennslislyfið, lausnin er eingöngu ætluð til notkunar í bláæð eftir þynningu og hana skal blanda með smitgát á eftirfarandi hátt:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Blöndun innrennslislausnar

1. Takið CINQAERO úr kæli. Hristið ekki hettuglasið.
2. Skoða skal lyfið fyrir notkun með tilliti til útlits. Þykknið er tært eða örlítið skýjað og ópallýsandi, litlaust eða örlítið gulleitt. Hugsanlegt er að prótínagnir séu til staðar í þykkninu og komi fram sem gegnsæjar eða hvítar myndlausar agnir, sem sumar kunna að líta út fyrir að vera trefjakennar. Þetta er ekki óvenjulegt hvað varðar prótínlausnir. Ekki má nota þykknið ef það hefur litast (nema ef það er örlítið gulleitt) eða ef utanaðkomandi agnir eru til staðar.
3. Nota skal hentuga inndælingarsprautu til að draga nauðsynlegt magn þykknis úr hettuglasinu/hettuglósunum (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs).
4. Þrýstið innihaldi sprautunnar/sprautanna hægt í innrennslispoka sem inniheldur 50 ml af natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn. Snúið pokanum varlega á hvolf til þess að blanda lausnina. Ekki má blanda lyfinu við önnur lyf en natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyf, lausn.
5. Fleygja þarf þykkni sem eftir verður í hettuglasinu.
6. Mælt er með því að gefa innrennslislausnina tafarlaust eftir blöndun. Geyma má CINQAERO lausnir þynntar með natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn í kæli við 2°C-8°C (eða ekki við herra hitastig en 25°C ef þynning hefur farið fram við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður), varðar gegn ljósi í allt að 16 klst.
7. CINQAERO má nota í innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefíni (PO).

Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf

1. CINQAERO skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni sem er til þess reiðubúinn að meðhöndla ofnæmisviðbrögð á borð við bráðaofnæmislost (sjá kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs). Hafa þarf eftirlit með sjúklingi meðan á innrennslinu stendur og í viðeigandi tíma eftir það. Leiðbeina skal sjúklingum um það hvernig eigi að þekkja einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.
2. Ef innrennslislausnin hefur verið geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita (15°C-25°C).
3. Gefa skal innrennslislausnina með innrennsli í bláæð á 20-50 mínútum. Tíminn sem innrennslið tekur getur verið mismunandi eftir því heildarrúmmáli sem á að gefa með innrennsli.
4. Innrennslislausnina skal ekki gefa með innrennsli í sömu slöngu í bláæð og önnur lyf sem gefin eru samhliða. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eðlisfræðilegum eða lífefnafræðilegum samrýmanleika til að meta samhliða lyfjagjöf reslizumabs og annarra lyfja.
5. Nota skal innrennslisett með einnota sæfðri innrennslissíu án sótthitavalda sem hefur litla prótínbindingu (opstærð 0,2 µm) fyrir innrennslið. CINQAERO má nota með pólýetersúlfón (PES), pólývínýlíden flúoríð (PVDF), nælon, sellúlósa asetat (CA) innrennslissíum sem hafa litla prótínbindingu.
6. Þegar innrennslinu lýkur skal skola innrennslisettið með sæfðu natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn til þess að tryggja að heildarmagn CINQAERO innrennslislyfs, lausnar hafi verið gefið.

Hvað varðar leiðbeiningar um skömmtun, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs.