

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CINQAERO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 10 mg reslizumab (10 mg/ml).

Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat 25 mg reslizumab.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg reslizumab.

Reslizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd is in muriene myelomacellen (NS0) met behulp van recombinant-DNA-technieken.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat 0,05 mmol (1,15 mg) natrium.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 0,20 mmol (4,6 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot enigszins vaag opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing met een pH van 5,5. Er kunnen eiwitachtige deeltjes aanwezig zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CINQAERO is geïndiceerd als aanvullende therapie voor gebruik bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma dat niet afdoende onder controle was ondanks hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

CINQAERO dient te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van de hierboven vermelde indicatie (zie rubriek 4.1).

Dosering

CINQAERO wordt eenmaal per vier weken als intraveneuze infusie gegeven.

*Patiënten die **minder dan 35 kg of meer dan 199 kg** wegen*

De aanbevolen dosering is 3 mg/kg lichaamsgewicht. Het benodigde volume (in ml) uit de injectieflacon(s) dient als volgt te worden berekend: 0,3 x lichaamsgewicht van de patiënt (in kg).

Patiënten die **tussen 35 kg en 199 kg** wegen

De aanbevolen dosering wordt verkregen met behulp van het op de injectieflacons gebaseerde doseringsschema in tabel 1 hieronder. De aanbevolen dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt en dient alleen te worden aangepast voor aanzienlijke veranderingen in het lichaamsgewicht.

Tabel 1: Op de injectieflacons gebaseerd doseringsschema* voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 35 kg en 199 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis reslizumab (mg)	Aantallen injectieflacons van elk type**	
		Injectieflacons met 10 ml concentraat (100 mg reslizumab)	Injectieflacons met 2,5 ml concentraat (25 mg reslizumab)
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

* Dit doseringsschema is gebaseerd op een maximale dosis van 3 mg/kg.
** Het nominale volume van de injectieflacons (10 ml of 2,5 ml voor elke injectieflacon) moet worden gebruikt.
*** Patiënten zwaarder dan 188 kg zijn niet onderzocht.

Duur van de behandeling

CINQAERO is bedoeld voor langdurige behandeling.

Minimaal eenmaal per jaar dient te worden besloten of de behandeling wordt voortgezet, op basis van de ernst van de ziekte en de mate waarin exacerbaties onder controle zijn.

Overgeslagen dosis

Als een infusie met reslizumab op de geplande dag wordt overgeslagen, dient de toediening zo snel mogelijk te worden hervat met de geïndiceerde dosis en volgens het geïndiceerde doseringsschema. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend om een vergeten dosis in te halen.

Specifieke populaties

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van reslizumab bij patiënten ouder dan 75 jaar. Op basis van de vergelijkbare blootstelling aan reslizumab die is waargenomen bij patiënten ouder dan 65 jaar, vergeleken met patiënten in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar, wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CINQAERO bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 17 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen in de leeftijd tot en met 11 jaar. De momenteel beschikbare gegevens voor adolescenten van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor intraveneuze infusie. Het mag niet via subcutane, orale of intramusculaire weg worden toegediend.

Het juiste volume concentraat dient te worden toegevoegd aan een infuuszak met daarin 50 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie.

Dit geneesmiddel mag niet als bolusinjectie of als onverdund concentraat worden toegediend.

De infusie moet onmiddellijk worden gestopt als de patiënt een overgevoeligheidsreactie op reslizumab of op een van de hulpstoffen krijgt (zie rubriek 4.4).

Instructies voor de toediening

1. CINQAERO dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die is opgeleid om overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, te behandelen (zie rubriek 4.4). De patiënt moet gedurende de gehele infusie en een gepaste periode daarna worden geobserveerd. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd hoe zij symptomen van ernstige allergische reacties kunnen herkennen.
2. Als de oplossing voor infusie in een koelkast is bewaard, laat hem dan op kamertemperatuur komen (15 °C-25 °C).
3. De oplossing voor infusie dient intraveneus te worden geïnfundeerd over 20-50 minuten. De infusietijd kan variëren en is afhankelijk van het totale te infunderen volume.
4. De oplossing voor infusie mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn worden geïnfundeerd. Er is geen onderzoek verricht naar de fysische of biochemische verenigbaarheid om de gelijktijdige toediening van reslizumab en andere geneesmiddelen te beoordelen.
5. Er dient een infusieset met een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding voor eenmalig gebruik (poriegrootte 0,2 µm) te worden gebruikt voor de infusie. CINQAERO is verenigbaar met inlinefilters met lage eiwitbinding van polyethersulfon (PES), polyvinylideenfluoride (PVDF), nylon en celluloseacetaat (CA).
6. Na afloop van de infusie moet de infusieset worden doorgespoeld met een steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, om te verzekeren dat alle CINQAERO-oplossing voor infusie is toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Symptomen of exacerbaties in verband met astma kunnen tijdens de behandeling optreden. Patiënten dienen de instructie te krijgen dat zij medische hulp moeten inroepen als hun astma na het instellen van de behandeling niet onder controle komt of verergert.

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheids- en toedieningsgerelateerde reacties

Er zijn acute systemische reacties, inclusief anafylactische reacties, gemeld in verband met reslizumab (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen werden waargenomen tijdens of binnen 20 minuten na afloop van de infusie. Patiënten dienen te worden bewaakt tijdens en gedurende een gepaste tijd na de toediening van reslizumab. Als een anafylactische reactie optreedt, dient de toediening van reslizumab onmiddellijk te worden gestopt en dient adequate medische behandeling te worden gegeven; reslizumab moet blijvend worden gestopt (zie rubriek 4.3).

Parasitaire infecties (helminths)

Eosinofielen kunnen betrokken zijn bij de immunologische respons op infecties met bepaalde helminths. Patiënten met bestaande infecties met helminths dienen te worden behandeld voordat de behandeling met reslizumab wordt gestart. Als patiënten worden geïnfecteerd terwijl zij worden behandeld met reslizumab en niet reageren op een antihelminthbehandeling, dient te worden overwogen om de behandeling met reslizumab tijdelijk te staken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 4,6 mg natrium per injectieflacon van 10 ml (1,15 mg natrium per injectieflacon van 2,5 ml), overeenkomend met 0,23% (0,06%) van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd met reslizumab. Gegevens uit *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat IL-5 en reslizumab waarschijnlijk geen invloed hebben op de activiteit van CYP1A2, CYP3A4 of CYP2B6. Op basis van de eigenschappen van reslizumab worden geen interacties verwacht. Resultaten van farmacokinetische populatieanalyse bevestigen dat gelijktijdig gebruik van ofwel leukotriënantagonisten of systemische corticosteroiden geen invloed heeft op de farmacokinetiek van reslizumab (zie rubriek 5.2).

Reslizumab is niet onderzocht bij patiënten die gelijktijdig andere immunosuppressieve geneesmiddelen dan orale corticosteroiden (OCS) gebruikten; daarom is het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van reslizumab bij deze patiënten niet bekend.

Reslizumab is niet onderzocht bij patiënten die levende vaccins kregen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire overdracht van infecties van personen die levende vaccins kregen naar patiënten die reslizumab kregen, of over de respons op nieuwe immunisaties bij patiënten die reslizumab kregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van CINQAERO te vermijden tijdens de zwangerschap. Reslizumab heeft een lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2). Hiermee dient rekening te worden gehouden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of reslizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat reslizumab in melk wordt uitgescheiden. Bij mensen kunnen gedurende de eerste paar dagen na de geboorte via de moedermelk antilichamen aan de pasgeborenen worden overgedragen. In deze korte periode kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Daarna kan CINQAERO, indien van toepassing, worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar over mensen. Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn een verhoogd bloedcreatinefosfokinase (ongeveer 2% van de patiënten) en een anafylactische reactie (zie rubriek 4.4) (minder dan 1% van de patiënten).

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken was de proportie patiënten die vanwege een bijwerking stopten 1% voor zowel de groep die 3 mg/kg reslizumab kreeg als de placebogroep.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn met reslizumab gemeld tijdens placebogecontroleerde astmaonderzoeken, voor maximaal 52 weken behandeling met een intraveneus gegeven dosis van 3 mg/kg. De bijwerkingen worden hieronder in tabel 2 per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld (frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Soms	Anafylactische reactie*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Soms	Myalgie*
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd*

* Zie de subrubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reactie

De ernstige bijwerking anafylactische reactie werd tijdens placebogecontroleerde en *open-label* astmaonderzoeken gemeld en als gerelateerd aan reslizumab beschouwd bij 3 patiënten (0,19%). Deze reacties werden tijdens of binnen 20 minuten na afloop van de infusie met reslizumab waargenomen en werden al bij de tweede dosis reslizumab gemeld. Deze herstelden volledig na standaardbehandeling, zonder blijvende effecten. Manifestaties waren betrokkenheid van huid of slijmvliezen, dyspneu, piepende ademhaling, gastro-intestinale symptomen en koude rillingen. Deze gevallen leidden tot het stoppen van de behandeling. Vanwege overlappende verschijnselen en symptomen was het niet in alle gevallen mogelijk om onderscheid te maken tussen een anafylactische reactie, een andere overgevoeligheidsreactie en een infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 4.4).

Myalgie

Myalgie werd gemeld bij 0,97% van de patiënten (10 van de 1.028) in de groep die 3 mg/kg reslizumab kreeg in de placebogecontroleerde astmaonderzoeken, vergeleken met 0,55% van de patiënten (4 van de 730) in de placebogroep.

Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

Verhogingen in bloedcreatinefosfokinase waren tijdelijk en asymptomatisch, en leidden niet tot het stoppen van de behandeling.

Maligniteiten

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken werd voor 6 van de 1.028 patiënten (0,6%) die 3 mg/kg reslizumab kregen, ten minste één maligne neoplasma gemeld vergeleken met 2 van de 730 patiënten (0,3%) in de placebogroep. De maligniteiten die bij de met reslizumab behandelde patiënten werden waargenomen, waren divers van aard en zonder clustering van een speciaal weefseltype.

Pediatrische patiënten

De ervaring met pediatrische patiënten is beperkt (zie rubriek 5.1). De gegevens wijzen niet op een verschil in het veiligheidsprofiel van reslizumab bij pediatriche patiënten ten opzichte van dat bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste enkelvoudige, intraveneus toegediende dosis die is gemeld, is 12,1 mg/kg. Deze dosis had geen klinische gevolgen voor de patiënt. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te

bewaken ter controle op verschijnselen of symptomen van bijwerkingen en gepaste symptomatische behandeling te geven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij obstructieve luchtwegaandoeningen, overige middelen bij obstructieve luchtwegaandoeningen voor systemisch gebruik; ATC-code: R03DX08

Werkingsmechanisme

Reslizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG4, κ) tegen humaan interleukine-5 (IL-5). Reslizumab bindt specifiek aan IL-5 en verstoort de binding van IL-5 aan zijn receptoren op het celoppervlak. IL-5 is een belangrijk cytokine dat verantwoordelijk is voor de differentiatie, rijping, aantrekking en activering van humane eosinofielen. Reslizumab bindt aan humaan IL-5 met picomolaire affiniteit en blokkeert daarmee de biologische functie van IL-5, waardoor de overleving en activiteit van eosinofielen worden verlaagd.

Farmacodynamische effecten

Effecten op eosinofielen in sputum

Het effect van reslizumab bij patiënten met astma en verhoogde aantallen eosinofielen in sputum (minimaal 3%) is beoordeeld in een 15 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch fase 2-onderzoek met reslizumab 3 mg/kg. Eosinofielen in sputum werden aan het einde van de behandeling gemeten in een subgroep van 38 volwassen patiënten. In dit onderzoek was het percentage eosinofielen in sputum vanaf een gemiddelde basislijnwaarde van 17,4% (standaarddeviatie: 15,9%) in de reslizumabgroep aan het einde van de behandeling met 82% verlaagd.

Effecten op eosinofielen in het bloed

In klinische onderzoeken I en II met reslizumab 3 mg/kg werden dalingen van de aantallen eosinofielen in het bloed gezien na de eerste dosis en deze werden gehandhaafd tot en met 52 weken behandeling, zonder tekenen van tachyfylaxie. In gepoolde gegevens waren de gemiddelde aantallen eosinofielen bij basislijn $655 \mu\text{l}^{-1}$ ($n = 476$) en $654 \mu\text{l}^{-1}$ ($n = 477$) en in week 52 $514 \mu\text{l}^{-1}$ ($n = 405$) en $61 \mu\text{l}^{-1}$ ($n = 407$), voor respectievelijk de placebogroep en de reslizumabgroep. Eosinofielen begonnen terug te keren naar de basislijnwaarden bij de reslizumabpatiënten die een follow-upbeoordeling van 90 dagen voltooiden ($394 \mu\text{l}^{-1}$, $n = 36$). Afnames van aantallen eosinofielen in het bloed waren gerelateerd aan de concentraties reslizumab.

De afname van de aantallen eosinofielen in het bloed door reslizumab bij patiënten die positief waren voor anti-reslizumabantilichamen, verschilde niet van die bij patiënten die negatief waren voor anti-reslizumabantilichamen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Overzicht van klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van reslizumab bij eosinofiel astma (eosinofielen in het bloed $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) is beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (onderzoek I tot III) met een duur van 16 tot 52 weken, met 1.268 patiënten met matig tot ernstig astma die niet afdoende onder controle was bij midden- tot hooggedoseerde inhalaticorticosteroiden (ICS) (ten minste eenmaal daags $440 \mu\text{g}$ fluticasonpropionaat of equivalent) met of zonder andere regulerende middelen; eerdere immunotherapie met stabiele allergenen was toegestaan.

Onderzoeken I en II waren 52 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met patiënten die in de voorafgaande twaalf maanden ten minste één exacerbatie van astma hadden

gehad waarbij gebruik van systemische corticosteroïden nodig was. Onderhouds-OCS (prednisonequivalent tot 10 mg per dag) waren toegestaan. De patiënten kregen 13 doses placebo of reslizumab 3 mg/kg, eenmaal in de 4 weken toegediend.

Onderzoek III was een 16 weken durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Voorafgaande exacerbatie van astma was bij dit onderzoek niet vereist. Onderhouds-OCS waren niet toegestaan. De patiënten kregen vier doses placebo of reslizumab 0,3 mg/kg of 3 mg/kg, eenmaal in de 4 weken toegediend.

In tabel 3 worden de demografische gegevens en de kenmerken bij basislijn van onderzoeken I, II en III weergegeven.

Tabel 3: Demografische gegevens en kenmerken bij basislijn van astmaonderzoeken I-III

Demografisch gegeven of kenmerk bij basislijn	Onderzoek I (n = 489)	Onderzoek II (n = 464)	Onderzoek III (n = 315)
Demografische gegevens			
Leeftijd, gemiddeld in jaren	46,65	46,97	43,89
Duur van astma, gemiddeld in jaren	19,28	18,41	20,35
Longfunctietests			
Prebronchodilatator FEV ₁ ^a , gemiddelde % voorspeld	64,31	69,21	70,14
Aantallen eosinofielen			
Gemiddeld aantal eosinofielen in het bloed bij basislijn, μl^{-1}	660	649	614
Voorgeschiedenis exacerbaties			
Gemiddeld aantal exacerbaties in het voorafgaande jaar	1,99	1,94	2,03
Proportie patiënten in GINA-stappen 4 en 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
Patiënten met refractair astma^d			
%	34	31	NB ^b
^a FEV ₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde ^b NB = niet beschikbaar ^c De GINA-classificatie is gebaseerd op de definitie van het <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA): GINA stap 4-patiënten kregen middelmatige tot hoge doses ICS plus een ander regulerend middel. GINA stap 5-patiënten kregen daarbij als aanvulling onderhouds-OCS. ^d Het percentage patiënten met refractair astma (op basis van de definitie van refractair astma van de <i>American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000 workshop</i>) in onderzoeken I en II is post-hoc geanalyseerd.			

Onderzoeken I en II

De primaire maat voor de werkzaamheid was voor beide onderzoeken, I en II, de frequentie van exacerbaties van astma voor elke patiënt gedurende de behandelperiode van 52 weken. In beide onderzoeken was een exacerbatie van astma gedefinieerd als een verergering van astma waarvoor de

volgende medische interventie nodig was:

- 1) gebruik van systemische corticosteroïden of een toename van het gebruik van ICS-behandeling gedurende 3 dagen of langer, en/of
- 2) spoedeisende behandeling in verband met astma, waaronder ten minste een van de volgende: een niet-gepland bezoek aan hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voor behandeling met een vernevelaar of andere spoedeisende behandeling om verergering van astmasymptomen te voorkomen; een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp voor behandeling in verband met astma; of ziekenhuisopname in verband met astma.

Totale populatie

In onderzoeken I en II hadden patiënten die reslizumab 3 mg/kg kregen significante dalingen van het aantal exacerbaties van astma (respectievelijk 50% en 59%) vergeleken met placebo (zie tabel 4). De totale daling was 54%.

Tabel 4: Frequentie van exacerbaties van astma tijdens de behandelperiode van 52 weken – onderzoeken I en II, geïntegreerde gegevens (onderzoeken I en II) voor de totale populatie en subgroep GINA 4 en 5

	Behandelgroepen (n)	Percentage exacerbaties van astma ^a	% afname
Gegevens per onderzoek			
Onderzoek I	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50% (p < 0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Onderzoek II	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p < 0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Geïntegreerde onderzoeken I en II			
Totale populatie	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p < 0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Subgroep GINA 4 en 5	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383) 95%-BI ^b	0,85 (0,64, 1,12)	56%
	Placebo (n = 380) 95%-BI	1,95 (1,50, 2,53)	

^a Percentage gecorrigeerd voor stratificatiefactoren (gebruik van OCS bij basislijn en geografische regio).
^b BI = Betrouwbaarheidsinterval

In de subgroep van patiënten die kuren met OCS-behandeling nodig hadden voor de behandeling van hun exacerbatie van astma, werd aangetoond dat reslizumab de frequentie van exacerbaties van astma in onderzoek I en onderzoek II met respectievelijk 56% (p < 0,0001) en 60% (p < 0,0001) verlaagde. Een afname van het aantal exacerbaties van astma die tot ziekenhuisopname of een bezoek aan een afdeling spoedeisende hulp leidden, die niet statistisch significant was, werd met reslizumab 3 mg/kg waargenomen (34% [p = 0,2572] en 31% [p = 0,4020] in respectievelijk onderzoek I en onderzoek II).

De proportie patiënten die in de behandelperiode van 52 weken geen exacerbatie van astma hadden, was in de groep met reslizumab 3 mg/kg hoger (62% en 75%) dan in de placebogroep (46% en 55%), in respectievelijk onderzoek I en onderzoek II.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma

In onderzoeken I en II is ernstig eosinofiel astma gedefinieerd als patiënten die onder GINA-stappen 4 en 5 vallen (middelmatige tot hoge doses ICS [$\geq 440 \mu\text{g}$ fluticasonpropionaat] plus een ander regulerend middel, met of zonder onderhouds-OCS) bij wie bij de start van de behandeling het aantal eosinofielen in het bloed $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ligt. Een cohort van 763 patiënten binnen onderzoeken I en II voldeed aan dit criterium. Het primaire resultaat voor de werkzaamheid wordt weergegeven in tabel 4. In de geïntegreerde onderzoeken I en II hadden patiënten die reslizumab 3 mg/kg kregen, significante dalingen van het aantal exacerbaties van astma (56% voor subgroep GINA 4 en 5), vergeleken met placebo.

Het effect van reslizumab 3 mg/kg, eenmaal per 4 weken toegediend, op secundaire eindpunten, waaronder FEV₁, de *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) en de *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI), geeft verdere ondersteuning aan de werkzaamheid van reslizumab 3 mg/kg vergeleken met placebo. Verbeteringen werden al 4 weken na de eerste dosis reslizumab (AQLQ 16 weken) waargenomen en hielden aan tot en met week 52.

Resultaten voor FEV₁, ACQ en AQLQ worden weergegeven in tabel 5 hieronder voor de totale populatie en subgroep GINA 4 en 5.

Tabel 5: Behandelingsverschil in gemiddelde verandering ten opzichte van basislijn voor geselecteerde secundaire variabelen voor de werkzaamheid – Geïntegreerde gegevens (onderzoeken I en II) voor de totale populatie en subgroep GINA 4 en 5

Variabele voor de werkzaamheid ^a	Totale populatie		Subgroep GINA 4 en 5	
	Over 16 weken	Over 52 weken	Over 16 weken	Over 52 weken
FEV ₁ (ml)				
Gemiddeld verschil (95%-BI ^b) (p-waarde)	117 (73, 160) (p < 0,0001)	110 (66, 154) (p < 0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Gemiddeld verschil (95%-BI) (p-waarde)	-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				
Gemiddeld verschil (95%-BI) (p-waarde)	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 De waarden vertegenwoordigen het verschil in behandeling tussen placebo en reslizumab 3 mg/kg gebaseerd op de gecorrigeerde gemiddelden over de gespecificeerde periode voor elke behandelingsgroep, met uitzondering van de verandering tot week 16 voor de AQLQ, wat het eerste tijdstip was waarop de AQLQ werd beoordeeld.				
^b BI = Betrouwbaarheidsinterval.				

Patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma

Reslizumab zorgde voor significante dalingen in het aantal exacerbaties van astma ten opzichte van placebo in de refractaire populatie (59%) en niet-refractaire populatie (49%). De resultaten werden ondersteund door de secundaire eindpunten voor de werkzaamheid en waren in lijn met de totale populatie.

Onderzoek III

Het primaire eindpunt was de verandering in FEV₁ ten opzichte van basislijn over 16 weken. In onderzoek III hadden patiënten die reslizumab 3 mg/kg kregen significant grotere stijgingen van FEV₁

ten opzichte van basislijn, vergeleken met placebo (behandelingsverschil: 160 ml, $p = 0,0018$). Verbeteringen in FEV₁ werden 4 weken na de eerste dosis reslizumab vastgesteld.

Immunogeniteit

In placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken met een duur van 16 tot 52 weken werden, vaak tijdelijk, antireslizumabantilichamen met lage titers gevonden bij 53 van de 983 astmapatiënten (5%) die reslizumab 3 mg/kg kregen. In een *open-label* fase 3-verlengingsonderzoek werden, vaak tijdelijk, antireslizumabantilichamen met lage titers gevonden bij 49 van de 1.014 astmapatiënten (5%) die gedurende maximaal 36 maanden reslizumab 3 mg/kg kregen. Systemische blootstelling aan reslizumab blijkt niet beïnvloed te worden door antireslizumabantilichamen. De antilichamen hadden geen invloed op de klinische farmacodynamiek, werkzaamheid of veiligheid.

Etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses gaven aan dat de farmacokinetiek van reslizumab niet significant verschilt tussen etnische groepen (blank, negroïde en Aziatisch). Er zijn beperkte veiligheidsgegevens voor niet-blanke etnische populaties.

Pediatrische patiënten

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

39 pediatrische astmapatiënten van 12 tot en met 17 jaar werden gerandomiseerd voor het krijgen van reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg of placebo, als onderdeel van twee 52 weken durende exacerbatieonderzoeken (onderzoek I en II) en één 16 weken durend longfunctieonderzoek (onderzoek III). Alleen in onderzoeken I en II moesten patiënten in het jaar dat voorafging aan de opname in het onderzoek ten minste één exacerbatie van astma hebben gehad waarvoor gebruik van systemische corticosteroiden nodig was. Exacerbaties van astma werden alleen in de exacerbatieonderzoeken (onderzoek I en II: reslizumab 3 mg/kg [$n = 14$] en placebo [$n = 11$]) beoordeeld. Er werd geen behandelingseffect op exacerbaties van astma waargenomen voor deze leeftijdsgroep (percentageverhouding voor exacerbaties van astma [reslizumab/placebo] van 2,09). Gezien de kleine steekproefomvang en een onbalans bij basislijn die resulteert uit de subgroepanalyse, kan er geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid voor astma bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Piekserumconcentraties van ongeveer 80 µg/ml worden meestal aan het einde van de infusie waargenomen. De serumconcentraties reslizumab nemen doorgaans na de piek op bifasische wijze af. Na meervoudige doses stijgen de serumconcentraties reslizumab ongeveer met een factor 1,5 tot 1,9. Er werd geen duidelijke afwijking van dosisevenredige farmacokinetiek van reslizumab vastgesteld over het dosisbereik van 0,3 mg/kg tot 3,0 mg/kg. De variabiliteit tussen personen in de piekblootstelling en totale blootstelling bedraagt ongeveer 20-30%.

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse blijkt de systemische blootstelling aan reslizumab niet te worden beïnvloed door antireslizumabantilichamen in de bloedsomloop.

Distributie

Reslizumab heeft een distributievolume van ongeveer 5 l, wat duidt op minimale distributie naar de extravasculaire weefsels.

Biotransformatie

Net als bij andere monoklonale antilichamen wordt aangenomen dat reslizumab door enzymatische proteolyse wordt afgebroken tot korte peptiden en aminozuren. Omdat reslizumab aan een oplosbare target bindt, wordt verwacht dat de klaring lineair en niet-targetgemedieerd verloopt.

Eliminatie

De klaring van reslizumab bedraagt ongeveer 7 ml/uur. Reslizumab heeft een halfwaardetijd van ongeveer 24 dagen.

Specifieke populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van reslizumab was bij volwassenen (leeftijd 18-65 jaar; n = 759) en oudere patiënten (leeftijd ouder dan 65 jaar; n = 30) ongeveer gelijk.

Pediatrische patiënten

Het bereik van systemische blootstellingen van patiënten in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar (n = 15) overlapt dat van de andere groepen, hoewel de mediane waarde iets lager was dan die bij volwassen patiënten (leeftijd 18-65 jaar; n = 759) en oudere patiënten (leeftijd ouder dan 65 jaar; n = 30).

Geslacht

De farmacokinetiek van reslizumab verschilde niet significant tussen mannen en vrouwen.

Etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses gaven aan dat de farmacokinetiek van reslizumab niet significant verschilt tussen etnische groepen (blank, negroïde en Aziatisch).

Leverfunctiestoornis

Reslizumab is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een direct effect van de leverfunctie op de farmacokinetiek van reslizumab is niet te verwachten, omdat antilichamen voornamelijk door katabolisme worden geklaard. In een farmacokinetische populatieanalyse werden patiënten geclassificeerd op basis van hun leverfunctieniveau bij basislijn. De meeste patiënten hadden een normale leverfunctietest (n = 766, ongeveer 95%) of licht verhoogde leverfunctietest (ofwel, in het eerste geval, totaalbilirubine hoger dan de ULN [*upper limit of normal*] maar lager dan of gelijk aan 1,5 maal de ULN, of, in het tweede geval, aspartaataminotransferase hoger dan de ULN en totaalbilirubine lager dan of gelijk aan de ULN; n = 35, ongeveer 4%). Er werd tussen deze groepen geen significant verschil in de farmacokinetiek van reslizumab waargenomen.

Nierfunctiestoornis

Reslizumab is een antilichaam met een molecuulmassa van 147 kDalton; daarom wordt niet verwacht dat het wordt uitgescheiden in de urine. De meeste patiënten in de farmacokinetische populatieanalyse hadden een normale nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] hoger dan of gelijk aan 90 ml/min/1,73 m²; n = 294, ongeveer 37%), een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n = 446, ongeveer 56%) of een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n = 63, ongeveer 8%). Er werd tussen deze nierfunctiegroepen geen opmerkenswaardige verschillen in de farmacokinetiek van reslizumab waargenomen. Reslizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat-trihydraat
IJsazijn
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Verdund geneesmiddel

De chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond bij 2 °C - 8 °C en bij 25 °C in 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, beschermd tegen licht, voor maximaal 16 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en bewaaromstandigheden tijdens en voorafgaand aan het gebruik. Het product mag doorgaans niet langer worden bewaard dan 16 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml concentraat in een injectieflacon van helder type I-glas, afgesloten met een poly-(ethyleen-co-tetrafluorethyleen-)gecoate butylrubberen stop met daarop geklemd een aluminium ring en een witte plastic *flip-off*-dop.

10 ml concentraat in een injectieflacon van helder type I-glas, afgesloten met een poly-(ethyleen-co-tetrafluorethyleen-)gecoate butylrubberen stop met daarop geklemd een aluminium ring en een blauwe plastic *flip-off*-dop.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon van 2,5 ml

2 injectieflacons van 2,5 ml

1 injectieflacon van 10 ml

2 injectieflacons van 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CINQAERO wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik na verdunning en dient als volgt te worden bereid met gebruik van aseptische techniek:

Bereiding van de oplossing voor infusie

1. Neem CINQAERO uit de koelkast. Schud de injectieflacon niet.
2. Het geneesmiddel dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Het concentraat is helder tot enigszins vaag opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel. Er kunnen eiwitachtige deeltjes in het concentraat aanwezig zijn die eruitzien als doorschijnende tot witte, amorfe deeltjes, waarvan sommige een vezelachtig uiterlijk kunnen hebben. Dit is niet ongewoon voor eiwitachtige oplossingen. Het concentraat mag niet worden gebruikt als het gekleurd is (met uitzondering van enigszins geel) of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn.
3. Er dient een geschikte injectiespuit te worden gebruikt om de benodigde hoeveelheid concentraat uit de injectieflacon(s) op te zuigen (zie rubriek 4.2).
4. Voeg de inhoud van de spuit(en) langzaam toe aan een infuuszak met daarin 50 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie. Keer de zak rustig ondersteboven om de oplossing te mengen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie.
5. Al het concentraat dat overblijft in de injectieflacon moet worden afgevoerd.
6. Het wordt aanbevolen om de oplossing voor infusie onmiddellijk na de bereiding toe te dienen. Oplossingen van CINQAERO die verdund zijn in 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie kunnen in de koelkast worden bewaard bij 2 °C - 8 °C (of beneden 25 °C indien verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden), beschermd tegen licht, gedurende maximaal 16 uur.
7. CINQAERO is verenigbaar met infuuszakken van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (PO).

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/16/1125/001 - 1 injectieflacon van 10 ml
EU/1/16/1125/002 - 1 injectieflacon van 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 - 2 injectieflacons van 10 ml
EU/1/16/1125/004 - 2 injectieflacons van 2,5 ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2016
Datum van laatste verlenging: 1 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CINQAERO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
reslizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 10 mg reslizumab.

Eén injectieflacon van 2,5 ml bevat 25 mg reslizumab.

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg reslizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat-trihydraat, ijszijn, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

2 injectieflacons

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/16/1125/001 1 injectieflacon van 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 injectieflacon van 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 injectieflacons van 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 injectieflacons van 2,5 ml

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CINQAERO 10 mg/ml steriel concentraat
reslizumab

Uitsluitend intraveneus gebruik na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CINQAERO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie reslizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CINQAERO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CINQAERO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is CINQAERO?

CINQAERO bevat de werkzame stof reslizumab, een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat een specifieke stof in het lichaam herkent en daaraan bindt.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CINQAERO wordt gebruikt om ernstig eosinofiel astma te behandelen bij volwassen patiënten (leeftijd 18 jaar en ouder) wanneer de aandoening niet afdoende onder controle is ondanks behandeling met een hoge dosis geïnhaleerde corticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel tegen astma. Eosinofiel astma is een type astma waarbij patiënten te veel eosinofielen in hun bloed of longen hebben. CINQAERO wordt samen met andere geneesmiddelen ter behandeling van astma (geïnhaleerde corticosteroiden plus andere geneesmiddelen tegen astma) gebruikt.

Hoe werkt CINQAERO?

CINQAERO blokkeert de werking van het communicatie-eiwit interleukine-5 en verkleint het aantal eosinofielen in uw bloed en longen. Eosinofielen zijn witte bloedcellen die betrokken zijn bij ontstekingen in verband met astma. Interleukine-5 is een eiwit dat door uw lichaam wordt aangemaakt. Het speelt een belangrijke rol bij ontstekingen in verband met astma, doordat het eosinofielen activeert.

Wat zijn de voordelen van het gebruik van CINQAERO?

CINQAERO zorgt dat u minder vaak opflakkingen van uw astma heeft, helpt u beter adem te halen en vermindert uw symptomen van astma.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend:

- U heeft een infectie met een parasiet, of u woont in een gebied waar infecties met parasieten vaak voorkomen of u reist naar een dergelijk gebied, aangezien dit geneesmiddel het vermogen van uw lichaam om bepaalde typen infecties met parasieten te bestrijden, kan verzwakken.

Neem ook contact op met uw arts of verpleegkundige als u dit middel krijgt toegediend in de volgende gevallen:

- Uw astma komt niet onder controle of wordt erger tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.
- U heeft een van de symptomen van een allergische reactie (bijv. jeuk, ademhalingsproblemen, piepende ademhaling, koorts, rillen, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikklachten, huiduitslag, rode of gezwollen huid). Er zijn ernstige allergische reacties opgetreden bij patiënten die dit geneesmiddel kregen (zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen").

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is NIET bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CINQAERO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Dit is met name belangrijk:

- als u andere geneesmiddelen krijgt die invloed hebben op uw immuunsysteem;
- als u onlangs een vaccinatie heeft gekregen of als u wellicht een vaccinatie moet krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

De werkzame stof in dit geneesmiddel kan in de moedermelk terechtkomen, maar alleen gedurende de eerste paar dagen na de geboorte.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat CINQAERO invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

CINQAERO bevat natrium

Dit middel bevat 4,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 10 ml en 1,15 mg natrium per injectieflacon van 2,5 ml. Dit komt overeen met respectievelijk 0,23% en 0,06% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Volg altijd precies de instructies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen. De maximale dosis is 3 mg per kg lichaamsgewicht. CINQAERO wordt eenmaal per 4 weken gegeven. CINQAERO wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend als een infusie (druppelinfuus) in een ader. De infusie duurt ongeveer 20 tot 50 minuten.

Uw arts of verpleegkundige houdt u tijdens en na uw infusie nauwlettend in de gaten om te controleren op tekenen van een allergische reactie.

Heeft u uw geplande dosis van dit middel niet gekregen?

Als u een geplande dosis van dit middel niet heeft gekregen, neem dan contact op met uw arts om uw volgende behandeling te plannen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop NIET met de behandeling met CINQAERO, behalve wanneer uw arts u vertelt dat u moet stoppen. Dat geldt ook als u zich beter voelt. Als de behandeling met dit geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestopt, kunnen uw symptomen van astma terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

- Ernstige allergische reacties
Ernstige allergische reacties kunnen soms voorkomen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen), terwijl mensen CINQAERO krijgen of daarna. Uw arts of verpleegkundige houdt u nauwlettend in de gaten om te controleren op tekenen van een allergische reactie. Vertel het uw arts of verpleegkundige *direct* als u symptomen van een allergische reactie (bijv. jeuk, ademhalingsproblemen, piepende ademhaling, koorts, rillen, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikklachten, huiduitslag, rode of gezwollen huid) heeft.

Andere bijwerkingen

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Toename van een enzym in uw bloed (bloedcreatinefosfokinase).

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Spierpijn (myalgie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is reslizumab.
Elke ml concentraat bevat 10 mg reslizumab (10 mg/ml). Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat 25 mg reslizumab en elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg reslizumab.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn natriumacetaat trihydraat, ijsazijn, sucrose en water voor injecties.

Hoe ziet CINQAERO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CINQAERO is een helder tot enigszins vaag opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Er kunnen deeltjes aanwezig zijn. CINQAERO wordt geleverd in glazen injectieflacons die 2,5 of 10 ml bevatten.

CINQAERO is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 2 injectieflacons van 2,5 ml of in verpakkingen met 1 of 2 injectieflacons van 10 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

CINQAERO wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik na verdunning en dient als volgt te worden bereid met gebruik van aseptische techniek:

Terugvinden herkomst

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

Bereiding van de oplossing voor infusie

1. Neem CINQAERO uit de koelkast. Schud de injectieflacon niet.
2. Het geneesmiddel dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Het concentraat is helder tot enigszins vaag opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel. Er kunnen eiwitachtige deeltjes in het concentraat aanwezig zijn die eruitzien als doorschijnende tot witte, amorfe deeltjes, waarvan sommige een vezelachtig uiterlijk kunnen hebben. Dit is niet ongevoerd voor eiwitachtige oplossingen. Het concentraat mag niet worden gebruikt als het gekleurd is (met uitzondering van enigszins geel) of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn.
3. Er dient een geschikte injectiespuit te worden gebruikt om de benodigde hoeveelheid concentraat uit de injectieflacon(s) op te zuigen (zie rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken).
4. Voeg de inhoud van de spuit(en) langzaam toe aan een infuuszak met daarin 50 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie. Keer de zak rustig ondersteboven om de oplossing te mengen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie.
5. Al het concentraat dat overblijft in de injectieflacon moet worden afgevoerd.
6. Het wordt aanbevolen om de oplossing voor infusie onmiddellijk na de bereiding toe te dienen. Oplossingen van CINQAERO die verdund zijn in 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie kunnen in de koelkast worden bewaard bij 2 °C - 8 °C (of beneden 25 °C indien verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden), beschermd tegen licht, gedurende maximaal 16 uur.
7. CINQAERO is verenigbaar met infuuszakken van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (PO).

Instructies voor de toediening

1. CINQAERO dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die is opgeleid om overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, te behandelen (zie rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken). De patiënt moet gedurende de gehele infusie en een gepaste periode daarna worden geobserveerd. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd hoe zij symptomen van ernstige allergische reacties kunnen herkennen.
2. Als de oplossing voor infusie in een koelkast is bewaard, laat hem dan op kamertemperatuur komen (15 °C - 25 °C).
3. De oplossing voor infusie dient intraveneus te worden geïnfundeerd over 20 - 50 minuten. De infusietijd kan variëren en is afhankelijk van het totale te infunderen volume.
4. De oplossing voor infusie mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn worden geïnfundeerd. Er is geen onderzoek verricht naar de fysische of biochemische verenigbaarheid om de gelijktijdige toediening van reslizumab en andere geneesmiddelen te beoordelen.
5. Er dient een infusieset met een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding voor eenmalig gebruik (poriegrootte 0,2 µm) te worden gebruikt voor de infusie. CINQAERO is verenigbaar met inlinefilters met lage eiwitbinding van polyethersulfon (PES), polyvinylideenfluoride (PVDF), nylon en celluloseacetaat (CA).

6. Na afloop van de infusie moet de infusieset worden doorgespoeld met een steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, om te verzekeren dat alle CINQAERO-oplossing voor infusie is toegediend.

Zie voor aanwijzingen over dosering rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken.