

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 10 mg reslizumab (10 mg/ml).

En injektionsflaska à 2,5 ml innehåller 25 mg reslizumab.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 100 mg reslizumab.

Reslizumab är en humaniserad monoklonal antikropp producerad i musmyelomceller (NS0) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska à 2,5 ml innehåller 0,05 mmol (1,15 mg) natrium.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 0,20 mmol (4,6 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar till lätt opaliserande, färglös till ljusgul lösning med pH 5,5. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CINQAERO är avsett som tilläggsterapi till vuxna patienter med svår eosinofil astma som inte kontrolleras adekvat trots höga doser inhälerade kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

CINQAERO ska förskrivas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av ovan nämnda indikation (se avsnitt 4.1).

Dosering

CINQAERO ges som en intravenös infusion en gång var fjärde vecka.

Patienter under 35 kg eller över 199 kg

Rekommenderad dos är 3 mg/kg kroppsvikt. Den volym (i ml) som behövs från injektionsflaskan/-flaskorna ska beräknas enligt följande: $0,3 \times$ patientens kroppsvikt (i kg).

Patients mellan 35 kg och 199 kg

Rekommenderad dos erhålls från doseringsschemat baserat på injektionsflaskor i tabell 1 nedan. Rekommenderad dos utgår från patientens kroppsvikt och ska endast justeras vid signifikanta förändringar i kroppsvikt.

Tabell 1: Doseringsschema baserat på injektionsflaskor* för patienter med en kroppsvikt mellan 35 kg och 199 kg

Kroppsvikt (kg)	Reslizumab total dos (mg)	Antal injektionsflaskor**	
		Injektionsflaskor med 10 ml koncentrat (100 mg reslizumab)	Injektionsflaskor med 2,5 ml koncentrat (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

* Detta doseringsschema är baserat på en högsta dos på 3 mg/kg.
** Injektionsflaskornas nominella volym (10 ml eller 2,5 ml för respektive injektionsflaska) måste användas.
*** Patienter som väger mer än 188 kg har inte studerats.

Behandlingstid

CINQAERO är avsett för långtidsbehandling.

Ett beslut att fortsätta behandlingen måste tas minst en gång om året baserat på sjukdomens svårighetsgrad och graden av exacerbationskontroll.

Glömd dos

Om en infusion av reslizumab glöms bort på planerat datum, ska dosering återupptas så snart som möjligt med angiven dos och regim. Dubbel dos får inte administreras för att kompensera för glömd dos.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade data om användning av reslizumab till patienter över 75 år. Baserat på liknande reslizumabexponering som observerats hos patienter över 65 år jämfört med patienter mellan 18 och <65 år, rekommenderas ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för CINQAERO för barn och ungdomar upp till 17 års ålder har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga för barn upp till 11 års ålder. Nuvarande tillgänglig information om ungdomar mellan 12 och 17 år finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Detta läkemedel är endast avsett för intravenös infusion. Det får inte administreras subkutant, oralt eller intramuskulärt.

Lämplig volym koncentrat ska överföras till en infusionspåse innehållande 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Detta läkemedel får inte administreras som en bolusinjektion eller som utspätt koncentrat.

Infusionen måste avbrytas omedelbart om patienten drabbas av en överkänslighetsreaktion mot reslizumab eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4).

Administreringsanvisningar

1. CINQAERO ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som är beredd att behandla överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.4). Patienten måste observeras under den tid infusionen pågår och lämplig period därefter. Patienterna ska informeras om hur de känner igen symtom på allvarliga allergiska reaktioner.
2. Om infusionsvätskan har förvarats i kylskåp ska den nå rumstemperatur (15 °C-25 °C).
3. Infusionsvätskan ska infunderas intravenöst under 20-50 minuter. Infusionstiden kan variera beroende på den totala volym som ska infunderas.
4. Infusionsvätskan ska inte infunderas via samma intravenösa slang samtidigt med andra läkemedel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av reslizumab och andra läkemedel.
5. Ett infusionaggregat med ett integrerat, sterilt, icke-pyrogent engångsfilter med låg proteinbindning (porstorlek 0,2 µm) ska användas för infusion. CINQAERO är kompatibelt med integrerade infusionsfilter med låg proteinbindning tillverkade av polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon och cellulosaacetat (CA).
6. Efter avslutad infusion ska infusionsaggregatet spolras med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska för att säkerställa att all CINQAERO infusionsvätska, har administrerats.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Reslizumab ska inte användas för att behandla akuta astmaexacerbationer.

Astmarelaterade symtom eller exacerbationer kan uppstå under behandling. Patienterna ska uppmanas att söka läkare om astman förblir okontrollerad eller försämras efter påbörjad behandling.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet och reaktioner i samband med administrering

Akuta systemiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, har rapporterats i samband med reslizumab (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar observerades under infusion eller inom 20 minuter efter avslutad infusion. Patienterna ska övervakas under behandling och under lämplig tid efter behandlingen med reslizumab. Om en anafylaktisk reaktion uppstår ska administreringen av reslizumab omedelbart upphöra och lämplig medicinsk behandling sättas in. Reslizumab måste då sättas ut permanent (se avsnitt 4.3).

Parasitinfektioner (maskar)

Eosinofiler kan delta i det immunologiska svaret mot vissa maskinfektioner. Patienter med befintliga maskinfektioner ska behandlas innan behandling med reslizumab påbörjas. Om patienterna blir infekterade under behandling med reslizumab och inte svarar på behandling mot mask, bör tillfällig utsättning av behandlingen övervägas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 4,6 mg natrium per 10 ml injektionsflaska (1,15 mg natrium per 2,5 ml injektionsflaska) motsvarande 0,23 % (0,06%) av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier har utförts med reslizumab. *In vitro*-data tyder på att det inte är troligt att IL-5 och reslizumab påverkar CYP1A2-, 3A4- eller 2B6-aktivitet. Baserat på egenskaperna hos reslizumab förväntas inga interaktioner. Resultat av en populationsfarmakokinetisk analys bekräftar att samtidig användning av antingen leukotrienantagonister eller systemiska kortikosteroider inte påverkar farmakokinetiken för reslizumab (se avsnitt 5.2).

Reslizumab har inte studerats på patienter som samtidigt tar andra immunsuppressiva läkemedel än orala kortikosteroider (OCS). Därför är säkerhets- och effektprofilen för reslizumab okänd hos dessa patienter.

Reslizumab har inte studerats på patienter som samtidigt får levande vacciner. Inga data finns tillgängliga om sekundär överföring av infektion från personer som får levande vacciner till patienter som får reslizumab eller svaret på nya immuniseringar hos patienter som får reslizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av reslizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av CINQAERO under graviditet undvikas. Reslizumab har en lång halveringstid (se avsnitt 5.2). Detta bör beaktas.

Amning

Det är okänt om reslizumab utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat att reslizumab utsöndras i mjölk. Hos människa kan antikroppar överföras via

bröstmjölk till det nyfödda barnet under de första dagarna efter födseln. Under denna korta period kan inte en risk för det ammade barnet uteslutas. Därefter kan CINQAERO användas under amning om det är lämpligt.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata på människa. Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CINQAERO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är förhöjt blodkreatinfosfokinas (cirka 2 % av patienterna) och anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4) förekom (mindre än 1 % av patienterna).

Under kontrollerade kliniska studier var andelen patienter som avbröt studien på grund av någon biverkning 1 % för både gruppen som fick 3 mg/kg reslizumab och placebogruppen.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med reslizumab i placebokontrollerade astmastudier med upp till 52 veckors behandling med dosen 3 mg/kg administrerad intravenöst. Biverkningarna anges nedan i tabell 2 efter organsystem och frekvens (frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion*
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Myalgi*
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas*
*Se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktisk reaktion

Den allvarliga biverkningen anafylaktisk reaktion rapporterades och ansågs ha samband med reslizumab hos 3 patienter (0,19 %) under placebokontrollerade och öppna astmastudier. Dessa reaktioner observerades under eller inom 20 minuter efter att infusionen med reslizumab avslutats och rapporterades så tidigt som vid den andra dosen reslizumab. Reaktionerna försvann helt utan kvarstående effekt med standardbehandling. Manifestationer inkluderade hud- eller slemhinneengagemang, dyspné, pipande andning, symtom i magtarmkanalen och frossa. Dessa fall ledde till att behandlingen avbröts. På grund av överlappning av tecken och symtom var det inte möjligt att skilja mellan en anafylaktisk reaktion, en annan överkänslighetsreaktion och en infusionsrelaterad reaktion i samtliga fall (se avsnitt 4.4).

Myalgi

Myalgi rapporterades hos 0,97 % av patienterna (10 av 1 028) i gruppen som fick 3 mg/kg reslizumab i de placebokontrollerade astmastudierna jämfört med 0,55 % av patienterna (4 av 730) i placebogruppen.

Förhöjt blodkreatinfosfokinas

Förhöjningarna av blodkreatinfosfokinas var övergående och asymtomatiska, och ledde inte till avbrott i behandlingen.

Maligniteter

I placebokontrollerade kliniska studier rapporterades minst en malign neoplasi hos 6 av 1 028 patienter (0,6 %) som fick 3 mg/kg reslizumab jämfört med 2 av 730 patienter (0,3 %) i placebogruppen. De maligniteter som observerades hos reslizumabbehandlade patienter var av olika art och utan överrepresentation av någon särskild vävnadstyp.

Pediatrik population

Erfarenheten från pediatrika patienter är begränsad (se avsnitt 5.1). Data tyder inte på någon skillnad i säkerhetsprofilen för reslizumab hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta intravenöst administrerade singeldos som har rapporterats är 12,1 mg/kg och hade inga kliniska konsekvenser för patienten. I händelse av överdosering bör patienten övervakas för tecken och symtom på biverkningar och få lämplig symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga systemiska medel för obstruktiva lungsjukdomar; ATC-kod: R03DX08

Verkningsmekanism

Reslizumab är en humaniserad monoklonal antikropp (IgG4, κ) mot humant interleukin-5 (IL-5). Reslizumab binder specifikt till IL-5 och påverkar bindningen av IL-5 till receptorn på cellytan. IL-5 är ett viktigt cytokin som svarar för differentiering, mognad, rekrytering och aktivering av humana eosinofiler. Reslizumab binder humant IL-5 med pikomolär affinitet och blockerar dess biologiska funktion, vilket leder till minskad överlevnad och aktivitet hos eosinofiler.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på eosinofiler i sputum

Effekten av reslizumab hos patienter med astma och förhöjt antal eosinofiler i sputum (minst 3 %) utvärderades i en 15-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 2-studie med reslizumab 3 mg/kg. Eosinofiler i sputum uppmättes hos en undergrupp med 38 vuxna patienter vid avslutad behandling. I denna studie hade procentandelen eosinofiler i sputum minskat med 82 % från ett genomsnittligt baselinevärde på 17,4 % (standardavvikelse: 15,9 %) vid behandlingens slut i reslizumabgruppen.

Effekter på eosinofiler i blod

I de kliniska studierna I och II med reslizumab 3 mg/kg sågs minskningar av eosinofiler i blod efter den första dosen, vilka kvarstod efter 52 veckors behandling utan tecken på takyfylaxi. I poolade data

var genomsnittligt eosinofilantal $655 \mu\text{l}^{-1}$ (n=476) och $654 \mu\text{l}^{-1}$ (n=477) för behandlingsgrupperna placebo och reslizumab vid baseline och $514 \mu\text{l}^{-1}$ (n=405) och $61 \mu\text{l}^{-1}$ (n=407) vid vecka 52. Eosinofiler började återgå till baseline hos de patienter som fick reslizumab och slutförde en 90-dagars uppföljningsbedömning ($394 \mu\text{l}^{-1}$, n=36). Minskningar av eosinofiler i blod hade samband med nivåerna av reslizumab.

Det fanns ingen skillnad i den reslizumabrelaterade minskningen av eosinofiler i blod mellan patienter som var positiva för antikroppar mot reslizumab och patienter som var negativa för antikroppar mot reslizumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Översikt av klinisk effekt

Effekten av reslizumab på eosinofil astma (eosinofiler i blod $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (studie I till III) som pågick i 16 till 52 veckor och omfattade 1 268 patienter med måttlig till svår astma som inte kontrollerades adekvat med medelhöga till höga doser inhalede kortikosteroider (ICS) (minst $440 \mu\text{g}$ flutikasonpropionat dagligen eller motsvarande) med eller utan andra förebyggande läkemedel. Tidigare stabil allergen immunbehandling var tillåten.

Studie I och II var 52-veckors, randomiserade, placebokontrollerade studier på patienter som hade haft minst en astmaexacerbation som krävde användning av en systemisk kortikosteroid under de senaste tolv månaderna. Underhållsbehandling med OCS (motsvarande upp till 10 mg prednison per dag) var tillåten. Patienterna fick 13 doser av antingen placebo eller reslizumab 3 mg/kg administrerade som en dos var 4:e vecka.

Studie III var en 16-veckors, randomiserad, placebokontrollerad studie. För denna studie krävdes ingen föregående astmaexacerbation. Underhållsbehandling med OCS var inte tillåten. Patienterna fick fyra doser av antingen placebo eller reslizumab $0,3 \text{ mg/kg}$ eller 3 mg/kg administrerade som en dos var 4:e vecka.

I tabell 3 visas demografi och karakteristika vid baseline i studie I, II och III.

Tabell 3: Demografi och karakteristika vid baseline i astmastudie I-III

Demografi eller karakteristika vid baseline	Studie I (n=489)	Studie II (n=464)	Studie III (n=315)
Demografi			
Ålder, genomsnitt i år:	46,65	46,97	43,89
Astmaduration, genomsnitt i år	19,28	18,41	20,35
Lungfunktionstester			
Genomsnittligt FEV ₁ ^a i % av förväntat värde före bronkvidgare	64,31	69,21	70,14
Eosinofilantal			
Genomsnittligt antal eosinofiler vid baseline, µl ⁻¹	660	649	614
Exacerbationsanammes			
Genomsnittligt antal exacerbationer föregående år	1,99	1,94	2,03
Andel patienter i GINA steg 4 och 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Patienter med refraktär astma^d			
%	34	31	NA ^b
^a FEV ₁ =forcerad utandningsvolym under 1 sekund ^b NA= ej tillgänglig ^c GINA-klassificeringen är baserad på definitionen från Global Initiative for Asthma (GINA): GINA steg 4-patienter fick medelhög till hög dos ICS plus ett annat inflammationshämmande astmaläkemedel. GINA steg 5-patienter fick som en underhållsbehandling med OCS som tillägg. ^d Procentandelen patienter med refraktär astma (baserad på definitionen av refraktär astma enligt American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000 workshop) från studie I och II analyserades post hoc.			

Studie I och II

Det primära effektmåttet för både studie I och II var frekvensen astmaexacerbationer för varje patient under behandlingsperioden på 52 veckor. I båda studierna definierades en astmaexacerbation som en försämring av astma som krävde följande medicinska behandling:

- 1) användning av systemiska kortikosteroider eller ökad användning av ICS-behandling under 3 dagar eller längre och/eller
- 2) astmarelaterad akutbehandling inklusive minst ett av följande: ett oplanerat besök hos hälso- och sjukvårdspersonal för behandling med nebulisator eller annan akutbehandling för att förhindra försämring av astmasymtom; ett besök på akutmottagning för astmarelaterad behandling eller astmarelaterad sjukhusinläggning.

Total population

I studie I och II hade patienter som fick reslizumab 3 mg/kg signifikanta minskningar av astmaexacerbationer (50 % respektive 59 %) jämfört med placebo (se tabell 4). Den totala minskningen var 54 %.

Tabell 4: Frekvens av astmaexacerbationer under behandlingsperioden på 52 veckor – studie I och II, sammantagna data (studie I och II) för den totala populationen och undergruppen GINA 4 och 5

	Behandlingsarm (n)	Frekvens astmaexacerbation^a	% minskning
Data per studie			
Studie I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50 % (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
Studie II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59 % (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Studie I och II sammantagna			
Total population	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54 % (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Undergrupp GINA 4 och 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383)	0,85	56 %
	95 % KI ^b	(0,64; 1,12)	
	Placebo (n=380)	1,95	
	95 % KI	(1,50; 2,53)	
^a Frekvens justerad för stratifieringsfaktorer (användning av OCS vid baseline och geografisk region).			
^b KI = konfidensintervall.			

I undergruppen med patienter som behövde OCS-behandlingar för att behandla astmaexacerbationer visade sig reslizumab minska frekvensen av astmaexacerbationer med 56 % (p<0,0001) och 60 % (p<0,0001) i studie I respektive studie II. En minskning av astmaexacerbationer som ledde till sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning observerades med reslizumab 3 mg/kg som inte var statistiskt signifikant (34 % [p=0,2572] och 31 % [p=0,4020] i studie I respektive II).

Andelen patienter som inte upplevde någon astmaexacerbation under behandlingsperioden på 52 veckor var högre i gruppen som fick reslizumab 3 mg/kg (62 % och 75 %) jämfört med gruppen som fick placebo (46 % och 55 %) i studie I respektive II.

Patienter med svår eosinofil astma

I studie I och II definierades svår eosinofil astma som varje patient som motsvarade GINA steg 4 och 5 (mellanhög till hög dos ICS [$\geq 440 \mu\text{g}$ flutikasonpropionat] plus ett annat förebyggande läkemedel, med eller utan OCS som underhållsbehandling) med ett eosinofilantal i blod på $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ vid behandlingsstart. En kohort med 763 patienter i studie I och II uppfyllde dessa kriterier och primära effektresultat redovisas i tabell 4. I studie I och II sammantagna hade patienterna som fick reslizumab 3 mg/kg signifikanta minskningar av astmaexacerbationer (56 % för undergruppen GINA 4 och 5) jämfört med placebo.

Effekten av reslizumab 3 mg/kg administrerat en gång var 4:e vecka på sekundära resultatmått, inklusive FEV₁, AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), ACQ (Asthma Control Questionnaire) och ASUI (Asthma Symptom Utility Index) stöder ytterligare effekten av reslizumab 3 mg/kg jämfört med placebo. Förbättringar observerades redan 4 veckor efter den första dosen reslizumab (AQLQ efter 16 veckor) kvarstod till och med vecka 52.

Resultat för FEV₁, ACQ och AQLQ visas i tabell 5 nedan för den totala populationen och undergruppen GINA 4 och 5.

Tabell 5: Behandlingsskillnad i genomsnittlig förändring från baseline av utvalda sekundära effektvariabler – Sammantagna data (studie I och II) för den totala populationen och undergruppen GINA 4 och 5

Effekt-variabel ^a	Total population		Undergrupp GINA 4 och 5	
	Under 16 veckor	Under 52 veckor	Under 16 veckor	Under 52 veckor
FEV ₁ (ml)				
Medeldiff (95 % KI ^b) (p-värde)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Medeldiff (95 % KI) (p-värde)	-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				
Medeldiff (95 % KI) (p-värde)	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 Värdena representerar behandlingsskillnaden mellan placebo och reslizumab 3 mg/kg baserat på justerade medelvärden under den specificerade tidsperioden för varje behandlingsgrupp, med undantag av förändring till vecka 16 för AQLQ, som var den första tidpunkt då AQLQ utvärderades				
^b KI = Konfidensintervall.				

Patienter med svår eosinofil astma

Reslizumab gav en signifikant minskning av astmaexacerbationer i förhållande till placebo i den refraktära populationen (59 %) och i den icke-refraktära populationen (49 %). Resultaten stöddes av sekundära effektmått och överensstämde med den totala populationen.

Studie III

Det primära effektmåttet var förändring från baseline under 16 veckor av FEV₁. I studie III hade patienterna som fick reslizumab 3 mg/kg signifikant större ökning av FEV₁ från baseline jämfört med placebo (behandlingsskillnad: 160 ml, p=0,0018). Förbättringar av FEV₁ noterades 4 veckor efter den första dosen av reslizumab.

Immunogenicitet

I placebokontrollerade fas 3-studier med en varaktighet på 16 till 52 veckor detekterades låga titrar av antikroppar mot reslizumab som ofta var övergående hos 53 av 983 astmapatienter (5 %) som fick reslizumab 3 mg/kg. I en öppen förlängningsstudie i fas 3 detekterades låga titrar av antikroppar mot reslizumab som ofta var övergående hos 49 av 1 014 astmapatienter (5 %) som fick 3 mg/kg reslizumab i upp till 36 månader. Systemisk exponering för reslizumab tycks inte påverkas av antikroppar mot reslizumab. Antikropparna påverkade inte klinisk farmakodynamik, effekt eller säkerhet.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetiska indikerade att farmakokinetiken för reslizumab inte skiljer sig signifikant mellan etniska grupper (vita, svarta och asiater). Det finns begränsade säkerhetsdata från icke-vita etniska populationer.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för CINQAERO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

39 pediatrika astmapatienter mellan 12 och 17 år randomiserades till reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg eller placebo som en del av två 52-veckors exacerbationsstudier (studie I och II)

och en 16-veckors lungfunktionsstudie (studie III). Endast i studie I och II måste patienterna ha haft minst en astmaexacerbation som krävde användning av systemisk kortikosteroid under året före studiestart. Astmaexacerbationer utvärderades bara i exacerbationsstudierna (studie I och II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] och placebo [n=11]). Ingen behandlingseffekt på astmaexacerbationer observerades i den här åldersgruppen (riskkvot astmaexacerbation [reslizumab/placebo] 2,09). Med tanke på det begränsade antalet patienter i studien och de obalanser vid baseline som undergruppsanalyser gav, går det inte att dra några slutsatser om effekten på astma i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximala serumkoncentrationer på cirka 80 µg/ml observeras vanligtvis efter avslutad infusion. Serumkoncentrationer av reslizumab minskar generellt från max på ett bifasiskt sätt. Efter flera doser ackumuleras serumkoncentrationer av reslizumab cirka 1,5- till 1,9-faldigt. Ingen tydlig avvikelse från dosproportionell farmakokinetik noterades för reslizumab i dosintervallet 0,3 mg/kg till 3,0 mg/kg. Interindividuell variabilitet vid maximal och total exponering är cirka 20-30 %

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys tycks systemisk exponering för reslizumab inte påverkas av cirkulerande antikroppar mot reslizumab.

Distribution

Reslizumab har en distributionsvolym på cirka 5 l, vilket tyder på minimal distribution till extravaskulär vävnad.

Metabolism

I likhet med andra monoklonala antikroppar tros reslizumab brytas ned till små peptider och aminosyror via enzymatisk proteolys. Eftersom reslizumab binder till ett lösligt mål förväntas linjär icke-målmedierad clearance.

Eliminering

Clearance för reslizumab är cirka 7 ml/timme. Reslizumab har en halveringstid på cirka 24 dagar.

Särskilda populationer

Äldre

Farmakokinetiken för reslizumab var likartad hos vuxna (18-65 år; n=759) och äldre patienter (över 65 år; n=30).

Pediatrik population

Intervallet för systemiska exponeringar hos patienter från 12 till under 18 år (n=15) överlappade det hos övriga grupper även om medianvärdet var något lägre än hos vuxna patienter (18-65 år; n=759) och äldre patienter (över 65 år; n=30).

Kön

Farmakokinetiken för reslizumab skiljde sig inte signifikant mellan män och kvinnor.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade att farmakokinetiken för reslizumab inte skiljer sig signifikant mellan etniska grupper (vita, svarta och asiater).

Nedsatt leverfunktion

Reslizumab har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Leverfunktionen förväntas inte ha någon direkt effekt på farmakokinetiken för reslizumab eftersom antikroppar i princip elimineras genom katabolism. I en populationsfarmakokinetisk analys klassificerades patienterna efter graden av

leverfunktion vid baseline. De flesta patienter hade normala leverfunktionstester (n=766, cirka 95 %) eller lätt förhöjda leverfunktionsvärden (antingen, i det första fallet, totalt bilirubin över övre normalgränsen [ULN] men mindre än eller lika med 1,5 gånger ULN eller, i det andra fallet, aspartataminotransferas över ULN och totalt bilirubin under eller lika med ULN; n=35, cirka 4 %). Ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken för reslizumab observerades för dessa grupper.

Nedsatt njurfunktion

Reslizumab är en antikropp med en molekylmassa på 147 kDa och förväntas därför inte utsöndras i urin. De flesta patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] högre än eller lika med 90 ml/min/1,73 m²; n=294, cirka 37 %), lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n=446, cirka 56 %) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n=63, cirka 8 %). Ingen anmärkningsvärd skillnad i farmakokinetiken för reslizumab observerades för dessa grupper. Reslizumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Ättiksyra, koncentrerad
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Spätt läkemedel

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats vid 2°C-8°C och vid 25°C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, skyddad från ljus i upp till 16 timmar.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 16 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml koncentrat i en injektionsflaska av klart glas av typ I, försluten med en poly(eten-tetrafluoreten)-belagd propp av butylgummi täckt med en krympt aluminiumring och ett vitt snäpplock av plast.

10 ml koncentrat i en injektionsflaska av klart glas av typ I, försluten med en poly(eten-tetrafluoreten)-belagd propp av butylgummi täckt med en krympt aluminiumring och ett blått snäpplock av plast.

Förpackningsstorlekar:

- 1 injektionsflaska à 2,5 ml
- 2 injektionsflaskor à 2,5 ml
- 1 injektionsflaska à 10 ml
- 2 injektionsflaskor à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

CINQAERO levereras som koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska för engångsbruk. Infusionsvätskan är endast avsedd för intravenös användning efter spädning och ska beredas med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning av infusionsvätska, lösning

1. Ta ut CINQAERO ur kylskåpet. Skaka inte injektionsflaskan.
2. Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Koncentratet ska vara klart till lätt opaliserande, färglöst till ljusgult. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar i koncentratet. Dessa är genomskinliga till vita, amorfa partiklar, av vilka vissa ha fibröst utseende. Detta är inte ovanligt för proteinhaltiga lösningar. Koncentratet får inte användas om det är färgat (förutom ljusgult) eller om det innehåller främmande partiklar.
3. Använd en lämplig injektionsspruta för att dra upp den erforderliga mängden koncentrat från injektionsflaskan/-flaskorna (se avsnitt 4.2).
4. Överför sprutans/sprutornas innehåll långsamt till en infusionspåse innehållande 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska. Vänd påsen försiktigt upp och ned för att blanda lösningen. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska.
5. Allt överblivet koncentrat i injektionsflaskan måste kasseras.
6. Infusionsvätskan bör administreras omedelbart efter beredning. Lösningar av CINQAERO spädda i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska kan förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C (eller vid högst 25 °C om spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden), skyddat från ljus i upp till 16 timmar.
7. CINQAERO är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1125/001 - 1 injektionsflaska à 10 ml
EU/1/16/1125/002 - 1 injektionsflaska à 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 - 2 injektionsflaskor à 10 ml
EU/1/16/1125/004 - 2 injektionsflaskor à 2,5 ml

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 augusti 2016.
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juni 2021.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

● **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
reslizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 10 mg reslizumab.

En injektionsflaska à 2,5 ml innehåller 25 mg reslizumab.
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 100 mg reslizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetattrihydrat, koncentrerad ättiksyra, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning, endast efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1125/001 1 injektionsflaska à 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 injektionsflaska à 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 injektionsflaskor à 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 injektionsflaskor à 2,5 ml

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CINQAERO 10 mg/ml sterilt koncentrat
reslizumab

Intravenös användning, endast efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning reslizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CINQAERO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får CINQAERO
3. Hur CINQAERO ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CINQAERO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CINQAERO är och vad det används för

Vad CINQAERO är

CINQAERO innehåller den aktiva substansen reslizumab (en monoklonal antikropp) som är en typ av protein som känner igen och binder till en specifik målsubstans i kroppen.

Vad CINQAERO används för

CINQAERO används för att behandla svår eosinofil astma hos vuxna patienter (18 år och äldre) när tillståndet inte är välkontrollerat trots behandling med höga doser inhalerade kortikosteroider tillsammans med ett annat astmaläkemedel. Eosinofil astma är en typ av astma som innebär att patienterna har för många eosinofiler i blodet eller lungorna. CINQAERO används tillsammans med andra läkemedel för att behandla astma (inhalerade kortikosteroider plus andra astmaläkemedel).

Hur CINQAERO fungerar

CINQAERO blockerar interleukin-5-aktivitet och minskar antalet eosinofiler i blodet och lungorna. Eosinofiler är vita blodkroppar som är involverade vid astmatiska inflammationer. Interleukin-5 är ett protein som kroppen tillverkar och som spelar en viktig roll vid astmatiska inflammationer genom att aktivera eosinofiler.

Vilka är fördelarna med CINQAERO?

CINQAERO minskar hur ofta du kan uppleva förvärrade astmasymtom, hjälper dig att andas bättre och minskar dina astmasymtom.

2. Vad du behöver veta innan du får CINQAERO

Du ska inte få CINQAERO:

- om du är allergisk mot reslizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får CINQAERO:

- om du har en parasitinfektion eller om du bor i ett område där parasitinfektioner är vanliga eller om du reser till ett sådant område eftersom detta läkemedel kan minska kroppens förmåga att bekämpa vissa typer av parasitinfektioner.

Tala också med läkare eller sjuksköterska när du får CINQAERO:

- om astman fortfarande inte är under kontroll eller om den försämras under behandling med detta läkemedel.
- om du har några symtom på en allergisk reaktion (t.ex. klåda, andningsbesvär, pipande andning, feber, frossa, yrsel, huvudvärk, illamående, kräkningar, obehag i buken, hudutslag, rodnad eller svullnad). Allvarliga allergiska reaktioner har uppstått hos patienter som fått detta läkemedel (se avsnitt "4. Eventuella biverkningar").

Barn och ungdomar

Detta är INTE avsett för användning till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och CINQAERO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Detta är särskilt viktigt:

- om du får andra läkemedel som påverkar immunsystemet
- om du nyligen har vaccinerats eller om du sannolikt behöver vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Den aktiva substansen i detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk men endast under de första dagarna efter födseln.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att CINQAERO påverkar din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

CINQAERO innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 4,6 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 10 ml injektionsflaska och 1,15 mg natrium per 2,5 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 0,23 % respektive 0,06 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur CINQAERO ges

Följ alltid läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosen beror på din kroppsvikt. Läkaren räknar ut vilken dos som är rätt för dig. Den högsta dosen är 3 mg/kg kroppsvikt. CINQAERO ges var 4:e vecka. CINQAERO ges av en läkare eller sjuksköterska som infusion (dropp) i en ven. Infusionen tar cirka 20 till 50 minuter.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att övervaka dig noggrant under och efter infusionen för tecken på en allergisk reaktion.

Om du har glömt en planerad dos av CINQAERO

Om du har missat en planerad dos av CINQAERO, fråga läkaren när du ska få nästa behandling.

Om du slutar att använda CINQAERO

Sluta INTE med behandlingen med CINQAERO om inte läkaren sagt att du ska göra det, även om du känner dig bättre. Om du avbryter eller slutar behandlingen med detta läkemedel kan dina astmasymtom komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

- Allvarliga allergiska reaktioner
Allvarliga allergiska reaktioner är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) under eller efter tillförsel av CINQAERO. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att övervaka dig noggrant för tecken på en reaktion. Tala **omedelbart** om för läkare eller sjuksköterska om du får några symtom på en allergisk reaktion (t.ex. klåda, andningsbesvär, pipande andning, feber, frossa, yrsel, huvudvärk, illamående, kräkningar, obehag i buken, hudutslag, rodnad eller svullnad).

Andra biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ökad mängd av ett enzym i blodet (blodkreatinfosfokinas)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Muskelvärk (myalgi)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CINQAERO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är reslizumab.
En ml koncentrat innehåller 10 mg reslizumab (10 mg/ml). En injektionsflaska à 2,5 ml innehåller 25 mg reslizumab och en injektionsflaska à 10 ml innehåller 100 mg reslizumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetattrihydrat, koncentrerad ättiksyra, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CINQAERO är ett klart till lätt opalskimrande, färglöst till ljusgult koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Det kan förekomma partiklar. CINQAERO levereras i injektionsflaskor av glas innehållande 2,5 ml eller 10 ml.

CINQAERO finns i förpackningar innehållande 1 eller 2 injektionsflaskor med 2,5 ml och i förpackningar innehållande 1 eller 2 injektionsflaskor med 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

CINQAERO levereras som koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska för engångsbruk. Infusionsvätskan, lösningen, är endast avsedd för intravenös användning efter spädning och ska beredas med aseptisk teknik enligt följande:

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras

Beredning av infusionsvätska, lösning

1. Ta ut CINQAERO ur kylskåpet. Skaka inte injektionsflaskan.
2. Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Koncentratet ska vara klart till lätt opaliserande, färglöst till ljusgult. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar i koncentratet. Dessa är genomskinliga till vita, amorfa partiklar, av vilka vissa har ett fibröst utseende. Detta är inte ovanligt för proteinhaltiga lösningar. Koncentratet får inte användas om det är färgat (förutom ljusgult) eller om det innehåller främmande partiklar.
3. Använd en lämplig injektionsspruta för att dra upp den erforderliga mängden koncentrat från injektionsflaskan/-flaskorna (se avsnitt 4.2 i produktresumén).
4. Överför sprutans/sprutornas innehåll långsamt till en infusionspåse innehållande 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska. Vänd påsen försiktigt upp och ned för att blanda lösningen. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska.
5. Allt överblivet koncentrat i injektionsflaskan måste kasseras.
6. Infusionsvätskan bör administreras omedelbart efter beredning. Lösningar av CINQAERO spädda i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, kan förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C (eller vid högst 25 °C om spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden), skyddat från ljus i upp till 16 timmar.
7. CINQAERO är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Administreringsanvisningar

1. CINQAERO ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som är beredd att behandla överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.4 i Produktresumén). Patienten måste observeras under den tid infusionen pågår och lämplig period därefter. Patienterna ska informeras om hur de känner igen symtom på allvarliga allergiska reaktioner.
2. Om infusionsvätskan har förvarats i kylskåp ska den nå rumstemperatur (15 °C-25 °C).
3. Infusionsvätskan ska infunderas intravenöst under 20-50 minuter. Infusionstiden kan variera beroende på den totala volym som ska infunderas.
4. Infusionsvätskan ska inte infunderas via samma intravenösa slang samtidigt med andra läkemedel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av reslizumab och andra läkemedel.
5. Ett infusionaggregat med ett integrerat, sterilt, icke-pyrogen engångsfilter med låg proteinbindning (porstorlek 0,2 µm) ska användas för infusion. CINQAERO är kompatibelt med integrerade infusionsfilter med låg proteinbindning tillverkade av polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon och cellulosaacetat (CA).
6. Efter avslutad infusion ska infusionsaggregatet spolats med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska för att säkerställa att all CINQAERO infusionsvätska har administrerats.

Doseringsanvisningar finns i avsnitt 4.2 i produktresumén.