

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CINQAERO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' reslizumab (10 mg/mL).

Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 25 mg ta' reslizumab.

Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' reslizumab.

Reslizumab hu antikorp monoklonali umanizzat prodott fiċ-ċelluli tal-majeloma tal-ġrieden (NS0) permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 0.05 mmol (1.15 mg) ta' sodium.

Kull kunjett ta' 10 mL fih 0.20 mmol (4.6 mg) ta' sodium.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni minn ċara sa ftiit opalexxenti u mċajpra, bla kulur sa ftiit safra, b'pH ta' 5.5. Jista' jkun hemm preżenti partikuli proteinaċċji.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CINQAERO huwa indikat bħala terapija addizzjonali f'pazjenti adulti b'ażżma eosinofilika severa mhux ikkontrollata b'mod adegwat minkejja doża għolja ta' kortikosteroidi miġbuda man-nifs flimkien ma' prodott mediċinali ieħor għal trattament ta' manteniment (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

CINQAERO għandha tingħata b'riċetta minn tobba b'esperjenza fid-dijanjożi u l-kura tal-indikazzjoni msemmija hawn fuq (ara sezzjoni 4.1).

### Pożoloġija

CINQAERO jingħata bħala infużjoni ġol-vini darba kull erba' ġimgħat.

*Pazjenti li jiżnu inqas minn 35 kg jew aktar minn 199 kg*

Id-doża rakkomandata hija ta' 3 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Il-volum (f'mL) meħtieġ mill-kunjett(i) għandu jkun ikkalkulat kif ġej:  $0.3 \times \text{piż tal-ġisem tal-pazjent (f'kg)}$ .

*Pazjenti li jiżnu bejn 35 kg u 199 kg*

Id-doża rakkomandata tinkiseb bl-użu tal-iskema ta' dożaġġ ibbażata fuq il-kunjetti f'Tabella 1 hawn taħt. Id-doża rakkomandata hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent u għandha tkun aġġustata biss għal bidliet sinifikanti fil-piż tal-ġisem.

**Tabella 1: Skema ta' dożaġġ ibbażata fuq il-kunjetti\* għal pazjenti b'piż tal-ġisem bejn 35 kg u 199 kg**

| Piż tal-ġisem (kg) | Doża totali ta' Reslizumab (mg) | Numri ta' kull kunjett**                            |                                                     |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                    |                                 | Kunjetti b'10 mL ta' konċentrat (100 mg reslizumab) | Kunjetti b'2.5 mL ta' konċentrat (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                                                   |

\* Din l-iskema ta' dożaġġ hija bbażata fuq doża massima ta' 3 mg/kg.  
 \*\* Irid jintuża l-volum nominali tal-kunjetti (10 mL jew 2.5 mL għal kull kunjett).  
 \*\*\* Pazjenti li jiżnu aktar minn 188 kg ma għewx studjati.

#### *Tul ta' żmien tat-trattament*

CINQAERO hu indikat għal kura fit-tul.

Deċiżjoni biex tkompli t-terapija għandha ssir mill-inqas kull sena skont is-severità tal-mard u l-livell ta' kontroll tal-aggravament.

#### *Meta wieħed jinsa jieħu doża*

Jekk l-infużjoni ta' reslizumab tinqabeż fid-data ppjanata, id-dożaġġ għandu jitkompla malajr kemm jista' jkun skont id-doża u l-kors indikati. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doża li tkun intesiet.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### Anzjani

Hemm *data* limata disponibbli dwar l-użu ta' reslizumab f'pazjenti li jkollhom aktar minn 75 sena. Ibbażat fuq l-esponiment simili ta' reslizumab osservat f'pazjenti li kellhom aktar minn 65 sena meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom minn 18 sa <65 sena, l-ebda aġġustament fid-doża mhu rrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

##### Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

##### Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CINQAERO fit-tfal u adolexxenti li jkollhom sa 17-il sena ma ġewx determinati.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal li jkollhom sa 11-il sena. Id-*data* attwalment disponibbli f'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Dan il-prodott mediċinali hu għal infużjoni ġol-vini biss. M'għandux jingħata taht il-ġilda, b'mod orali jew ġol-muskoli.

Il-volum xieraq tal-konċentrat għandu jitpoġġa go borża tal-infużjoni li jkun fiha 50 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus jew bħala konċentrat mhux dilwit.

L-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament jekk il-pazjent ikollu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal reslizumab jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 4.4).

### Istruzzjonijiet għall-għoti

1. CINQAERO għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa li jkun ippreparat biex jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu anafilassi (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjent għandu jiġi osservat matul il-ħin kollu tal-infużjoni u għal perjodu xieraq wara. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet dwar kif għandhom jagħrfu s-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi serji.
2. Jekk is-soluzzjoni għall-infużjoni inhażnet fi friġġ, halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (15°C-25°C).
3. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi infuża ġol-vini fuq 20-50 minuta. Il-ħin tal-infużjoni jista' jvarja skont il-volum totali li jrid jiġi infuż.
4. Is-soluzzjoni għall-infużjoni m'għandhiex tiġi infuża fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vini ma' prodotti mediċinali oħrajn. Ma sar l-ebda studju fiżiku jew bijokimiku dwar il-kompatibilità biex jevalwaw l-għoti flimkien ta' reslizumab ma' prodotti mediċinali oħrajn.
5. Sett tal-infużjoni ssettjat b'filtru in-line, sterili, mhux piroġeniku, li jintuża darba biss, u b'rata baxxa ta' twaħħil tal-proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 µm) għandu jintuża għall-infużjoni. CINQAERO hu kompatibbli ma' filtri tal-infużjoni in-line tal-polyethersulfone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), nylon, cellulose acetate (CA) li jkollhom rata baxxa ta' twaħħil ta' proteini.
6. Mat-tlestija tal-infużjoni, laħlaħ is-sett tal-infużjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni sterili biex tiżgura li s-soluzzjoni kollha ta' CINQAERO tkun ingħatat.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Reslizumab m'għandux jintuża biex jikkura aggravamenti akuti ta' azzma.

Matul il-kura jistgħu jseħhu sintomi jew aggravamenti relatati mal-ażżma. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jitolbu parir mediku jekk is-sintomi tal-ażżma tagħhom jibqgħu mhux ikkontrollati jew imorru għall-aġar wara li tinbeda l-kura.

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Sensittività eċċessiva u reazzjonijiet relatati mal-ġhoti

Reazzjonijiet sistemiċi severi akuti li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' reslizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati matul jew fi żmien 20 minuta wara t-tlestija tal-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-ġhoti, u għal hin adattat xieraq wara l-ġhoti ta' reslizumab. Jekk isseħh reazzjoni anafilattika, l-ġhoti ta' reslizumab għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tiġi pprovduta kura medika xierqa; reslizumab irid jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.3).

#### Infezzjonijiet parassitiċi (helminth)

L-eosinofili jistgħu jiġu involuti fir-reazzjoni immunoloġika għal xi infezzjonijiet b'helminth. Pazjenti b'infezzjonijiet helminth li kienu jeżistu minn qabel għandhom jiġu kkurati qabel ma jibdew it-terapija b'reslizumab. Jekk il-pazjenti jiġu infettati waqt li jkunu qegħdin jirċievu l-kura b'reslizumab u ma jirrispondux għall-kura kontra helminth, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju tat-terapija.

#### Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 4.6 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mL (1.15 mg sodium f'kull kunjett ta' 2.5 mL), ekwivalenti għal 0.23% (0.06%) tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji formali dwar interazzjonijiet b'reslizumab. *Data in vitro* tindika li IL-5 u reslizumab mhux probabbli li se jaffettwaw l-attività ta' CYP1A2, 3A4 jew 2B6. Ibbażat fuq il-karatteristiċi ta' reslizumab, mhumix mistennija interazzjonijiet. Ir-riżultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni jikkonfermaw li l-użu fl-istess hin ta' jew antagonisti ta' leukotriene jew kortikosteroidi sistemiċi, ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' reslizumab (ara sezzjoni 5.2).

Reslizumab ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu fl-istess hin prodott mediċinali immunosoppressanti hliet kortikosteroidi orali (OCS); għalhekk, il-profil tas-sigurtà u l-effikaċja ta' reslizumab f'dawn il-pazjenti mhuwix magħruf.

Reslizumab ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tilqim ħaj. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn persuni li jkunu qed jirċievu tilqim ħaj lil pazjenti li jkunu qed jirċievu reslizumab, jew ir-rispons għal tilqim ġdid f'pazjenti li jkunu qed jirċievu reslizumab.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Għal reslizumab m'hemmx *data* jew hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva. Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax CINQAERO waqt it-tqala. Reslizumab għandu half-life twila (ara sezzjoni 5.2). Dan għandu jiġi kkunsidrat.

## Treddigh

Mhux maghruf jekk reslizumab jġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika / tossikologika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' reslizumab fil-halib tas-sider. Fil-bnedmin, matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, l-antikorpi jistgħu jiġu ttrasferiti lit-trabi tat-twelid permezz tal-halib. F'dan il-perjodu qasir, ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. Wara, CINQAERO jista' jintuża matul it-treddigh jekk ikun xieraq.

## Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-fertilità fil-bnedmin. *Data* mhux klinika disponibbli ma tissuggerixxi effett fuq il-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

CINQAERO m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti huma żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm (madwar 2% tal-pazjenti) u reazzjoni anafilattika (ara sezzjoni 4.4) (inqas minn 1% tal-pazjenti).

Matul l-istudji kliniċi kkontrollati, il-proporzjon ta' pazjenti li waqfu minhabba kwalunkwe reazzjoni avversa kien ta' 1% kemm għall-grupp ta' 3 mg/kg reslizumab kif ukoll għall-grupp tal-placebo.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati b'reslizumab matul studji dwar l-ażżma kkontrollati bi placebo, għal massimu ta' 52 ġimgħa ta' kura b'doża ta' 3 mg/kg mogħtija għol-vini. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt f'Tabella 2 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza (frekwenzi definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)).

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi**

| Sistema tal-klassifika tal-organi                                            | Frekwenza   | Reazzjoni avversa                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|
| <i>Disturbi fis-sistema immuni</i>                                           | Mhux komuni | Reazzjoni anafilattika*                    |
| <i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>                 | Mhux komuni | Mijaġġja*                                  |
| <i>Investigazzjonijiet</i>                                                   | Komuni      | Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm* |
| *Ara subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taħt |             |                                            |

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Reazzjoni anafilattika*

Ir-reazzjoni avversa serja ta' reazzjoni anafilattika giet irrappurtata u kienet ikkunsidrata li hi relatata ma' reslizumab f'3 pazjenti (0.19%) matul l-istudji kkontrollati bi placebo u open-label dwar l-ażżma. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati waqt, jew fi żmien 20 minuta, wara t-tlestija tal-infużjoni ta' reslizumab, u ġew irrappurtati minn kmieni sa mit-tieni doża ta' reslizumab. Dawn fiequ kompletament b'kura standard mingħajr l-ebda effett residwu. Is-sintomi kienu jinkludu involviment tal-ġilda jew tal-mukoża, qtugħ ta' nifs, tharhir, sintomi gastrointestinali u tertir ta' bard. Dawn il-

kazijiet irriżultatw fit-twaqqif tal-kura. Minhabba li s-sinjali u s-sintomi sehhew ma' xulxin, ma kienx possibbli li wiehed jiddistingwi bejn reazzjoni anafilattika, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva oħra, u reazzjoni relatata mal-infużjoni fil-kazijiet kollha (ara sezzjoni 4.4).

#### *Mijaġġja*

Mijaġġja giet irrappurtata f'0.97% tal-pazjenti (10 minn 1,028) fil-grupp ta' 3 mg/kg reslizumab tal-istudji dwar l-ażżma kkontrollati bi placebo, meta mqabbla ma' 0.55% tal-pazjenti (4 minn 730) fil-grupp tal-placebo.

#### *Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm*

Żidiet ta' creatine phosphokinase fid-demm kienu temporanji u mingħajrsintomi, u ma wasslux għat-twaqqif tal-kura.

#### Tumuri malinni

Fl-istudji kliniċi kkontrollati bi placebo, 6 minn 1,028 pazjent (0.6%) li kienu qed jirċievu 3 mg/kg reslizumab, kellhom mill-inqas neoplażmu malinn wahda irrappurtat meta mqabbla ma' 2 pazjenti minn 730 (0.3%) fil-grupp tal-placebo. It-tumuri malinni osservati fil-pazjenti kkurati b'reslizumab kienu differenti fin-natura u mingħajr clustering ta' kwalunkwe tip ta' tessut partikulari.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza f'pazjenti pedjatriċi hi limitata (ara sezzjoni 5.1). Id-data ma indikatx differenza fil-profil tas-sigurtà ta' reslizumab f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbel ma' dak f'pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-oghla doża unika mogħtija minn ġol-vini giet irrappurtata f'doża ta' 12.1 mg/kg u ma kellha l-ebda konsegwenza klinika għall-pazjent. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjoni avversa, u għandu jingħata kura sintomatika adatta.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard tal-imblokkar tal-passaġġi tan-nifs, mediċini sistemiċi oħrajn għal mard tal-imblokkar tal-passaġġi tan-nifs; kodiċi ATC: R03DX08

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Reslizumab hu antikorp monoklonali umanizzat (IgG4, κ) kontra l-interleukin-5 uman (IL-5). Reslizumab jehel b'mod speċifiku ma' IL-5 u jinterferixxi ma' IL-5 billi jehel mar-riċettur tal-wiċċ taċ-ċelluli tiegħu. IL-5 hu cytokine ewlieni responsabbli għad-differenzazzjoni, il-maturazzjoni, ir-reklutaġġ u l-attivazzjoni ta' eosinofili umani. Reslizumab iwahħal IL-5 b'affinità pikomolari u jimblokka l-funzjoni bijoloġika tagħha; konsegwentement, is-sopravivenza u l-attività tal-eosinofili jitnaqqsu.

#### Effetti farmakodinamiċi

#### *Effett fuq l-eosinofili fl-isputum*

L-effett ta' reslizumab f'pazjenti bl-ażżma u b'għadd għoli ta' eosinofili fl-isputum (mill-inqas 3%) ġie evalwat fi studju kliniku ta' fażi 2, li dam 15-il ġimgħa, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, b'reslizumab 3 mg/kg. L-eosinofili fl-isputum tkejlu f'subsett ta' 38 pazjent adult fit-tmiem tat-terapija. F'dan l-istudju, il-perċentwali ta' eosinofili fl-isputum tnaqqas minn valur medju fil-linja bażi ta' 17.4% (devjazzjoni standard: 15.9%) bi 82% fit-tmiem tat-terapija fil-grupp ta' reslizumab.

#### *Effett fuq l-eosinofili fid-demmm*

Fi studji kliniċi I u II b'reslizumab 3 mg/kg, ġie osservat tnaqqis fl-għadd ta' eosinofili fid-demmm wara l-ewwel doża, u dan inżamm matul it-52 ġimgħa ta' kura mingħajr ebda sinjal ta' takifilassi. Fid-*data* miġbura, il-medji tal-għadd ta' eosinofili kienu ta'  $655 \mu\text{L}^{-1}$  (n=476) u  $654 \mu\text{L}^{-1}$  (n=477) għall-gruppi ta' kura bil-placebo u reslizumab fil-linja bażi, u kienu ta'  $514 \mu\text{L}^{-1}$  (n=405) u  $61 \mu\text{L}^{-1}$  (n=407) f'ġimgħa 52. L-eosinofili bdew jirritornaw lejn il-linja bażi f'dawk il-pazjenti fuq reslizumab li lestew evalwazzjoni ta' follow-up wara 90 jum ( $394 \mu\text{L}^{-1}$ , n=36). It-tnaqqis fl-eosinofili tad-demmm kien relatat mal-livelli ta' reslizumab.

It-tnaqqis fl-eosinofili tad-demmm minn reslizumab f'pazjenti pożittivi għall-antikorpi kontra reslizumab, ma kienx differenti minn pazjenti li kienu negattivi għall-antikorpi kontra reslizumab.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Harsa ġenerali lejn l-effikaċja klinika*

L-effikaċja ta' reslizumab f'ażżma eosinofilika (eosinofili tad-demmm  $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$ ) ġiet evalwata fi tliet studji li fihom, il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo (studji I sa III), li damu minn 16 sa 52 ġimgħa, u li kienu jinvolvu 1,268 pazjent b'ażżma moderata sa severa li ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn doži medji sa għoljin ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (ICS - *inhaled corticosteroids*) (mill-inqas 440  $\mu\text{g}$  ta' fluticasone propionate kuljum jew ekwivalenti) bi jew mingħajr kontrolluri oħrajn; immunoterapija ta' allergeni stabbli qabel il-kura kienet permessa.

Studji I u II kienu studji ta' 52 ġimgħa li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti li kellhom mill-inqas aggravament wieħed ta' ażżma li kien jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici matul it-tnax-il xahar ta' qabel. OCS ta' manteniment (ekwivalenti għal sa 10 mg kuljum ta' prednisone) kien permess. Il-pazjenti rċievew jew 13-il doża ta' placebo jew ta' reslizumab 3 mg/kg mogħtija darba kull 4 ġimgħat.

Studju III kien studju ta' 16-il ġimgħa li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi placebo. Ma kien hemm l-ebda rekwiżit ta' aggravament tal-ażżma fil-passat għal dan l-istudju. OCS ta' manteniment ma kienx permess. Il-pazjenti rċievew jew erba' doži ta' placebo jew ta' reslizumab 0.3 mg/kg jew 3 mg/kg mogħtija darba kull 4 ġimgħat.

Tabella 3 tippreżenta d-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' studji I, II u III.



**Tabella 3: Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi tal-istudji dwar l-ażżma I-III**

| Demografiċi jew karatteristika fil-linja bażi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studju I (n=489) | Studju II (n=464) | Studju III (n=315) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Demografija</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                   |                    |
| Età, medja fi snin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 46.65            | 46.97             | 43.89              |
| Tul ta' żmien tal-ażżma, medja fi snin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 19.28            | 18.41             | 20.35              |
| <b>Testijiet tal-funzjoni pulmonari</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                   |                    |
| Qabel il-bronkodilatur FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> , medja ta' % imbassar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 64.31            | 69.21             | 70.14              |
| <b>Għadd ta' eosinofili</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                   |                    |
| Għadd ta' eosinofili fid-demem fil-linja bażi, $\mu\text{L}^{-1}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 660              | 649               | 614                |
| <b>Storja ta' aggravamenti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                   |                    |
| Numru medju ta' aggravamenti fis-sena preċedenti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.99             | 1.94              | 2.03               |
| <b>Proporzjonijiet ta' pazjenti f'GINA passi 4 u 5<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                   |                    |
| GINA 4, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 68               | 70                | 79                 |
| GINA 5, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13               | 9                 | <1                 |
| <b>Pazjenti b'ażżma refrattorja<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                   |                    |
| %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 34               | 31                | NA <sup>b</sup>    |
| <sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> =volum espiratorju sfurzat f'sekonda<br><sup>b</sup> NA=mhux disponibbli<br><sup>c</sup> Il-klassifikazzjoni GINA hija bbażata fuq l-Inizjattiva Globali għall-Ażżma (Global Initiative for Asthma, GINA):<br>Pazjenti f'GINA pass 4 irċivew doża medja sa għolja ta' ICS flimkien ma' kontrollur ieħor.<br>Pazjenti f'GINA pass 5 irċivew, flimkien ma' dan, bħala terapija addizzjonali, OCS ta' manteniment.<br><sup>d</sup> Il-perċentwali ta' pazjenti b'ażżma refrattorja (ibbażat fuq id-definizzjoni tal-workshop tal-American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000 għal azzma refrattorja) minn studji I u II, giet analizzata <i>post hoc</i> . |                  |                   |                    |

#### Studji I u II

Il-kejl tal-effikaċja primarja kemm għal studji I kif ukoll għal studju II kienet il-frekwenza ta' aggravamenti tal-ażżma għal kull pazjent matul il-perjodu ta' kura ta' 52 ġimgħa. Fiż-żewġ studji, aggravament tal-ażżma ġie definit bħala aggravament ta' azzma li kien jehtieg l-intervent mediku li ġej:

- 1) użu ta' kortikosterojdi sistemici jew zieda fl-użu ta' kura ICS għal 3 ijiem jew aktar, u/jew
- 2) kura ta' emerġenza relatata mal-ażżma li tinkludi mill-inqas waħda minn dawn li ġejjin: żjara mhux skedata għand il-professjonista tal-kura tas-saħħa tagħhom għal kura permezz ta' nebulizzatur jew kura urġenti oħra għall-prevenzjoni ta' aggravament ta' sintomi tal-ażżma; żjara fit-taqsima tal-emerġenza għal kura ta' emerġenza relatata mal-ażżma; jew li persuna tiddaħhal l-isptar minhabba l-ażżma.

### Popolazzjoni totali

Fi studji I u II, il-pazjenti li kienu qed jirċievu reslizumab 3 mg/kg, kellhom tnaqqis sinifikanti fl-aggravamenti tal-ażżma (50% u 59%, rispettivament) meta mqabbla mal-plaċebo (ara t-Tabella 4). It-tnaqqis globali kien ta' 54%.

**Tabella 4: Frekwenza ta' aggravamenti tal-ażżma matul il-perjodu ta' kura ta' 52 ġimgha – studji I and II, data integrata (studji I u II) għall-popolazzjoni globali u sottogrupp GINA 4 u 5**

|                                  | Partijiet tal-istudju<br>dwar il-kura<br>(n) | Rata ta’<br>aggravamenti tal-<br>ażżma <sup>a</sup> | % ta’ tnaqqis     |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Data skont l-istudju</b>      |                                              |                                                     |                   |
| <b>Studju I</b>                  | Reslizumab 3 mg/kg<br>(n=245)                | 0.90                                                | 50%<br>(p<0.0001) |
|                                  | Plaċebo<br>(n=244)                           | 1.80                                                |                   |
| <b>Studju II</b>                 | Reslizumab 3 mg/kg<br>(n=232)                | 0.86                                                | 59%<br>(p<0.0001) |
|                                  | Plaċebo<br>(n=232)                           | 2.12                                                |                   |
| <b>Studji integrati I u II</b>   |                                              |                                                     |                   |
| <b>Popolazzjoni globali</b>      | Reslizumab 3 mg/kg<br>(n=477)                | 0.84                                                | 54%<br>(p<0.0001) |
|                                  | Placebo<br>(n=476)                           | 1.81                                                |                   |
| <b>Sottogrupp<br/>GINA 4 u 5</b> | Reslizumab 3 mg/kg<br>(n=383)                | 0.85                                                | 56%               |
|                                  | 95% CI <sup>b</sup>                          | (0.64, 1.12)                                        |                   |
|                                  | Placebo<br>(n=380)                           | 1.95                                                |                   |
|                                  | 95% CI                                       | (1.50, 2.53)                                        |                   |

<sup>a</sup> Rata aġġustata għal fatturi ta’ stratifikazzjoni (użu fil-linja bazi ta’ OCS u reġjun ġeografiku).

<sup>b</sup> CI = Intervall ta’ kunfidenza

Fis-subsett ta' pazjenti li kienu jehtiegu korsijiet ta' kura b'OCS għall-immaniġġjar tal-aggravament tal-ażżma tagħhom, intwera li reslizumab inaqqas il-frekwenza ta' aggravamenti tal-ażżma b'56% (p<0.0001) u 60% (p<0.0001) fi studju I u studju II, rispettivament. Tnaqqis fl-aggravamenti tal-ażżma li rrizulta f'rikoveru l-isptar jew fi żjara fit-taqsim tal-emergenza, gie osservat b'reslizumab 3 mg/kg li ma kienx statistikament sinifikanti (34% [p=0.2572] u 31% [p=0.4020] fi studju I u studju II, rispettivament.

Il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx aggravament tal-ażżma matul il-perjodu ta' kura ta' 52 ġimgha kien oghla fil-grupp ta' reslizumab 3 mg/kg (62% u 75%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (46% u 55%) fi studji I u II, rispettivament.

### Pazjenti b'ażżma eosinofilika severa

Fi studji I u II, ażżma eosinofilika severa hi definita bħala kwalunkwe pazjenti li jaqgħu f'GINA passi 4 u 5 (doża medja sa għolja ta' ICS  $\geq 440$   $\mu\text{g}$  fluticasone propionate] flimkien ma' kontrollur ieħor, bi jew mingħajr OCS ta' manteniment), b'għadd ta' eosinofili fid-demmi ta'  $\geq 400$   $\mu\text{L}^{-1}$  fil-bidu tal-kura. Koorti ta' 763 pazjent fi studji I u II laħqu dan il-kriterju; ir-riżultat ewlieni tal-effikaċja hu ppreżentat f'Tabella 4. Fi studji integrati I u II, il-pazjenti li kienu qed jirċievu reslizumab 3 mg/kg, kellhom tnaqqis sinifikanti fl-aggravamenti tal-ażżma (56% għas-sottogrupp GINA 4 u 5) meta mqabbla mal-plaċebo.

L-effett ta' reslizumab 3 mg/kg mogħti darba kull 4 ġimghat fil-punti ta' żmien sekondarji, li jinkludu FEV<sub>1</sub>, Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Asthma Control Questionnaire (ACQ), u Asthma Symptom Utility Index (ASUI), jappoġġja b'mod addizzjonali l-effikaċja ta' reslizumab

3 mg/kg meta mqabbla mal-placebo. Titjib kien osservat sa minn 4 ġimghat wara l-ewwel doża ta' reslizumab (AQLQ wara 16-il ġimgha) u kien sostnut sa ġimgha 52.

Ir-riżultati għall-FEV<sub>1</sub>, ACQ u AQLQ qed jintwerew f'Tabella 5 hawn taht għall-popolazzjoni globali, u sottogrupp GINA 4 u 5.

**Tabella 5: Differenza fil-kura f'bidla medja mil-linja bażi għal varjabbli sekondarji magħżula tal-effikaċja – Data integrata (studji I u II) għall-popolazzjoni globali u sottogrupp GINA 4 u 5**

| Varjabbli tal-effikaċja <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | Popolazzjoni globali                  |                                       | Sottogrupp GINA 4 u 5      |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Matul 16-il ġimgha                    | Matul 52 ġimgha                       | Matul 16-il ġimgha         | Matul 52 ġimgha            |
| FEV <sub>1</sub> (mL)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                       |                            |                            |
| Differenza medja (95% CI <sup>b</sup> ) (valur-p)                                                                                                                                                                                                                                                       | 117<br>(73, 160)<br>(p<0.0001)        | 110<br>(66, 154)<br>(p<0.0001)        | 143<br>(94, 192)           | 129<br>(80, 179)           |
| ACQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                       |                            |                            |
| Differenza medja (95% CI) (valur-p)                                                                                                                                                                                                                                                                     | -0.232<br>(-0.325, -0.139)            | -0.250<br>(-0.343, -0.156)            | -0.321<br>(-0.424, -0.218) | -0.330<br>(-0.433, -0.226) |
| AQLQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                       |                            |                            |
| Differenza medja (95% CI) (valur-p)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0.226<br>(0.094, 0.359)<br>(p<0.0001) | 0.272<br>(0.155, 0.388)<br>(p<0.0001) | 0.295<br>(0.151, 0.438)    | 0.346<br>(0.219, 0.473)    |
| <sup>a</sup> Il-valuri jirrappreżentaw id-differenza fil-kura bejn il-placebo u reslizumab 3 mg/kg, ibbażata fuq il-medji aġġustati matul il-perjodu ta' żmien speċifikat għal kull grupp ta' kura, hlief għall-bidla sa ġimgha 16 għal AQLQ, li kienet l-ewwel punt ta' żmien fejn AQLQ giet evalwata. |                                       |                                       |                            |                            |
| <sup>b</sup> CI = Intervall ta' kunfidenza.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |                                       |                            |                            |

#### Pazjenti b'ażżma eosinofilika refrattarja severa

Reslizumab ipproduċa tnaqqis sinifikanti fl-aggravamenti fl-ażżma meta mqabbel mal-placebo fil-popolazzjoni refrattarja (59%) u fil-popolazzjoni mhux refrattarja (49%). Ir-riżultati kienu appoġġjati mill-punti ahħarin tal-effikaċja sekondarji u kienu f'konformità mal-popolazzjoni ġenerali.

#### Studju III

Il-punt ahħari primarju kien il-bidla mil-linja bażi fuq 16-il ġimgha f'FEV<sub>1</sub>. Fi studju III, il-pazjenti li kienu qed jirċievu reslizumab 3 mg/kg, kellhom żidiet akbar li kienu oġġla b'mod sinifikanti f'FEV<sub>1</sub> mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo (differenza fil-kura: 160 mL, p=0.0018). Ġie osservat titjib f'FEV<sub>1</sub> 4 ġimghat wara l-ewwel doża ta' reslizumab.

#### Immunogeniċità

Fl-istudji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo li damu minn 16 sa 52 ġimgha, antikorpi b'titer baxx kontra reslizumab, li ta' spiss kienu temporanji, ġew osservati fi 53 minn 983 (5%) pazjent bl-ażżma li kienu qed jirċievu reslizumab 3 mg/kg. Fi studju ta' estensjoni, ta' fażi 3, open-label, antikorpi b'titer baxx kontra reslizumab, li ta' spiss kienu temporanji, ġew osservati f'49 minn 1,014-il pazjent (5%) bl-ażżma li rċievu 3 mg/kg reslizumab għal sa 36 xahar. Esponiment sistemiku għal reslizumab jidher li ma jiġix affettwat min antikorpi kontra reslizumab. L-antikorpi ma kellhom l-ebda impatt fuq il-farmakodinamika klinika, l-effikaċja jew is-sigurtà.

#### Etniċità

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-farmakokinetika ta' reslizumab mhijiex differenti b'mod sinifikanti bejn gruppi etniċi differenti (bojod, suwed u Asjatiċi). Hemm data limitata dwar is-sigurtà f'popolazzjonijiet etniċi mhux bojod.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' CINQAERO f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-ażżma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

39 pazjent pedjatriku bl-ażżma li kellhom minn 12 sa 17-il sena, intgħażlu b' mod każwali għal reslizumab 0.3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg jew placebo, bħala parti minn żewġ studji li damu 52 ġimgħa (studji I u II) dwar aggravamenti, u studju wieħed li dam 16-il ġimgħa dwar il-funzjoni tal-pulmun (studju III). Fi studji I u II biss, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas aggravament wieħed tal-ażżma li kien jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici fis-sena qabel ma daħlu fl-istudju. L-aggravamenti tal-ażżma ġew evalwati biss fl-istudji dwar l-aggravamenti (studji I u II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] u placebo [n=11]). Ma ġie osservat l-ebda effett tal-kura fuq l-aggravamenti tal-ażżma għal dan il-grupp ta' età (proporzjon tar-rata ta' aggravamenti tal-ażżma [reslizumab/placebo] ta' 2.09). Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun u l-iżbilanċi fil-linja bażi li jirriżultaw mill-analiżi tas-sottogrupp, ma' tista' ssir l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja kontra l-ażżma fil-popolazzjoni pedjatrika.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Koncentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' madwar 80 µg/mL jiġu osservati tipikament fit-tmien tal-infuzjoni. Il-koncentrazzjonijiet ta' reslizumab fis-serum ġeneralment jonqsu mill-massimu b' mod bifaziku. Wara dożi multipli, il-koncentrazzjonijiet ta' reslizumab fis-serum jakkumulaw b' madwar 1.5 sa 1.9 darbiet. Ma ġiet osservata l-ebda devjazzjoni apparenti mill-farmakokinetika ta' reslizumab kien proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 0.3 mg/kg sa 3.0 mg/kg. Il-varjabilità bejn l-individwi fl-esponiment massimu u globali hi ta' madwar 20-30%.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment sistemiku għal reslizumab jidher li ma jiġix affettwat mill-antikorpi li jiċċirkolaw kontra reslizumab.

### Distribuzzjoni

Reslizumab għandu volum ta' distribuzzjoni ta' bejn wieħed u ieħor 5 L, li jissuġġerixxi distribuzzjoni minima għat-tessuti extravaskulari.

### Bijotrasformazzjoni

B' mod komuni ma' antikorpi monoklonali oħrajn, hu maħsub li reslizumab jiġi ddegradat minn proteolisi enzimatika fil-peptides iż-żgħar u fl-amino acids. Billi reslizumab jehel ma' mira li tinħall, tneħħija lineari mhux medjata mill-mira hi mistennija.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' reslizumab hi ta' madwar 7 mL/sieġha. Reslizumab għandu half-life ta' madwar 24 jum.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Il-farmakokinetika ta' reslizumab kienet simili fl-adulti (li kellhom 18-65 sena; n=759) u pazjenti anzjani (li kellhom aktar minn 65 sena; n=30).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-medda ta' esponimenti sistemici f' pazjenti li kellhom inqas minn 12 sa inqas minn 18-il sena (n=15) kienet tikkoinċidi ma' dik fil-gruppi l-oħrajn, għalkemm il-valur medjan kien xi ftit iktar baxx milli f' pazjenti adulti (li kellhom 18-65 sena; n=759) u pazjenti anzjani (li kellhom aktar minn 65 sena; n=30).

#### *Sess tal-persuna*

Il-farmakokinetika ta' reslizumab ma kinitx differenti b' mod sinifikanti bejn l-irġiel u n-nisa.

### *Etniċità*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-farmakokinetika ta' reslizumab mhijiex differenti b'mod sinifikanti bejn gruppi etniċi (bojod, suwed u Asjatiċi).

### *Indeboliment tal-fwied*

Reslizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-ebda effett dirett tal-funzjoni tal-fwied mhu mistenni fuq il-farmakokinetika ta' reslizumab, minħabba li l-antikorpi jitneħħew l-aktar permezz ta' kataboliżmu. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-pazjenti ġew ikklassifikati skont il-livelli tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied normali (n=766, bejn wiehied u ieħor 95%) jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'żieda hafifa (jew, fl-ewwel każ, bilirubina totali 'il fuq mil-limitu ta' fuq tan-normal [ULN] iżda inqas minn jew daqs 1.5 darbiet il-ULN, jew, fit-tieni każ, aspartate aminotransferase ikbar mill-ULN, u bilirubina totali imma inqas minn jew daqs il-ULN; n=35, madwar 4%). Ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' reslizumab f'dawn il-gruppi.

### *Indeboliment tal-kliwi*

Reslizumab hu antikorp b'piż molekulari ta' 147 kDaltons u għalhekk mhux mistenni li jitneħħa fl-awrina. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, kellhom funzjoni normali tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR]) iktar minn jew daqs 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=294, madwar 37%), indeboliment hafif tal-kliwi (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=446, bejn wiehied u ieħor 56%), jew indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=63, madwar 8%). Ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' reslizumab f'dawn il-gruppi tal-funzjoni tal-kliwi. Reslizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium acetate trihydrate  
Acetic acid glacial  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

### Il-prodott mediċinali dilwit

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet f'temperatura ta' 2°C-8°C u 25°C f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni protetta mid-dawl għal sa 16-il siegħa.

Minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunx itwal minn 16-il siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

#### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

#### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

2.5 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-tip I magħluq b'tapp tal-gomma butyl miksija bil-poly(ethylene-co-tetrafluoroethylene) miksi b'ċirku tal-aluminju crimped-on u għatu flip-off tal-plastik abjad.

10 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-ħġieġ ċar ta' tip 1, magħluq b'tapp tal-gomma tal-butyl miksi bil-poly(ethylene-co-tetrafluoroethylene) miksi b'ċirku tal-aluminju crimped-on u għatu flip-off tal-plastik blu.

Daqsijiet tal-pakkett:

Kunjett wieħed ta' 2.5 mL

2 kunjetti ta' 2.5 mL

Kunjett wieħed ta' 10 mL

2 kunjetti ta' 10 mL

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

CINQAERO hu pprovdut b'ħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett li jintuża darba biss. Is-soluzzjoni għall-infużjoni hi intenzjonata biss għal użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni, u għandha tiġi ppreparata billi tintuża t-teknika aseptika kif ġej:

##### Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

1. Neħhi CINQAERO mill-friġġ. Iċċaqlaqx il-kunjett bis-saħħa.
2. Il-prodott mediċinali għandu jiġi eżaminat viżwalment qabel l-użu. Il-konċentrat hu minn ċar sa ftiit opalexxenti mċajpar, u minn bla kulur sa ftiit isfar. Jista' jkun hemm preżenti frak proteinaċju fil-konċentrat li jidher b'ħala frak minn trasluċenti sa abjad u amorfu, u xi ftiit mill-frak jista' jidher fibruż. Dan hu normali għal soluzzjonijiet proteinaċċji. Il-konċentrat ma għandux jintuża jekk ikun ikkulurit (ħlief meta jkun ftiit isfar) jew jekk ikun hemm xi frak iehor barra minn dak normali deskritt hawn fuq.
3. Għandha tintuża siringa tal-injezzjoni adatta biex tiġbed l-ammont meħtieġ ta' konċentrat mill-kunjett(i) (ara sezzjoni 4.2).
4. Bil-mod, ferra' l-kontenut tas-siringa(i) ġo borża tal-infużjoni li jkun fiha 50 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Aqleb bil-mod il-borża ta' taħt fuq biex tħallat is-soluzzjoni. Dan il-prodott mediċinali ma jridx jiġi tħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni.
5. Kwalunkwe konċentrat li jibqa fil-kunjett għandu jintrema.
6. Huwa rrakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni tingħata immedjatement wara l-preparazzjoni. Soluzzjonijiet ta' CINQAERO dilwit f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jinħażnu fil-friġġ f'temperatura ta' 2°C-8°C (jew mhux aktar

minn 25°C jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati),  
protetti mid-dawl għal massimu ta' 16-il siegħa.

7. CINQAERO hu kompatibbli ma' boroż tal-infużjoni tal-polyvinylchloride (PVC) jew tal-polyolefin (PO).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

#### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1125/001 - kunjett wiehed ta' 10 mL  
EU/1/16/1125/002 - kunjett wiehed ta' 2.5 mL  
EU/1/16/1125/003 - 2 kunjetti ta' 10 mL  
EU/1/16/1125/004 - 2 kunjetti ta' 2.5 mL

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Awwissu 2016.  
Data tal-aħħar tiġdid: 1 ta' Ġunju 2021.

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801-2815  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

UAB Teva Baltics  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Il-Litwanja

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CINQAERO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
reslizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' reslizumab.

Kunnett wiehed ta' 2.5 mL fih 25 mg ta' reslizumab.

Kunnett wiehed ta' 10 mL fih 100 mg ta' reslizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sodium acetate trihydrate, acetic acid glacial, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunnett

2 kunjetti

25 mg/2.5 mL

100 mg/10 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal għol-vini, wara d-dilwizzjoni biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1125/001 kunjett wiehed ta' 10 mL  
EU/1/16/1125/002 kunjett wiehed ta' 2.5 mL  
EU/1/16/1125/003 2 kunjetti ta' 10 mL  
EU/1/16/1125/004 2 kunjetti ta' 2.5 mL

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

CINQAERO 10 mg/mL konċentrat sterili  
reslizumab

Użu għal ġol-vini, wara d-dilwizzjoni biss.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

LOTT

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

2.5 mL  
25 mg/2.5 mL

10 mL  
100 mg/10 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

### **CINQAERO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni reslizumab**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu CINQAERO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata CINQAERO
3. Kif jingħata CINQAERO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CINQAERO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu CINQAERO u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu CINQAERO**

CINQAERO fih is-sustanza attiva reslizumab, antikorp monoklonali, tip ta' proteina li tagħraf u tintrabat ma' sustanza speċifika fil-mira fil-ġisem.

##### **Għalxiex jintuża CINQAERO**

CINQAERO jintuża biex jikkura azzma eosinofilika severa f'pazjenti adulti (li jkollhom 18-il sena jew aktar) meta l-kondizzjoni ma tkunx ikkontrollata tajjeb minkejja trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi miġbuda man-nifs flimkien ma' mediċina oħra kontra l-azzma. Azzma eosinofilika hi tip ta' azzma fejn il-pazjenti jkollhom wisq eosinofili fid-demem jew fil-pulmun. CINQAERO jintuża flimkien ma' mediċini oħrajn biex jikkura l-azzma (kortikosteroidi miġbuda man-nifs flimkien ma' mediċini oħrajn kontra l-azzma).

##### **Kif jaħdem CINQAERO**

CINQAERO jimblokka attività ta' interleukin-5 u jnaqqas in-numru ta' eosinofili fid-demem u fil-pulmun tiegħek. Eosinofili huma huma ċelluli tad-demem bojod involuti fl-infjammazzjoni tal-azzma. Interleukin-5 hi proteina li l-ġisem tiegħek jagħmel, li għandha rwol kruċjali fl-infjammazzjoni fl-azzma billi tattiva lill-eosinofili.

##### **X'inhuma l-benefiċċji li tuża CINQAERO?**

CINQAERO jnaqqas kemm-il darba inti jkollok irkadar tal-azzma tiegħek, jgħinek tiehu n-nifs aħjar, u jnaqqas is-sintomi tal-azzma tiegħek.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata CINQAERO**

##### **Ma tridx tirċievi CINQAERO:**

- jekk inti allergiku għal reslizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata CINQAERO:

- jekk ikollok infezzjoni parassitika jew jekk tgħix f'parti, fejn infezzjonijiet parassitiċi huma komuni jew jekk qed tivvjaġġa f' reġjun hekk peress li din il-medicina tista' ddgħajjed il-hila tal-gisem tiegħek biex jiġġieled kontra ċerti tipi ta' infezzjonijiet parassitiċi.

Ukoll, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata CINQAERO:

- jekk l-ażżma tiegħek tibqa' mhix ikkontrollata jew tmur għall-agħar matul il-kura b'din il-medicina;
- jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi ta' reazzjoni allergika (eż. ħakk, problemi biex tieħu n-nifs, tharħir, deni, rogħda, sturdament, uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, skonfort fiż-żaqq, raxx, ħmura jew nefha tal-ġilda). Reazzjonijiet allergiċi serji seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu din il-medicina (ara sezzjoni "4. Effetti sekondarji possibbli").

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina MHIJEX maħsuba għall-użu fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u CINQAERO**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Dan hu importanti b'mod partikulari:

- jekk qed tirċievi mediċini oħrajn li jaffettwaw lis-sistema immuni tiegħek;
- jekk dan l-aħħar irċievejt tilqima jew jekk x'aktarx se jkollok bżonn tilqima.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-medicina.

Is-sustanza attiva f'din il-medicina tista' tgħaddi fil-ħalib tas-sider iżda matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid biss.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li CINQAERO se jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq u li tuża l-magni.

### **CINQAERO fih sodium**

Din il-medicina fiha 4.6 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 mL, u 1.15 mg sodium f'kull kunjett ta' 2.5 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 2.3% u 0.06%, rispettivament, tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif jingħata CINQAERO**

Dejjem għandek issegwi l-istruzzjonijiet skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tiddependi fuq il-piż tal-gisem tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża t-tajba għalik. Id-doża massima hija ta' 3 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem. CINQAERO jingħata kull 4 ġimgħat. Inti se tingħata CINQAERO minn tabib jew infermier bħala infużjoni (dripp) ġo vina. L-infużjoni se tieħu madwar 20 sa 50 minuta.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se josservawk mill-qrib matul u wara l-infużjoni tiegħek għal sinjali ta' reazzjoni allergika.

### **Jekk tinsa tieħu doża skedata tiegħek ta' CINQAERO**

Jekk tinsa tieħu doża skedata ta' CINQAERO, staqsi lit-tabib tiegħek meta se tkun skedata l-kura li jmiss tiegħek.

### **Jekk tieqaf tuża CINQAERO**

TWAQQAFX il-kura b' CINQAERO hliet jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk, anki jekk tħossok aħjar. Li tinterrompi jew twaqqaf il-kura b'din il-medicina jista' jikkawża li jirritornaw s-sintomi tiegħek tal-ażżma .

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Effetti sekondarji serji

- Reazzjonijiet allergici serji  
Reazzjonijiet allergici serji jistgħu jseħħu b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) waqt li tkun qed tircievi CINQAERO jew wara. It-tabib jew l-infermier tiegħek se josservawk mill-qrib għal sinjali ta' reazzjoni. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **immedjatament** jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi ta' reazzjoni allergika (eż. ħakk, problemi biex tiehu n-nifs, tharhir, deni, rogħda, sturdament, uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, skumdità fiż-żaqq, raxx, ħmura jew nefħa tal-ġilda).

##### Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Żieda ta' enzima fid-demem tiegħek (creatine phosphokinase fid-demem).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna 1 minn kull 100)

- Uġiġħ fil-muskoli (mijalgija).

##### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen CINQAERO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

#### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

##### X'fih CINQAERO

- Is-sustanza attiva hi reslizumab.

- Kull mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' reslizumab (10 mg/mL). Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 25 mg ta' reslizumab u kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' reslizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium acetate trihydrate, acetic acid glacial, sucrose u ilma għall-injezzjonijiet.

#### **Kif jidher CINQAERO u l-kontenut tal-pakkett**

CINQAERO hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) minn ċar sa ftiit opalexxenti mċajpar, u minn bla kulur sa ftiit isfar. Jista' jkun hemm preżenti partikuli. CINQAERO hu fornut f'kunjetti tal-ħġieġ li fihom 2.5 mL jew 10 mL.

CINQAERO huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wieħed jew 2 kunjetti b'2.5 mL u f'pakketti li fihom kunjett wieħed jew 2 kunjetti b'10 mL.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

#### **Manifattur**

UAB Teva Baltics  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Il-Litwanja

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.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**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

CINQAERO hu pprovdut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett li jintuża darba biss. Is-soluzzjoni għall-infużjoni hi intenzjonata biss għal użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni, u għandha tiġi ppreparata billi tintuża t-teknika asettika kif ġej:

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

1. Nehhi CINQAERO mill-frigġ. Iċċaqlaqx il-kunjett bis-saħħa.
2. Il-prodott mediċinali għandu jiġi eżaminat viżwalment qabel l-użu. Il-konċentrat hu minn ċar sa ftit opalexxenti mċajpar, u minn bla kulur sa ftit isfar. Jista' jkun hemm frak proteinaċju preżenti fil-konċentrat li jidher bħala frak minn trasluċenti sa abjad u amorfu, u xi ftit mill-frak jista' jidher fibruż. Dan hu normali għal soluzzjonijiet proteinaċċji. Il-konċentrat ma għandux jintuża jekk ikun ikkolorit (hlief meta jkun ftit isfar) jew jekk ikun hemm xi frak ieħor barra minn dak normali kif deskritt hawn fuq.
3. Għandha tintuża siringa tal-injezzjoni adatta biex tiġbed l-ammont meħtieġ ta' konċentrat mill-kunjett(i) (ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).
4. Bil-mod, ferra' l-kontenut tas-siringa(i) ġo borża tal-infużjoni li jkun fiha 50 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Aqleb bil-mod il-borża ta' taħt fuq biex tħallat is-soluzzjoni. Dan il-prodott mediċinali ma jridx jiġi tħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni.
5. Kwalunkwe konċentrat li jibqa fil-kunjett għandu jintrema.
6. Huwa rrakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni. Soluzzjonijiet ta' CINQAERO dilwit f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jinħażnu fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C-8°C (jew mhux aktar minn 25°C jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asettiki kkontrollati u validati), protetti mid-dawl għal massimu ta' 16-il siegħa.
7. CINQAERO hu kompatibbli ma' boroż tal-infużjoni tal-polyvinylchloride (PVC) jew tal-polyolefin (PO).

#### Istruzzjonijiet għall-ġħoti

1. CINQAERO għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa li jkun ippreparat biex jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu anafilassi (ara sezzjoni 4.4, Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott). Il-pazjent għandu jiġi osservat matul il-ħin kollu tal-infużjoni u għal perjodu adattat wara. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet dwar kif għandhom jagħrfu s-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi serji.
2. Jekk is-soluzzjoni għall-infużjoni inħażnet fi frigġ, halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (15°C-25°C).
3. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi infuża ġol-vini matul 20-50 minuta. Il-ħin tal-infużjoni jista' jvarja skont il-volum totali li jrid jiġi infuż.
4. Is-soluzzjoni għall-infużjoni m'għandhiex tiġi infuża fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vini ma' prodotti mediċinali oħrajn. Ma sar l-ebda studju fiżiku jew bijokimiku dwar il-kompatibilità biex jevalwaw l-ġħoti flimkien ta' reslizumab ma' prodotti mediċinali oħrajn.
5. Sett tal-infużjoni ssettjat b'filtru in-line, sterili, mhux pirogeniku, li jintuża darba biss, u b'rata baxxa ta' twaħħil tal-proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 µm) għandu jintuża għall-infużjoni. CINQAERO hu kompatibbli ma' filtri tal-infużjoni in-line tal-polyethersulfone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), nylon, cellulose acetate (CA) li jkollhom rata baxxa ta' twaħħil ta' proteini.
6. Mat-tlestija tal-infużjoni, laħlaħ is-sett tal-infużjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni sterili biex tiżgura li s-soluzzjoni kollha ta' CINQAERO tkun ingħatat.

Għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ, ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.