

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CINQAERO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg reslizumab (10 mg/ml).

Hvert hetteglass med 2,5 ml inneholder 25 mg reslizumab.

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 100 mg reslizumab.

Reslizumab er et humanisert monoklonalt antistoff produsert i myelomceller hos mus (NS0) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med 2,5 ml inneholder 0,05 mmol (1,15 mg) natrium.

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 0,20 mmol (4,6 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til svakt blakket, fargeløs til svakt gul oppløsning med pH 5,5. Proteinpartikler kan være til stede.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

CINQAERO er indisert som tilleggsterapi hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser med inhalerte kortikosteroider pluss et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

CINQAERO skal forskrives av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av den ovennevnte indikasjonen (se pkt. 4.1).

Dosering

CINQAERO gis som en intravenøs infusjon én gang hver fjerde uke.

*Pasienter **under** 35 kg eller **over** 199 kg*

Den anbefalte dosen er 3 mg/kg kroppsvekt. Det nødvendige volumet (i ml) fra hetteglasset/-glassene skal beregnes som følger: 0,3 x pasientens kroppsvekt (i kg).

*Pasienter **mellom** 35 kg og 199 kg*

Den anbefalte dosen oppnås ved å bruke det hetteglass-baserte doseringsskjemaet i tabell 1. Den anbefalte dosen er basert på pasientens kroppsvekt og skal kun justeres for signifikant endring i kroppsvekt.

Tabell 1: Hetteglass-basert doseringsskjema* for pasienter med kroppsvekt mellom 35 kg og 199 kg

Kroppsvekt (kg)	Total dose reslizumab (mg)	Antall av hvert hetteglass**	
		Hetteglass med 10 ml konsentrat (100 mg reslizumab)	Hetteglass med 2,5 ml konsentrat (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
* Dette doseringsskjemaet er basert på en maksimaldose på 3 mg/kg.			
** Det nominelle volumet i hetteglassene (10 ml eller 2,5 ml for hvert hetteglass) skal brukes.			
*** Pasienter som veier mer enn 188 kg, ble ikke studert.			

Behandlingsvarighet

CINQAERO er ment for langtidsbehandling.

En avgjørelse om å fortsette behandlingen skal tas minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighet og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.

Glemt dose

Hvis en reslizumabinfusjon blir glemt på den planlagte datoen, skal doseringen gjenopptas så snart som mulig med den indiserte dosen og regimet. Det må ikke gis en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes begrensede data om bruk av reslizumab hos pasienter over 75 år. Basert på lignende reslizumabeksposering observert hos pasienter over 65 år sammenlignet med pasienter fra 18 til <65 år, anbefales ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av CINQAERO hos barn og ungdom opp til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn opp til 11 år. Nåværende tilgjengelige data for ungdom fra 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Dette legemidlet er kun til intravenøs infusjon. Det må ikke administreres subkutant, peroralt eller intramuskulært.

Det egnede volumet med konsentrat skal overføres til en infusjonspose som inneholder 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Dette legemidlet må ikke administreres som en bolusinjeksjon eller som ufortynnet konsentrat.

Infusjonen må avbrytes umiddelbart hvis pasienten får en overfølsomhetsreaksjon overfor reslizumab eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4).

Instruksjoner for administrering

1. CINQAERO skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Pasienten må overvåkes under hele infusjonen og i en passende periode etterpå. Pasienter skal instrueres i hvordan de kan gjenkjenne symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner.
2. Hvis infusjonsvæsken har vært lagret i kjøleskap, skal den nå romtemperatur (15-25 °C).
3. Infusjonsvæsken skal infuseres intravenøst over 20-50 minutter. Infusjonstiden kan variere, avhengig av det totale volumet som skal infuseres.
4. Infusjonsvæsken skal ikke infuseres samtidig i den samme i.v.-slangen som andre legemidler. Det er ikke utført noen fysiske eller biokjemiske kompatibilitetsstudier for å evaluere samtidig administrasjon av reslizumab med andre legemidler.
5. Et infusjonssett med et in-line, sterilt, ikke-pyrogen engangsfilter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom) skal brukes til infusjon. CINQAERO er kompatibelt med in-line infusjonsfiltre med lav proteinbinding i polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon, celluloseacetat (CA).
6. Når infusjonen er avsluttet, skal infusjonssettet skylles med steril natriumklorid 9 mg (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning for å sikre at all CINQAERO infusjonsvæske, oppløsning er administrert.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reslizumab skal ikke brukes til å behandle akutt forverring av astma.

Astmarelaterte symptomer eller forverring kan oppstå under behandling. Pasienter skal instrueres til å oppsøke legehjelp hvis astmaen forblir ukontrollert eller blir verre etter igangsetting av behandling.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet og administrasjonsrelaterte reaksjoner

Akutte systemiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, har vært rapportert i forbindelse med reslizumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene ble observert innen 20 minutter etter at infusjonen var fullført. Pasienter skal overvåkes under og i en passende tid etter administrasjon av reslizumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner, skal administrering av reslizumab stoppes umiddelbart og egnet medisinsk behandling gis. Reslizumab må seponeres permanent (se pkt. 4.3).

Parasittære infeksjoner (innvollsorm)

Eosinofiler kan være involvert i den immunologiske responsen på enkelte innvollsorm-infeksjoner. Pasienter med allerede eksisterende innvollsorm-infeksjoner bør behandles før oppstart av behandling med reslizumab. Hvis pasienten får en infeksjon under behandling med reslizumab og ikke responderer på behandling mot innvollsorm, bør det vurderes å seponere behandlingen midlertidig.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium per hetteglass på 10 ml (1,15 mg natrium per hetteglass på 2,5 ml). Dette tilsvarer 0,23 % (0,06 %) av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er blitt utført med reslizumab. *In vitro*-data indikerer at IL-5 og reslizumab sannsynligvis ikke vil påvirke CYP1A2-, 3A4- eller 2B6-aktivitet. Basert på egenskapene til reslizumab forventes det ingen interaksjoner. Resultater fra farmakologiske populasjonsstudier bekrefter at samtidig bruk av enten leukotrienantagonister eller systemiske kortikosteroider ikke påvirker farmakokinetikken til reslizumab (se pkt. 5.2).

Reslizumab har ikke vært studert hos pasienter som samtidig tar andre immunsuppressiva enn perorale kortikosteroider (OCS). Derfor er sikkerhets- og effektprofilen til reslizumab hos disse pasientene ukjent.

Reslizumab har ikke vært studert hos pasienter som får levende vaksiner. Det finnes ingen tilgjengelige data på den sekundære overføringen av infeksjon fra personer som får levende vaksiner, til pasienter som får reslizumab, eller responsen på nye immuniseringer hos pasienter som får reslizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av reslizumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av CINQAERO under graviditet. Reslizumab har lang halveringstid (se pkt. 5.2). Dette skal tas med i vurderingen.

Amming

Det er ukjent om reslizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av reslizumab i melk. Hos mennesker kan antistoffer bli overført til de nyfødte gjennom melken i løpet av de første dagene etter fødselen. I denne korte perioden kan en risiko for det diende barnet ikke utelukkes. Etterpå kan CINQAERO brukes under amming dersom det er hensiktsmessig.

Fertilitet

Det finnes ingen fertilitetsdata for mennesker. Tilgjengelige prekliniske data indikerer ingen påvirkning på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CINQAERO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte bivirkningene er økt kreatininfosfokinase i blodet (ca. 2 % av pasientene) og anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.4) (færre enn 1 % av pasientene).

I kontrollerte kliniske studier, var andelen pasienter som fikk behandlingen seponert på grunn av bivirkninger, 1 % for både 3 mg/kg reslizumabgruppen og placebogruppen.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært rapportert med reslizumab under placebokontrollerte astmastudier i opptil 52 uker med behandling med en 3 mg/kg dose gitt intravenøst. Bivirkninger er listet opp nedenfor i tabell 2, etter organklasser og hyppighet (hyppighet er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Anafylaktisk reaksjon*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Myalgi*
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatininfosfokinase i blodet*

*Se underpunktet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anafylaktisk reaksjon

Den alvorlige bivirkningen anafylaktisk reaksjon ble rapportert og vurdert å være relatert til reslizumab hos 3 pasienter (0,19 %) under placebokontrollerte og åpne astmastudier. Disse reaksjonene ble observert under eller innen 20 minutter etter fullføring av infusjonen med reslizumab og ble rapportert så tidlig som den andre dosen med reslizumab. De ble helt avklart med standardbehandling uten resteffekt. Manifestasjoner inkluderte involvering av hud eller slimhinner, dyspné, hvesing, gastrointestinale symptomer og frysninger. Disse tilfellene førte til seponering av behandling. På grunn av en overlapping i tegn og symptomer var det ikke mulig å skille mellom en anafylaktisk reaksjon, annen overfølsomhetsreaksjon og en infusjonsrelatert reaksjon i alle tilfellene (se pkt. 4.4).

Myalgi

Myalgi ble rapportert hos 0,97 % av pasientene (10 av 1028) i gruppen som fikk 3 mg/kg reslizumab i de placebokontrollerte astmastudiene, sammenlignet med 0,55 % av pasientene (4 av 730) i placebogruppen.

Økt kreatininfosfokinase i blodet

Økningene av kreatininfosfokinase i blodet var forbigående og asymptomatiske, og førte ikke til seponering av behandlingen.

Maligniteter

I placebokontrollerte kliniske studier ble minst én malign svulst rapportert hos 6 av 1028 pasienter (0,6 %) som fikk 3 mg/kg reslizumab, sammenlignet med 2 av 730 pasienter (0,3 %) i placebogruppen. Malignitetene som ble observert hos pasienter behandlet med reslizumab, var av ulike karakter og uten opphopning av noen spesiell vevstype.

Pediatrisk populasjon

Erfaring hos pediatriske pasienter er begrenset (se pkt. 5.1). Dataene indikerer ingen forskjell i sikkerhetsprofilen for reslizumab hos pediatriske pasienter sammenlignet med den hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste enkeltdosen som ble administrert intravenøst ble rapportert som 12,1 mg/kg og hadde ingen kliniske konsekvenser for pasienten. Ved overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og gis relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom; ATC-kode: R03DX08

Virkningsmekanisme

Reslizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG4, kappa) mot det humane interleukin-5 (IL-5). Reslizumab bindes spesifikt til IL-5 og forstyrrer bindingen av IL-5 til reseptoren på celleoverflaten. IL-5 er et nøkkelcytokin som er ansvarlig for differensiering, modning, rekruttering og aktivering av humane eosinofiler. Reslizumab binder humant IL-5 med pikomolar affinitet som blokkerer dets biologiske funksjon, og dermed reduserer overlevelsen og aktiviteten til eosinofiler.

Farmakodynamiske effekter

Effekt på eosinofile i spytt

Effekten av reslizumab hos pasienter med astma og forhøyede eosinofiltall i spytt (minst 3 %) ble evaluert i en 15-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase 2-studie med reslizumab 3 mg/kg. Eosinofiler i spytt ble målt i en undergruppe med 38 voksne pasienter på slutten av behandlingen. I denne studien ble prosentandelen eosinofiler i spytt redusert med 82 % ved slutten av behandlingen i reslizumab-gruppen fra en gjennomsnittlig baselineverdi på 17,4 % (standardavvik: 15,9 %).

Effekt på eosinofiler i blod

I kliniske studie I og II med reslizumab 3 mg/kg ble det sett en nedgang i eosinofiltall i blodet etter den første dosen, og dette ble opprettholdt gjennom 52 uker med behandling, uten tegn på takyfylakse. I samlede data var gjennomsnittlige eosinofiltall 655 mikrol⁻¹ (n=476) og 654 mikrol⁻¹ (n=477) for behandlingsgruppene med placebo og reslizumab ved baseline og 514 mikrol⁻¹ (n=405) og 61 mikrol⁻¹

(n=407) i uke 52. Eosinofiler begynte å gå tilbake til baseline hos de reslizumabpasientene som fullførte en 90-dagers oppfølgingsvurdering (394 mikrol^{-1} , n=36). Nedgangen i eosinofiler i blodet ble relatert til reslizumabnivåene.

Nedgangen i eosinofiltall i blodet etter reslizumab hos pasienter som var positive for antireslizumab-antistoff, var ikke forskjellig fra pasienter som var negative for antireslizumab-antistoff.

Klinisk effekt og sikkerhet

Oversikt over klinisk effekt

Effekten av reslizumab ved eosinofil astma (eosinofiler i blod $\geq 400 \text{ mikrol}^{-1}$) ble evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (studie I til III) fra 16 til 52 ukers varighet, med 1268 pasienter med moderat til alvorlig astma som var utilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider (ICS) (minst 440 mikrog flutikasonpropionat daglig, eller tilsvarende) i middels til høy dose, med eller uten andre forebyggende legemidler. Tidligere stabil allergenspesifikk immunterapi var tillatt.

Studie I og II var 52-ukers, randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter som hadde minst én astmaforverring som krevde bruk av systemiske kortikosteroider over de siste tolv månedene. Vedlikehold med OCS (tilsvarende opptil 10 mg per dag prednison) var tillatt. Pasientene fikk enten 13 doser med placebo eller reslizumab 3 mg/kg administrert én gang hver fjerde uke.

Studie III var en 16-ukers, randomisert, placebokontrollert studie. Det krevdes ingen tidligere astmaforverring for denne studien. Vedlikehold med OCS var ikke tillatt. Pasientene fikk enten fire doser med placebo eller reslizumab 0,3 mg/kg eller 3 mg/kg administrert én gang hver fjerde uke.

Tabell 3 viser demografien og baselinekarakteristika for studie I, II og III.

Tabell 3: Demografiske og baselinekarakteristika for astmastudier I-III

Demografiske eller baselinekarakteristika	Studie I (n=489)	Studie II (n=464)	Studie III (n=315)
Demografi			
Alder, gjennomsnitt i år	46,65	46,97	43,89
Astmavarighet, gjennomsnitt i år	19,28	18,41	20,35
Lungefunksjonstester			
Pre-bronkodilator FEV ₁ ^a , forventet gjennomsnittlig %	64,31	69,21	70,14
Eosinofiltall			
Gjennomsnittlig eosinofiltall ved baseline, mikrol ⁻¹	660	649	614
Forverringshistorikk			
Gjennomsnittlig antall forverring i foregående år	1,99	1,94	2,03
Andeler pasienter på GINA-trinn 4 og 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pasienter med refraktær astma^d			
%	34	31	NA ^b
^a FEV ₁ = forsert ekspiratorisk volum i løpet av ett sekund ^b NA=ikke tilgjengelig ^c GINA-klassifiseringen er basert på definisjonen til Global Initiative for Asthma (GINA): Pasienter på GINA trinn 4 fikk middels til høye doser med ICS pluss et annet forebyggende legemiddel . Pasienter på GINA trinn 5 fikk dessuten, som tillegg, vedlikeholdsbehandling med OCS. ^d Prosentandelen av pasienter med refraktær astma (basert på definisjonen av refraktær astma fra American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000 workshop) fra studie I og II ble analysert post hoc.			

Studie I og II

Det primære effektmålet for både studie I og II var hyppigheten av astmaforverring for hver pasient i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden. I begge studiene ble forverring definert som en forverring av astma som krevde følgende medisinske intervensjon:

- 1) bruk av systemiske kortikosteroider eller en økning i bruk av ICS behandling i 3 dager eller mer, og/eller
- 2) astmarelaterte akuttbehandlinger som inkluderte minst ett av følgende: et ikke planlagt besøk hos helsepersonell for behandling med nebulisator eller annen akuttbehandling for å forebygge forverring av astmasymptomer, et besøk til legevakten for astmarelatert behandling, eller astmarelatert sykehusinnleggelse.

Total populasjon

I studie I og II hadde pasienter som fikk reslizumab 3 mg/kg, signifikant reduksjon i astmaforverringer (henholdsvis 50 % og 59 %) sammenlignet med placebo (se tabell 4). Den totale reduksjonen var 54 %.

Tabell 4: Hyppighet astmaforverring under den 52 uker lange behandlingsperioden – Studie I og II, integrert data (studie I og II) for den totale populasjonen og undergruppe GINA 4 og 5

	Behandlingsgrupper (n)	Frekvens av astmaforverring ^a	% reduksjon
Data fra 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	
Integrert studie I og II			
Total populasjon	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54 % (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Undergruppe GINA 4 og 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 justert for stratifiseringsfaktorer (bruk av OCS og geografisk region ved baseline).			
^b KI = Konfidensintervall			

I undergruppene med pasienter som krevde OCS-behandlingskurer for kontroll av astmaforverring, ble reslizumab vist å redusere hyppigheten av astmaforverringer med 56 % (p<0,0001) og 60 % (p<0,0001) i henholdsvis studie I og studie II. En reduksjon i astmaforverringer som førte til sykehusinnleggelse eller besøk på legevakten, ble observert med reslizumab 3 mg/kg som ikke var statistisk signifikant (34 % [p=0,2572] og 31 % [p=0,4020] i henholdsvis studie I og studie II).

Andelen av pasienter som ikke opplevde astmaforverring i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden, var høyere i gruppen som fikk reslizumab 3 mg/kg (62 % og 75 %) sammenlignet med placebogruppen (46 % og 55 %) i henholdsvis studie I og II.

Pasienter med alvorlig eosinofil astma

I studie I og II defineres alvorlig eosinofil astma som alle pasienter som faller innunder GINA trinn 4 og 5 (middels til høy dose ICS ≥ 440 mikrogram flutikasonpropionat] pluss et annet forebyggende legemiddel, med eller uten samtidig vedlikeholdsbehandling med OCS) med et eosinofiltall i blodet på ≥ 400 mikrol⁻¹ ved behandlingsstart. En kohort på 763 pasienter i studie I og II oppfylte dette kriteriet. Det primære effektresultatet er presentert i tabell 4. I de integrerte studiene I og II hadde pasienter som fikk reslizumab 3 mg/kg, signifikant reduksjon i astmaforverringer (56 % for undergruppe GINA 4 og 5) sammenlignet med placebo

Effekten av reslizumab 3 mg/kg administrert én gang hver 4. uke på sekundære endepunkter, inkludert FEV₁, Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Asthma Control Questionnaire (ACQ) og Asthma Symptom Utility Index (ASUI), støtter effekten av reslizumab 3 mg/kg ytterligere, sammenlignet med placebo. Forbedringer ble observert så tidlig som 4 uker etter den første dosen med reslizumab (AQLQ ved 16 uker) og opprettholdt gjennom uke 52.

Resultater for FEV₁, ACQ og AQLQ er vist i tabell 5 nedenfor for den totale populasjonen, og undergruppe GINA 4 og 5.

Tabell 5: Behandlingsforskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline for utvalgte sekundære effektvariabler – Integrerte data (studie I og II) for den totale populasjonen og undergruppe GINA 4 og 5

Effekt-variabler ^a	Total populasjon		Undergruppe GINA 4 og 5	
	Over 16 uker	Over 52 uker	Over 16 uker	Over 52 uker
FEV ₁ (ml)				
Gjennomsn. forskj. (95 % KI) ^b (p-verdi)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Gjennomsn. forskj. (95 % KI) (p-verdi)	-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				
Gjennomsn. forskj. (95 % KI) (p-verdi)	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 Verdiene representerer behandlingsforskjellen mellom placebo og reslizumab 3 mg/kg basert på justerte gjennomsnitt over den spesifiserte tidsperioden for hver behandlingsgruppe, unntatt for endringen til uke 16 for AQLQ, som var det første tidspunktet der AQLQ ble vurdert.				
^b KI = Konfidensintervall.				

Pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma

Reslizumab ga signifikante reduksjoner av eksaserbasjoner i forhold til placebo i den refraktære populasjonen (59 %) og ikke-refraktære populasjonen (49 %). Resultatene ble støttet av de sekundære effektendepunktene og var i tråd med den totale populasjonen.

Studie III

Det primære endepunktet var endringen fra baseline over 16 uker i FEV₁. I studie III hadde pasienter som fikk reslizumab 3 mg/kg signifikant større økninger i FEV₁ fra baseline, sammenlignet med placebo (behandlingsforskjell: 160 ml, p=0,0018). Forbedringer ble notert i FEV₁ ved 4 uker etter den første dosen med reslizumab.

Immunogenisitet

I de placebokontrollerte fase 3-studiene med en varighet på 16 til 52 uker ble hyppig transitoriske anti-reslizumab-antistoffer med lav titer registrert hos 53 av 983 astmapasienter (5 %) som fikk reslizumab 3 mg/kg. I en åpen fase 3 forlengelsesstudie ble hyppig transitoriske anti-reslizumab-antistoffer med lav titer registrert hos 49 av 1014 astmapasienter (5 %) som fikk 3 mg/kg reslizumab i opptil 36 måneder. Systemisk eksponering for reslizumab synes å være upåvirket av anti-reslizumab-antistoffer. Antistoffene hadde ingen påvirkning på klinisk farmakodynamikk, effekt eller sikkerhet.

Etnisitet

Analysen av populasjonens farmakokinetikk indikerte at farmakokinetikken til reslizumab ikke er signifikant forskjellig mellom etniske grupper (hvite, sorte og asiater). Det er begrensede sikkerhetsdata for ikke-hvite etniske grupper.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med CINQAERO i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

39 pediatriske astmapasienter fra 12 til 17 år ble randomisert til reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg eller placebo som del av to 52-ukers forverringsstudier (studie I og II) og én 16-ukers lungefunksjonsstudie (studie III). Bare i studie I og II krevdes det at pasientene hadde minst én astmaforverring som krevde bruk av systemisk kortikosteroid i løpet av året før deltakelse i studien. Astmaforverringer ble bare evaluert i forverringsstudiene (studie I og II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] og placebo [n=11]). Det ble ikke observert noen behandlingseffekt på astmaforverring for denne aldersgruppen (astmaforverringsratio [reslizumab/placebo] på 2,09). På grunn av de små utvalgsstørrelsene og forskjeller ved baseline som følge av undergruppeanalyser, kan det ikke trekkes noen konklusjoner vedrørende effekten på astma i den pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimale serumkonsentrasjoner på ca. 80 mikrog/ml observeres vanligvis på slutten av infusjonen. Serumkonsentrasjoner av reslizumab synker generelt fra maksimalt nivå på en tofasert måte. Etter flere doser akkumuleres serumkonsentrasjoner av reslizumab ca. 1,5 til 1,9 ganger. Det ble ikke notert noen åpenbare avvik fra reslizumabs doseproporsjonale farmakokinetikk over doseområdet 0,3 mg/kg til 3,0 mg/kg. Variasjon mellom individer i maksimal og total eksponering er ca. 20-30 %.

Basert på analyse av populasjonens farmakokinetikk synes eksponering for reslizumab å være upåvirket av sirkulerende anti-reslizumab-antistoffer.

Distribusjon

Reslizumab har et distribusjonsvolum på ca. 5 l, noe som antyder minimal distribusjon til ekstravaskulært vev.

Biotransformasjon

Det antas at reslizumab, i likhet med andre monoklonale antistoffer, brytes ned ved enzymatisk proteolyse til små peptider og aminosyrer. Ettersom reslizumab bindes til et løselig mål, forventes det lineær, ikke-målmediert clearance.

Eliminasjon

Reslizumab-clearance er ca. 7 ml/time. Reslizumab har en halveringstid på ca. 24 dager.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikken til reslizumab var tilsvarende hos voksne (18–65 år, n=759) og eldre pasienter (eldre enn 65 år, n=30).

Pediatrisk populasjon

Omfanget for systemisk eksponering hos pasienter fra 12 til under 18 år (n=15) overlappet den for de andre gruppene, selv om medianverdien var noe lavere enn hos voksne pasienter (18–65 år, n=759) og eldre pasienter (over 65 år, n=30).

Kjønn

Farmakokinetikken til reslizumab var ikke signifikant forskjellig mellom kvinner og menn.

Etnisitet

Analysen av populasjonens farmakokinetikk indikerte at farmakokinetikken til reslizumab ikke er signifikant forskjellig mellom etniske grupper (hvite, svarte og asiater).

Nedsatt leverfunksjon

Reslizumab har ikke vært studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det forventes ingen direkte effekt av den hepatiske funksjonen på farmakokinetikken til reslizumab, ettersom antistoffene primært

klareres ved katabolisme. I en analyse av populasjonens farmakokinetikk ble pasientene klassifisert etter leverfunksjonsnivåer ved baseline. De fleste pasientene hadde normale leverfunksjonstester (n=766, ca. 95 %) eller lett økte leverfunksjonstester (enten, i første tilfelle, totalt bilirubin over den øvre normalgrensen [ULN], men mindre enn eller lik 1,5 ganger ULN eller, i andre tilfelle, aspartataminotransferase større enn ULN og totalt bilirubin mindre enn eller lik ULN; n=35, ca. 4 %). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i farmakokinetikken til reslizumab mellom disse gruppene.

Nedsatt nyrefunksjon

Reslizumab er et antistoff med en molekylmasse på 147 kDalton, og det forventes derfor ikke at det utskilles i urin. De fleste pasientene i farmakokinetikkanalysen av populasjonen hadde normal nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR]) høyere enn eller lik 90 ml/min/1,73 m²; n=294, ca. 37 %), lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²; n=446, ca. 56 %), eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n=63, ca. 8 %). Det ble ikke observert noen merkbar forskjell i farmakokinetikken til reslizumab mellom disse nyrefunksjonsgruppene. Reslizumab har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Iseddik
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er demonstrert ved 2 °C – 8 °C og ved 25 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning beskyttet mot lys i opptil 16 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke være lengre enn 16 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml konsentrat i et hetteglass i klart glass type I, lukket med en poly(etylen-ko-tetrafluoretylen)-belagt butylgummipropp dekket med en ring i krympet aluminium og et hvitt vippelukk i plast.

10 ml konsentrat i et hetteglass i klart glass type I, lukket med en poly(etylen-ko-tetrafluoretylen)-belagt butylgummipropp dekket med en ring i krympet aluminium og et blått vippelukk i plast.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass med 2,5 ml

2 hetteglass med 2,5 ml

1 hetteglass med 10 ml

2 hetteglass med 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

CINQAERO leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass til engangsbruk. Infusjonsvæsken er kun ment for intravenøs bruk etter fortynning og skal klargjøres ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

1. Ta ut CINQAERO fra kjøleskapet. Ikke rist hetteglasset.
2. Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Konsentratet er klart til svakt blakket, fargeløst til svakt gult. Det kan hende at det er proteinpartikler i konsentratet, som vises som gjennomskinnelige til hvite, amorfe partikler, og noen av dem kan se fibrøse ut. Dette er ikke uvanlig for proteinholdige oppløsninger. Konsentratet må ikke brukes hvis det er farget (bortsett fra lysegult) eller hvis det finnes fremmedlegemer.
3. En egnet injeksjonssprøyte skal brukes til å trekke ut den nødvendige mengden med konsentrat fra hetteglasset/-glassene (se pkt. 4.2).
4. Dispenser innholdet av sprøyten(e) langsomt inn i en infusjonspose som inneholder 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Snu posen forsiktig for å blande oppløsningen. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, unntatt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
5. Eventuelt ubrukt konsentrat som er igjen i hetteglasset, må kasseres.
6. Det anbefales at infusjonsvæsken administreres umiddelbart etter klargjøring. Oppløsninger med CINQAERO fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning kan oppbevares avkjølt ved 2 °C - 8 °C (eller ikke over 25 °C hvis fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold), beskyttet mot lys, i opptil 16 timer.
7. CINQAERO er kompatibelt med infusjonsposer i polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1125/001 – 1 hetteglass med 10 ml

EU/1/16/1125/002 – 1 hetteglass med 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 – 2 hetteglass med 10 ml

EU/1/16/1125/004 – 2 hetteglass med 2,5 ml

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. august 2016.

Dato for siste fornyelse: 1. juni 2021.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CINQAERO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
reslizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg reslizumab.

Ett hetteglass med 2,5 ml inneholder 25 mg reslizumab.

Ett hetteglass med 10 ml inneholder 100 mg reslizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat, iseddik, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

2 hetteglass

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, kun etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1125/001 1 hetteglass med 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 hetteglass med 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 hetteglass med 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 hetteglass med 2,5 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CINQAERO 10 mg/ml sterilt konsentrat
reslizumab

Intravenøs bruk, kun etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CINQAERO 10 mg/mL konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning reslizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CINQAERO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CINQAERO
3. Hvordan CINQAERO gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CINQAERO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CINQAERO er og hva det brukes mot

Hva CINQAERO er

CINQAERO inneholder virkestoffet reslizumab, et monoklonalt antistoff, en type protein som gjenkjenner og binder seg til et spesielt målstoff i kroppen.

Hva CINQAERO brukes mot

CINQAERO brukes til å behandle alvorlig eosinofil astma hos voksne pasienter (18 år og eldre) når tilstanden ikke er godt kontrollert til tross for at de får behandling med høye doser med inhalerte kortikosteroider sammen med en annen astmamedisin. Eosinofil astma er en type astma der pasientene har for mange eosinofiler i blodet eller i lungene. CINQAERO brukes sammen med andre legemidler til å behandle astma (inhalerte kortikosteroider pluss andre astmamedisiner).

Hvordan CINQAERO virker

CINQAERO blokkerer interleukin-5-aktivitet og reduserer antallet eosinofiler i blodet og lungene. Eosinofiler er hvite blodceller som er involvert i astmabetennelse. Interleukin-5 er et protein som kroppen lager, og som spiller en viktig rolle ved astmabetennelse ved å aktivere eosinofiler.

Hva er fordelene ved å bruke CINQAERO

CINQAERO reduserer hvor ofte du kan oppleve oppblussing av astmaen din, den hjelper deg med å puste bedre og reduserer astmasymptomene dine.

2. Hva du må vite før du bruker CINQAERO

Bruk ikke CINQAERO:

- dersom du er allergisk overfor reslizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får CINQAERO:

- dersom du har en parasittinfeksjon eller du bor i et område der parasittinfeksjoner er vanlig eller hvis du reiser til en slik region, da dette legemidlet kan svekke kroppens evne til å bekjempe visse typer parasittinfeksjoner.

Snakk også med lege eller sykepleier når du får CINQAERO:

- dersom astmaen din forblir ukontrollert eller blir verre under behandling med dette legemidlet,
- dersom du har noen av symptomene på en allergisk reaksjon (f.eks. kløe, pustevansker, hvesing, feber, skjelving, svimmelhet, hodepine, kvalme, oppkast, mageubehag, hudutslett, rødhet eller hevelse). Alvorlige allergiske reaksjoner har oppstått hos pasienter som får dette legemidlet (se avsnitt 4. «Mulige bivirkninger»).

Barn og ungdom

Dette legemidlet er IKKE ment for barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og CINQAERO

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette er spesielt viktig:

- hvis du får andre legemidler som påvirker immunsystemet ditt
- hvis du nylig har fått en vaksine eller tror du kan komme til å trenge en vaksine

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Virkestoffet i dette legemidlet går over i morsmelken i løpet av de første dagene etter fødselen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at CINQAERO påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

CINQAERO inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass på 10 ml og 1,15 mg natrium i hvert hetteglass på 2,5 ml. Dette tilsvarer henholdsvis 0,23 % og 0,06 % av den anbefalte daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan CINQAERO gis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosen avhenger av kroppsvekten din. Legen din vil finne ut hvilken dose som er riktig for deg. Maksimaldosen er 3 mg per kg kroppsvekt. CINQAERO vil gis hver 4. uke. CINQAERO vil bli gitt deg av lege eller sykepleier, ved infusjon (drypp) inn i en vene. Infusjonen vil ta omtrent 20 til 50 minutter.

Legen eller sykepleieren vil overvåke deg tett under og etter infusjonen, for å se etter tegn på en allergisk reaksjon.

Dersom du har glemt den planlagte dosen med CINQAERO

Hvis du glemmer en planlagt dose med CINQAERO, skal du spørre legen om når den neste behandlingen skal planlegges.

Dersom du avbryter behandling med CINQAERO

Du skal IKKE avbryte behandlingen med CINQAERO med mindre legen ber deg om det, selv om du føler deg bedre. Hvis du avbryter eller stopper behandlingen med dette legemidlet, kan astmasymptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

- Alvorlige allergiske reaksjoner
Alvorlige allergiske reaksjoner er mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) når man får CINQAERO eller etterpå. Legen eller sykepleieren vil følge nøye med på deg for å se etter tegn på en reaksjon. Fortell det til lege eller sykepleier **med én gang** hvis du får noen av symptomene på en allergisk reaksjon (f.eks. kløe, pustevansker, hvesing, feber, skjelving, svimmelhet, hodepine, kvalme, oppkast, mageubehag, hudutslett, rødhet eller hevelse).

Andre bivirkninger

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Økning av et enzym i blodet (kreatininfosfokinase i blod)

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Muskelsmerter (myalgi).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CINQAERO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre esken og hetteglassets etikett etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CINQAERO

- Virkestoffet er reslizumab.
Hver ml konsentrat inneholder 10 mg reslizumab (10 mg/ml). Hvert hetteglass med 2,5 ml inneholder 25 mg med reslizumab, og hvert hetteglass med 10 ml inneholder 100 mg reslizumab.
- Andre hjelpestoffer er natriumacetat, trihydrat, iseddik, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan CINQAERO ser ut og innholdet i pakningen

CINQAERO er en klar til svakt blakket, fargeløst til svakt gult konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Partikler kan være til stede. CINQAERO leveres i hetteglass av glass som inneholder 2,5 ml eller 10 ml.

CINQAERO er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 2 hetteglass med 2,5 ml og i pakninger som inneholder 1 eller 2 hetteglass med 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

CINQAERO leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass til engangsbruk. Infusjonsvæsken er kun ment for intravenøs bruk etter fortynning og skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

1. Ta ut CINQAERO fra kjøleskapet. Ikke rist hetteglasset.
2. Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Konsentratet er klart til svakt blakket, fargeløst til svakt gult. Det kan hende at det er proteinpartikler i konsentratet, som vises som

- gjennomskinnelige til hvite, amorfe partikler, og noen av dem kan se fibrøse ut. Dette er ikke uvanlig for proteinholdige oppløsninger. Konsentratet må ikke brukes hvis det er farget (bortsett fra lysegult) eller hvis det finnes fremmedlegemer.
3. En egnet injeksjonssprøyte skal brukes til å trekke ut den nødvendige mengden med konsentrat fra hetteglasset/-glassene (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).
 4. Overfør innholdet i sprøyten(e) langsomt til en infusjonspose som inneholder 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Snu posen forsiktig for å blande oppløsningen. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, unntatt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
 5. Eventuelt ubrukt konsentrat som er igjen i hetteglasset, må kasseres.
 6. Det anbefales at infusjonsvæsken administreres umiddelbart etter klargjøring. Oppløsninger med CINQAERO fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning kan oppbevares avkjølt ved 2 °C - 8 °C (eller ikke over 25 °C hvis fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold), beskyttet mot lys, i opptil 16 timer.
 7. CINQAERO er kompatibelt med infusjonsposer i polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Instruksjoner for administrering

1. CINQAERO skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4 i preparatomtalen). Pasienten må overvåkes under hele infusjonen og i en passende periode etterpå. Pasienter skal instrueres i hvordan de kan gjenkjenne symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner.
2. Hvis infusjonsvæsken har vært lagret i kjøleskap, skal den nå romtemperatur (15 °C - 25 °C).
3. Infusjonsvæsken skal infuseres intravenøst over 20–50 minutter. Infusjonstiden kan variere, avhengig av det totale volumet som skal infuseres.
4. Infusjonsvæsken skal ikke infuseres samtidig i den samme i.v.-slangen som andre legemidler. Det er ikke utført noen fysiske eller biokjemiske kompatibilitetsstudier for å evaluere samtidig administrasjon av reslizumab med andre legemidler.
5. Et infusjonssett med et in-line, sterilt, ikke-pyrogent engangsfilter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom) skal brukes til infusjon. CINQAERO er kompatibelt med in-line infusjonsfiltre med lav proteinbinding i polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon, celluloseacetat (CA).
6. Når infusjonen er avsluttet, skal infusjonssettet skylles med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning for å sikre at all CINQAERO infusjonsvæske, oppløsning er administrert.

For instruksjoner om dosering, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.