

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat indeholder 10 mg reslizumab (10 mg/ml).

Hvert 2,5 ml hætteglas indeholder 25 mg reslizumab.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg reslizumab.

Reslizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, som fremstilles i myelomceller (NS0) fra musved rekombinant dna-teknologi.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 2,5 ml hætteglas indeholder 0,05 mmol (1,15 mg) natrium.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 0,20 mmol (4,6 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

Klar til let uigennemsigtig, farveløs til let gullig opløsning med pH 5,5. Kan indeholde proteinholdige partikler.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CINQAERO er indiceret som tillægsbehandling til voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær eosinofil astma på trods af højdosis inhalerede kortikosteroider plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

CINQAERO skal ordineres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af ovenstående indikation (se pkt. 4.1).

#### Dosering

CINQAERO gives som en intravenøs infusion én gang hver 4. uge.

*Patienter under 35 kg eller over 199 kg*

Den anbefalede dosis er 3 mg/kg legemsvægt. Det nødvendige volumen (i ml) fra hætteglasset/hætteglassene skal beregnes på følgende måde:  $0,3 \times$  patientens legemsvægt (i kg).

*Patienter fra 35 kg til 199 kg*

Den anbefalede dosis opnås med det hætteglas-baserede doseringsskema, der er vist i tabel 1 nedenfor. Den anbefalede dosis er baseret på patientens legemsvægt, og må kun justeres for signifikante ændringer i legemsvægten.

**Tabel 1: Hætteglas-baseret doseringsskema\* for patienter med en legemsvægt fra 35 kg til 199 kg**

Legemsvægt (kg)	Reslizumab total dosis (mg)	Antal af hvert hætteglas**	
		Hætteglas med 10 ml koncentrat (100 mg reslizumab)	Hætteglas med 2,5 ml koncentrat (25 mg reslizumab)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

\* Dette doseringsskema er baseret på en maksimal dosis på 3 mg/kg.  
 \*\* Det nominelle volumen af hætteglassene (10 ml eller 2,5 ml for hvert hætteglas) skal anvendes.  
 \*\*\* Patienter, der vejer over 188 kg, blev ikke undersøgt.

#### *Behandlingsvarighed*

CINQAERO er beregnet til langtidsbehandling.

Mindst én gang årligt skal det på baggrund af sygdommens sværhedsgrad og af, i hvor høj grad patientens eksacerbationer er under kontrol, besluttes, om behandlingen skal fortsætte.

#### *Glemte dosis*

Hvis en infusion med reslizumab glemmes på den planlagte dato, skal doseringen genoptages snarest muligt med den angivne dosis og behandlingsprogram. Der må ikke administreres en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### *Særlige populationer*

##### Ældre

Der er begrænsede data for anvendelse af reslizumab hos patienter over 75 år. Da der er observeret sammenlignelige eksponeringer for reslizumab hos patienter over 65 år og patienter mellem 18 og <65 år, anbefales dosisjustering ikke (se pkt. 5.2).

##### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

##### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatrisk population

CINQAEROs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for børn i alderen op til 11 år. De foreliggende data hos unge i alderen 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Intravenøs anvendelse.

Dette lægemiddel er kun til intravenøs infusion. Det må ikke administreres subkutant, oralt eller intramuskulært.

Det passende volumen koncentrat skal overføres til en infusionspose med 50 ml natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

Dette lægemiddel må ikke administreres som bolusinjektion eller som ufortyndet koncentrat.

Infusionen skal afbrydes straks, hvis patienten oplever en overfølsomhedsreaktion over for reslizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4).

### *Anvisninger for administration*

1. CINQAERO skal administreres af sundhedspersoner, som er uddannet til at behandle overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.4). Patienten skal observeres under hele infusionen og i en passende periode derefter. Patienterne skal instrueres i at genkende symptomer på alvorlige allergiske reaktioner.
2. Hvis infusionsvæsken er blevet opbevaret i køleskab, skal den have tid til at opnå stuetemperatur (15 °C-25 °C).
3. Infusionsvæsken skal gives som intravenøs infusion i løbet af 20-50 minutter. Infusionstiden kan variere, afhængigt af det totale volumen, der skal gives.
4. Infusionsvæsken må ikke gives samtidigt med andre lægemidler i den samme intravenøse slange. Der er ikke udført fysiske eller biokemiske kompatibilitetsstudier for at evaluere administration af reslizumab sammen med andre lægemidler.
5. Der skal anvendes et infusionsæt med et in-line sterilt, ikke-pyrogent engangsfilter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 µm) til infusionen. CINQAERO er kompatibelt med in-line infusionsfiltre af polyethersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon, celluloseacetat (CA) med lav proteinbinding.
6. Når infusionen er gennemført, skal infusionssettet skylles med steril natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) for at sikre, at al CINQAERO-infusionsvæske er blevet administreret.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Reslizumab bør ikke anvendes til behandling af akutte eksacerbationer af astma.

Astmarelaterede symptomer eller eksacerbationer kan forekomme under behandlingen. Patienterne skal informeres om at kontakte lægen, hvis deres astma stadig er ukontrolleret eller bliver værre, efter behandlingen er påbegyndt.

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Overfølsomhed og reaktioner i forbindelse med administration

Der er blevet rapporteret akutte systemiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, i forbindelse med reslizumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger blev observeret under infusionen eller inden for 20 minutter efter afsluttet infusion. Patienterne bør monitoreres under administration af reslizumab og i et passende tidsrum derefter. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion, skal infusionen stoppes straks og passende behandling gives, og reslizumab skal seponeres permanent (se pkt. 4.3).

#### Parasitinfektioner (indvoldsorm)

Eosinofile celler kan være involveret i det immunologiske respons på nogle infektioner med indvoldsorme. Patienter med ormeinfektioner skal behandles, før de påbegynder behandlingen med reslizumab. Hvis patienten bliver inficeret under behandling med reslizumab og ikke responderer på behandlingen mod ormeinfektionen, bør det overvejes at afbryde behandlingen midlertidigt.

#### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 4,6 mg natrium pr. hætteglas med 10 ml (1,15 mg natrium pr. hætteglas med 2,5 ml), svarende til 0,23 % (0,06 %) af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med reslizumab. *In vitro*-data indikerer, at det ikke er sandsynligt, at IL-5 og reslizumab påvirker aktiviteten af CYP1A2, 3A4 og 2B6. Baseret på reslizumabs karakteristika forventes der ikke interaktioner. Resultater fra farmakokinetiske populationsanalyser bekræfter, at samtidig anvendelse af enten leukotrien-antagonister eller systemiske kortikosteroider ikke påvirker farmakokinetikken af reslizumab (se pkt. 5.2).

Reslizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der samtidigt tager andre immunsuppressive lægemidler end orale kortikosteroider (OCS). Derfor er sikkerheds- og virkningsprofilen for reslizumab ukendt hos disse patienter.

Reslizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der fik levende vacciner. Der foreligger ingen data for sekundær transmission af infektion fra personer, der får levende vacciner, til patienter, der får reslizumab, eller for responset på nye immuniseringer hos patienter, der får reslizumab.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (færre end 300 graviditetsudfald) fra anvendelse af reslizumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet.

Som en sikkerhedsforanstaltning foretrækkes det, at CINQAERO undgås under graviditet. Reslizumab har en lang halveringstid (se pkt. 5.2), hvilket der skal tages hensyn til.

#### Amning

Det er ukendt, om reslizumab udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at reslizumab udskilles i mælk. Hos mennesker kan der overføres antistoffer til det nyfødte barn via mælken i de første par dage efter

fødslen. I denne korte periode kan en risiko for det ammede barn ikke udelukkes. Derefter kan CINQAERO anvendes under amning, hvis det er relevant.

### Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker. De tilgængelige non-kliniske data tyder ikke på påvirkning af fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CINQAERO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning er forhøjet kreatinkinase i blodet (ca. 2 % af patienterne) og anafylaktisk reaktion (se pkt. 4.4) (under 1 % af patienterne).

I de kontrollerede kliniske studier var andelen af patienter, der seponerede behandlingen på grund af en bivirkning, 1 %, både i gruppen med 3 mg/kg reslizumab og placebogruppen.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er blevet rapporteret med reslizumab i placebokontrollerede astmastudier med op til 52 ugers behandling med en dosis på 3 mg/kg givet intravenøst. Bivirkningerne er opstillet nedenfor i tabel 2 efter systemorganklasse og hyppighed (hyppighederne er defineret som: meget almindelig (> 1/10), almindelig ( $\geq 1/100$  til < 1/10), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til < 1/100), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Bivirkninger**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
<i>Immunsystemet</i>	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Ikke almindelig	Myalgi*
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Forhøjet kreatinkinase i blodet*

\*Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenunder

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Anafylaktisk reaktion*

Den alvorlige bivirkning anafylaktisk reaktion, blev rapporteret og anset for at være relateret til reslizumab hos 3 patienter (0,19 %) i placebokontrollerede og open-label astmastudier. Disse reaktioner blev observeret under eller inden for 20 minutter efter infusion af reslizumab og blev rapporteret så tidligt som under den anden dosis af reslizumab. Reaktionerne forsvandt helt med standardbehandling uden residuale effekter. Manifestationerne omfattede involvering af hud og mukosa, dyspnø, hvæsende vejrtrækning, gastrointestinale symptomer samt kulderystelser. Disse tilfælde medførte seponering af behandlingen. Da symptomerne overlapper, var det ikke muligt at skelne mellem en anafylaktisk reaktion, en anden overfølsomhedsreaktion og en infusionsrelateret reaktion i alle tilfælde (se pkt. 4.4).

##### *Myalgi*

I de placebokontrollerede astmastudier blev myalgi rapporteret hos 0,97 % af patienterne (10 ud af 1.028) i gruppen med 3 mg/kg reslizumab, sammenlignet med 0,55 % af patienterne (4 ud af 730) i placebogruppen.

#### *Forhøjet kreatinkinase i blodet*

Forhøjelser af kreatinkinase i blodet var forbigående og asymptomatiske og medførte ikke seponering.

#### Maligniteter

I placebokontrollerede kliniske studier rapporterede 6 ud af 1.028 patienter (0,6 %), der fik 3 mg/kg reslizumab, mindst en malign neoplasme, sammenlignet med 2 ud af 730 patienter (0,3 %) i placebogruppen. De observerede maligniteter hos patienter behandlet med reslizumab var forskelligartede og kan ikke henføres til særlige væv.

#### Pædiatrisk population

Erfaringen hos pædiatriske patienter er begrænset (se pkt. 5.1). Data indikerede ikke forskel i reslizumabs sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter sammenlignet med profilen hos voksne patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Den højeste rapporterede intravenøse enkeltdosis er 12,1 mg/kg, som ikke havde kliniske følger for patienten. I tilfælde af en overdosis anbefales det at overvåge patienten for symptomer på bivirkninger og give relevant symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, andre systemiske midler mod obstruktiv lungesygdom, ATC-kode: R03DX08

#### Virkningsmekanisme

Reslizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG4,  $\kappa$ ) mod humant interleukin-5 (IL-5). Reslizumab binder specifikt til IL-5 og interfererer med IL-5-bindingen til dennes receptor på celleoverfladen. IL-5 er et vigtigt cytokin, der er ansvarligt for differentiering, modning, rekruttering og aktivering af humane eosinofile celler. Reslizumab binder til humant IL-5 med pikomolær affinitet og blokerer dennes biologiske funktion, hvorfor overlevelsen og aktiviteten af eosinofile celler reduceres.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Virkning på eosinofile celler i sputum*

Reslizumabs virkning hos patienter med astma og forhøjet eosinofiltal i sputum (mindst 3 %) blev evalueret i et 15 ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk fase II-studie med reslizumab 3 mg/kg. Eosinofile celler i sputum blev målt i en subgruppe med 38 voksne patienter ved behandlingens afslutning. I dette studie var procentdelen af eosinofile celler i sputum i reslizumab-

gruppen reduceret med 82 % ved behandlingens afslutning fra en gennemsnitsværdi ved *baseline* på 17,4 % (standardafvigelse 15,9 %).

#### *Virkning på eosinofile celler i blodet*

I det kliniske studie I- og II med reslizumab 3 mg/kg blev der observeret en reduktion af eosinofiler i blodet efter den første dosis, hvilket blev opretholdt til og med behandlingsuge 52 uden nogen tegn på takyfylaksi. I de samlede data var de gennemsnitlige eosinofiltal  $0,655 \times 10^9/l$  ( $n = 476$ ) og  $0,654 \times 10^9/l$  ( $n = 477$ ) for henholdsvis placebogruppen og reslizumabgruppen ved *baseline* og  $0,514 \times 10^9/l$  ( $n = 405$ ) og  $0,061 \times 10^9/l$  ( $n = 407$ ) ved uge 52. Eosinofile celler begyndte at vende tilbage til *baseline*-niveau hos de reslizumabpatienter, der gennemførte en 90-dages opfølgende vurdering ( $0,394 \times 10^9/l$ ,  $n = 36$ ). Reduktionen af eosinofile celler i blodet var relateret til reslizumabniveauet.

Reslizumabs reduktion af eosinofiltallet i blodet hos anti-reslizumab-antistof-positive patienter var ikke forskelligt fra patienter, der var anti-reslizumab-antistof-negative.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Oversigt over klinisk virkning*

Reslizumabs virkning på eosinofil astma (eosinofile celler i blodet  $\geq 0,400 \times 10^9/l$ ) blev evalueret i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (studie I til III) af en varighed fra 16 til 52 uger med 1.268 patienter med moderat til svær astma, der var utilstrækkeligt kontrolleret på medium- til højdosis inhalerede kortikosteroider (ICS) (mindst 440  $\mu\text{g}$  fluticasonpropionat dagligt eller ækvivalent hermed) med eller uden andre forebyggende midler. Tidligere stabil allergenspecifik immunbehandling var tilladt.

Studie I og II var 52-ugers randomiserede, placebokontrollerede studier hos patienter, som havde haft mindst en astmaeksacerbation, der krævede systemisk kortikosteroid, inden for de seneste 12 måneder. Vedligeholdelsesbehandling med OCS (ækvivalent med op til 10 mg prednison dagligt) var tilladt. Patienterne fik enten placebo eller reslizumab 3 mg/kg én gang hver 4. uge, administreret 13 gange.

Studie III var et 16-ugers randomiseret, placebokontrolleret studie. Der var ikke et krav til tidligere astmaeksacerbationer i dette studie. Vedligeholdelsesbehandling med OCS var ikke tilladt. Patienterne fik enten placebo eller reslizumab 0,3 mg/kg eller 3 mg/kg én gang hver 4. uge, administreret 4 gange.

Tabel 3 viser demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika for studie I, II og III.



**Tabel 3: Demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika for astmastudie I-III**

Demografiske eller <i>baseline</i> -karakteristika	Studie I (n = 489)	Studie II (n = 464)	Studie III (n = 315)
<b>Demografi</b>			
Alder, gennemsnit i år	46,65	46,97	43,89
Astmavarighed, gennemsnit i år	19,28	18,41	20,35
<b>Lungefunktionsprøver</b>			
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> før bronkodilatator, gennemsnit % af forventet	64,31	69,21	70,14
<b>Eosinofiltal</b>			
Gennemsnitligt blod-eosinofiltal ved <i>baseline</i> , x 10 <sup>9</sup> /l	0,660	0,649	0,614
<b>Tidligere eksacerbationer</b>			
Gennemsnitligt antal eksacerbationer det seneste år	1,99	1,94	2,03
<b>Andel af patienter i GINA trin 4 og 5<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
<b>Patienter med refraktær astma<sup>d</sup></b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>
<sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> = forceret eksspiratorisk volumen i det første sekund <sup>b</sup> NA = ikke tilgængeligt <sup>c</sup> GINA-klassifikationen er baseret på <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA)-definitionen: GINA trin 4-patienter fik medium- til højdosis-ICS plus et andet forebyggende middel. GINA trin 5-patienter fik derudover i tillæg vedligeholdelsesbehandling med OCS. <sup>d</sup> Procentdelen af patienter med refraktær astma (baseret på definitionen fra <i>American Thoracic Society</i> [ATS] / <i>European Respiratory Society</i> [ERS] 2000 workshop om refraktær astma) fra studie I og II blev analyseret <i>post hoc</i> .			

### *Studie I og II*

Det primære virkningsmål for både studie I og II var hyppigheden af astmaeksacerbationer for hver patient i løbet af behandlingsperioden på 52 uger. I begge studier blev en astmaeksacerbation defineret som en forværring af astma, der krævede følgende medicinsk intervention:

- 1) anvendelse af systemisk kortikosteroid eller en øget anvendelse af ICS i 3 eller flere dage, og/eller
- 2) astmarelateret akutbehandling, herunder mindst ét af følgende: et ikke planlagt besøg hos læge eller sundhedsperson for behandling med nebulisator eller anden akutbehandling for at hindre forværring af astmasymptomer; besøg på skadestue for astmarelateret behandling eller astmarelateret indlæggelse.

### Samlet population

I studie I og II havde patienter, der fik reslizumab 3 mg/kg, signifikante reduktioner i astmaeksacerbationer (hhv. 50 % og 59 %) sammenlignet med placebogruppen (se tabel 4). Den samlede reduktion var 54 %.

**Tabel 4: Hyppigheden af astmaeksacerbationer i løbet af behandlingsperioden på 52 uger – studie I og II, integrerede data (studie I og II) for den samlede population og for undergruppe med GINA 4 og 5**

	Behandlingsarme (n)	Astmaeksacerbationsrate <sup>a</sup>	% reduktion
<b>Data pr. studie</b>			
<b>Studie I</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
<b>Studie II</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
<b>Integrerede studier I og II</b>			
<b>Samlet population</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
<b>Undergruppe GINA 4 og 5</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383) 95 % CI <sup>b</sup>	0,85 (0,64; 1,12)	56 %
	Placebo (n = 380) 95 % CI	1,95 (1,50; 2,53)	
<sup>a</sup> Raten er justeret for stratifikationsfaktorer (anvendelse af OCS ved <i>baseline</i> og geografisk region).			
<sup>b</sup> CI = Konfidensinterval			

I undergruppen med patienter, der havde behov for behandling med OCS for astmaeksacerbationer, blev det vist, at reslizumab nedsatte hyppigheden af astmaeksacerbationer med hhv. 56 % (p < 0,0001) og 60 % (p < 0,0001) i studie I og studie II. Der blev observeret en reduktion i astmaeksacerbationer, som medførte indlæggelse eller besøg på skadestue, med reslizumab 3 mg/kg; reduktionen var ikke statistisk signifikant (34 % [p = 0,2572] og 31 % [p = 0,4020] i studie I og studie II).

Andelen af patienter, der ikke oplevede en astmaeksacerbation i løbet af behandlingsperioden på 52 uger, var højere i gruppen med reslizumab 3 mg/kg (62 % og 75 %) sammenlignet med placebogruppen (46 % og 55 %) i hhv. studie I og II.

#### Patienter med svær eosinofil astma

I studie I og II er svær eosinofil astma defineret som astma hos patienter, der kan allokeres til GINA trin 4 og 5 (medium- til højdosis-ICS [ $\geq 440 \mu\text{g}$  fluticasonpropionat] og et andet forebyggende middel, med eller uden vedligeholdelsesbehandling med OCS) med blod-eosinofiltal  $\geq 0,400 \times 10^9/l$  ved behandlingsstart. En kohorte på 763 patienter i studie I og II opfyldte dette kriterium. Det primære virkningsresultat er angivet i tabel 4. I de integrerede studier I og II havde patienterne, der fik reslizumab 3 mg/kg, signifikante reduktioner i antal astmaeksacerbationer (56 % for undergruppe GINA 4 og 5), sammenlignet med placebo.

Virkingen af reslizumab 3 mg/kg administreret én gang hver 4. uge på de sekundære endepunkter, herunder FEV<sub>1</sub>, score i spørgeskema vedrørende livskvalitet ved astma (*Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)) og astmakontrol (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ)) samt astmasymptomer (*Asthma Symptom Utility Index* (ASUI)) støtter yderligere virkingen af reslizumab 3 mg/kg sammenlignet med placebo. Forbedringer blev observeret så tidligt som 4 uger efter den første dosis reslizumab (AQLQ ved uge 16) og blev opretholdt til og med uge 52.

Resultater for FEV<sub>1</sub>, ACQ og AQLQ er vist i tabel 5 nedenfor for den samlede population og for undergruppe GINA 4 og 5.

**Tabel 5: Behandlingsforskel i gennemsnitlig ændring fra *baseline* for udvalgte sekundære virkningsmål – integrerede data (studie I og II) for den samlede population og for undergruppe GINA 4 og 5**

Virkningsmål <sup>a</sup>	Samlet population		Undergruppe GINA 4 og 5	
	Over 16 uger	Over 52 uger	Over 16 uger	Over 52 uger
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Gennemsnitlig forskel (95 % CI) <sup>b</sup> (p-værdi)	117 (73; 160) (p < 0,0001)	110 (66; 154) (p < 0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Gennemsnitlig forskel (95 % CI) (p-værdi)	-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				
Gennemsnitlig forskel (95 % CI) (p-værdi)	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)
<sup>a</sup> Værdierne repræsenterer behandlingsforskellen mellem placebo og reslizumab 3 mg/kg baseret på justerede gennemsnit over den specificerede tidsperiode for hver behandlingsgruppe undtagen for ændringen til uge 16 for AQLQ, som var det første tidspunkt, hvor AQLQ blev vurderet.				
<sup>b</sup> CI = Konfidensinterval.				

#### *Patienter med svær refraktær eosinofil astma*

Reslizumab fremviste signifikant reduktion i antal astmaeksacerbationer i forhold til placebo hos den refraktære population (59 %) og hos den ikke-refraktære population (49 %). Resultaterne blev støttet af de sekundære virkningsendepunkter og stemte overens med resultaterne for den samlede population.

#### *Studie III*

Det primære endepunkt var ændringen i FEV<sub>1</sub> over 16 uger i forhold til *baseline*. I studie III havde patienterne, der fik reslizumab 3 mg/kg, signifikant større stigninger i FEV<sub>1</sub> fra *baseline* sammenlignet med placebogruppen (behandlingsforskel 160 ml, p = 0,0018). Der blev bemærket forbedringer i FEV<sub>1</sub> 4 uger efter den første dosis reslizumab.

#### *Immunogenicitet*

I placebokontrollerede fase III-studier med en varighed på 16 til 52 uger blev der detekteret ofte-forbigående anti-reslizumab-antistoffer med lav titer hos 53 ud af 983 astmapatienter (5 %), som fik reslizumab 3 mg/kg. I et open-label fase III-forlængelsesstudie blev der detekteret ofte-forbigående anti-reslizumab-antistoffer med lav titer hos 49 ud af 1.014 astmapatienter (5 %), som fik 3 mg/kg reslizumab i op til 36 måneder. Den systemiske eksponering for reslizumab forekommer at være upåvirket af anti-reslizumab-antistoffer. Antistofferne påvirkede ikke den kliniske farmakodynamik, virkningen eller sikkerheden.

#### *Etnicitet*

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at reslizumabs farmakokinetik ikke er signifikant forskellig mellem etniske grupper (hvide, sorte og asiater). Der er begrænsede sikkerhedsdata hos ikke-kaukasiske etniske populationer.

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med CINQAERO i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med astma (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

39 pædiatriske astmapatienter i alderen 12 til 17 år blev randomiseret til reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg eller placebo som del af to eksacerbationsstudier på 52 uger (studie I og II) og et lungefunktionsstudie på 16 uger (studie III). Kun i studie I og II var det et krav, at patienterne havde haft mindst en astmaeksacerbation, hvor systemisk kortikosteroid var nødvendig i året før studieinklusion. Astmaeksacerbationer blev kun evalueret i eksacerbationsstudierne (studie I og II: reslizumab 3 mg/kg [n = 14] og placebo [n = 11]). Der blev ikke observeret nogen virkning af behandlingen for denne aldersgruppe (forhold mellem antal astmaeksacerbationer [reslizumab/placebo] på 2,09). Grundet det lille antal patienter og ubalancer ved *baseline*, der stammer fra undergruppeanalysen, kan der ikke drages nogen konklusioner om virkningen på astma hos den pædiatriske population.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Maksimal serumkoncentrationer på ca. 80 µg/ml bliver typisk observeret ved infusionens afslutning. Reslizumabkoncentrationen i serum falder generelt fra den maksimale koncentration på en bifasisk måde. Efter flere doser akkumuleres reslizumab til serumkoncentrationer, der er ca. 1,5 til 1,9 gange højere. Der blev ikke bemærket nogen tydelig afvigelse fra dosisproportional reslizumab-farmakokinetik over dosisintervallet fra 0,3 mg/kg til 3,0 mg/kg. Inter-individuel variabilitet i maksimal og samlet eksponering er ca. 20-30 %.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse synes den systemiske eksponering for reslizumab at være upåvirket af cirkulerende anti-reslizumab-antistoffer.

### Fordeling

Reslizumab har et fordelingsvolumen på ca. 5 l, hvilket tyder på minimal fordeling til de ekstravaskulære væv.

### Biotransformation

Som for andre monoklonale antistoffer antages det, at reslizumab nedbrydes til små peptider og aminosyrer ved enzymatisk proteolyse. Da reslizumab binder til et target i opløsning, forventes en lineær ikke-target-medieret clearance.

### Elimination

Reslizumabs clearance er ca. 7 ml/time. Reslizumab har en halveringstid på ca. 24 dage.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Farmakokinetikken for reslizumab var sammenlignelig hos voksne (18-65 år, n = 759) og ældre patienter (over 65 år, n = 30).

#### *Pædiatrisk population*

Intervallerne for den systemiske eksponering hos patienter fra 12 til under 18 år (n = 15) overlappede eksponeringen hos de andre grupper, selvom medianværdien var lidt lavere end hos voksne (18-65 år, n = 759) og ældre patienter (over 65 år, n = 30).

#### *Køn*

Reslizumabs farmakokinetik var ikke signifikant forskellig mellem mænd og kvinder.

### *Etnicitet*

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at reslizumabs farmakokinetik ikke er signifikant forskellig mellem etniske grupper (hvide, sorte og asiater).

### *Nedsat leverfunktion*

Reslizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Det forventes ikke, at leverfunktionen har nogen direkte indvirkning på reslizumabs farmakokinetik, da antistoffer primært udskilles via katabolisme. I en populationsfarmakokinetisk analyse blev patienterne klassificeret efter leverfunktionsniveau ved *baseline*. De fleste patienter havde normale leverfunktionsprøver (n = 766, ca. 95 %) eller let forhøjede leverfunktionsprøver (enten, i det første tilfælde, total-bilirubin > øvre normalgrænse [ULN], men ≤ 1,5 gange ULN, eller i det andet tilfælde, aspartat-aminotransferase > ULN, og total-bilirubin ≤ ULN; n = 35, ca. 4 %). Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i reslizumabs farmakokinetik på tværs af disse grupper.

### *Nedsat nyrefunktion*

Reslizumab er et antistof med en molekylmasse på 147 kDaltons, og det forventes derfor ikke, at det udskilles i urinen. De fleste patienter i den populationsfarmakokinetiske analyse havde normal nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR]) ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 294, ca. 37 %), let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 446, ca. 56 %) eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 63, ca. 8 %). Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige forskelle i reslizumabs farmakokinetik mellem disse grupper. Reslizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær nyresygdom eller nyresygdom i slutstadiet.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumacetattrihydrat  
Koncentreret eddikesyre  
Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

### Fortyndet lægemiddel

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist ved 2 °C-8 °C og ved 25 °C i natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) og beskyttet mod lys, i op til 16 timer.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar, og det vil normalt ikke være over 16 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,5 ml koncentrat i et gennemsigtigt type I-hætteglas lukket med en poly(ethylen-co-tetrafluorethylen)-belagt prop af butylgummi med en aluminiumforsegling samt en hvid *flip-off*-plastikhætte.

10 ml koncentrat i et gennemsigtigt type I-hætteglas lukket med en poly(ethylen-co-tetrafluorethylen)-belagt prop af butylgummi med en aluminiumforsegling samt en blå *flip-off*-plastikhætte.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas på 2,5 ml

2 hætteglas på 2,5 ml

1 hætteglas på 10 ml

2 hætteglas på 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

CINQAERO leveres som koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et engangshætteglas.

Infusionsvæsken er kun beregnet til intravenøs anvendelse efter fortynding og skal fremstilles med aseptisk teknik på følgende måde:

### Fremstilling af infusionsvæske

1. CINQAERO fjernes fra køleskabet. Hætteglasset må ikke omrystes.
2. Lægemidlet skal inspiceres visuelt inden brug. Koncentratet er klart til let uigennemsigtigt og farveløst til svagt gult. Koncentratet kan indeholde proteinholdige partikler, der fremstår som gennemsigtige til hvide amorfe partikler, hvor nogle kan se fibrøse ud. Dette er ikke usædvanligt for proteinholdige opløsninger. Koncentratet må ikke anvendes, hvis det er farvet (undtagen hvis det er let gulligt), eller hvis der er fremmedlegemer til stede.
3. Der skal anvendes en egnet injektionssprøjte til at trække den nødvendige mængde af koncentratet op af hætteglasset/hætteglassene (se pkt. 4.2).
4. Indholdet af sprøjten/sprøjterne overføres langsomt til en infusionspose med 50 ml natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).
5. Al koncentrat, der er tilbage i hætteglasset, skal bortskaffes.
6. Det anbefales, at infusionsvæsken administreres umiddelbart efter fremstilling. Opløsninger af CINQAERO, fortyndet med natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), kan opbevares i køleskab ved 2 °C-8 °C (eller ved temperaturer ikke over 25 °C, hvis fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser) og beskyttet mod lys i op til 16 timer.
7. CINQAERO er kompatibelt med infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1125/001 - 1 hætteglas på 10 ml  
EU/1/16/1125/002 - 1 hætteglas på 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 - 2 hætteglas på 10 ml  
EU/1/16/1125/004 - 2 hætteglas på 2,5 ml

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. august 2016  
Dato for seneste fornyelse: 1. juni 2021

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
  
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
  
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
  
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER  
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

● **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

● **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
reslizumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml koncentrat indeholder 10 mg reslizumab.

Et hætteglas på 2,5 ml indeholder 25 mg reslizumab.  
Et hætteglas på 10 ml indeholder 100 mg reslizumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: natriumacetat trihydrat, koncentreret eddikesyre, saccharose, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas  
2 hætteglas

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse, kun efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1125/001 1 hætteglas på 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 hætteglas på 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 hætteglas på 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 hætteglas på 2,5 ml

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat, sterilt  
reslizumab

Intravenøs anvendelse, kun efter fortynding.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### CINQAERO 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning reslizumab

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få CINQAERO
3. Sådan får du CINQAERO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

CINQAERO indeholder det aktive stof reslizumab, et monoklonalt antistof (en type protein), der genkender og binder til et specifikt stof i kroppen.

##### Anvendelse

CINQAERO anvendes til at behandle svær eosinofil astma hos voksne patienter (fra 18 år), når sygdommen ikke er velkontrolleret trods behandling med høj dosis af inhaleret kortikosteroid og et andet astmalægemiddel. Eosinofil astma er en type astma, hvor patienterne har for mange eosinofile celler i blodet eller lungerne. CINQAERO anvendes sammen med andre lægemidler til at behandle astma (inhalerede kortikosteroider plus andre astmalægemidler).

##### Sådan virker CINQAERO

CINQAERO blokerer aktiviteten af interleukin-5 og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodet og lungerne. Eosinofile celler er hvide blodceller, der er involveret i inflammation (betændelseslignende reaktioner) i forbindelse med astma. Interleukin-5 er et protein, der dannes i kroppen, og det spiller en vigtig rolle ved inflammation i forbindelse med astma, da det aktiverer de eosinofile celler.

##### Hvad er fordelene ved at anvende CINQAERO

CINQAERO nedsætter hyppigheden af pludselig opblussen af astma, hjælper dig til nemmere at trække vejret og nedsætter dine astmasymptomer.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få CINQAERO

##### Du må ikke få CINQAERO:

- hvis du er allergisk over for reslizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i CINQAERO (angivet i punkt 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får CINQAERO:

- hvis du har en parasitinfektion (indvoldsorm), hvis du bor i områder, hvor parasitinfektioner er almindelige, eller hvis du rejser til sådanne steder, da dette lægemiddel kan svække kroppens evne til at bekæmpe infektion med visse parasitter.

Kontakt også lægen eller sygeplejersken, når du får CINQAERO:

- hvis din astma ikke kommer under kontrol eller bliver værre under behandlingen med dette lægemiddel,
- hvis du får symptomer på en allergisk reaktion (f.eks. kløe, vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, feber, kulderystelser, svimmelhed, hovedpine, kvalme, opkastning, mavebesvær, hududslæt, rødme eller hævelse). Alvorlige allergiske reaktioner er opstået hos patienter, der har fået dette lægemiddel (se punkt 4 "Bivirkninger").

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel er IKKE beregnet til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med CINQAERO**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Dette er især vigtigt:

- hvis du får andre lægemidler, som påvirker dit immunsystem
- hvis du er blevet vaccineret for nylig, eller hvis det er sandsynligt, at du har behov for at blive vaccineret.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Det aktive stof i dette lægemiddel kan udskilles i mælken, men kun de første par dage efter fødslen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke sandsynligt, at CINQAERO vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **CINQAERO indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 4,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas med 10 ml, og 1,15 mg natrium pr. hætteglas med 2,5 ml. Dette svarer til hhv. 0,23 % og 0,06 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan får du CINQAERO**

Følg altid lægens anvisning nøjagtigt. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis afhænger af din legemsvægt. Lægen vil beregne den rette dosis for dig. Den maksimale dosis er 3 mg pr. kg legemsvægt. Du vil få CINQAERO hver 4. uge. En læge eller sygeplejerske vil give dig CINQAERO som en infusion (drop) i en vene. Infusionen tager omkring 20 til 50 minutter.

Lægen eller sundhedspersonerne vil observere dig nøje under og efter infusionen for tegn på en allergisk reaktion.

### **Hvis du har glemt at få en planlagt dosis CINQAERO**

Hvis du glemmer at få en planlagt dosis CINQAERO, skal du spørge lægen om, hvornår du skal have din næste behandling.

## Hvis du holder op med at få CINQAERO

Du må IKKE stoppe behandlingen med CINQAERO, medmindre lægen fortæller dig det, heller ikke selv om du får det bedre. Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med dette lægemiddel, kan det evt. medføre, at dine astmasymptomer vender tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

- Alvorlige allergiske reaktioner:  
Alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme med hyppigheden "ikke almindelig" (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), mens du får CINQAERO eller bagefter. Lægen eller sundhedspersonerne vil observere dig nøje for tegn på en reaktion. Du skal **straks** fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen som helst symptomer på en allergisk reaktion (f.eks. kløe, vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, feber, kulderystelser, svimmelhed, hovedpine, kvalme, opkastning, mavegener, hududslæt, rødme eller hævelse).

### Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Forhøjet niveau af et enzym i blodet (kreatinkinase).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Muskelsmerter (myalgi).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CINQAERO indeholder:

- Aktivt stof: reslizumab.  
En ml koncentrat indeholder 10 mg reslizumab (10 mg/ml). Hvert 2,5 ml hætteglas indeholder

- 25 mg reslizumab, og hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg reslizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat trihydrat, koncentreret eddikesyre, saccharose og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

CINQAERO er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til let gul koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Der kan være partikler i koncentratet. CINQAERO leveres i hætteglas med 2,5 ml eller 10 ml.

CINQAERO fås i pakninger med 1 eller 2 hætteglas med 2,5 ml og i pakninger med 1 eller 2 hætteglas med 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

### **Fremstiller**

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

CINQAERO leveres som koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et engangshætteglas. Infusionsvæsken er kun beregnet til intravenøs anvendelse efter fortynding og skal fremstilles med aseptisk teknik på følgende måde:

## Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

## Fremstilling af infusionsvæske

1. CINQAERO fjernes fra køleskabet. Hætteglasset må ikke omrystes.
2. Lægemidlet skal inspiceres visuelt inden brug. Koncentratet er klart til let uigennemsigtigt og farveløst til svagt gult. Koncentratet kan indeholde proteinholdige partikler, der fremstår som gennemsigtige til hvide amorfe partikler, hvor nogle kan se fibrøse ud. Dette er ikke usædvanligt for proteinholdige opløsninger. Koncentratet må ikke anvendes, hvis det er farvet (undtagen hvis det er let gulligt), eller hvis der er fremmedlegemer til stede.
3. Der skal anvendes en egnet injektionssprøjte til at trække den nødvendige mængde af koncentratet op af hætteglasset/hætteglassene (se punkt 4.2 i Produktresuméet).
4. Indholdet af sprøjten/sprøjterne overføres langsomt til en infusionspose med 50 ml natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).
5. Al koncentrat, der er tilbage i hætteglasset, skal bortskaffes.
6. Det anbefales, at infusionsvæsken administreres umiddelbart efter fremstilling. Opløsninger af CINQAERO, fortyndet med natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) kan opbevares i køleskab ved 2 °C-8 °C (eller ved temperaturer ikke over 25 °C, hvis fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser) og beskyttet mod lys i op til 16 timer.
7. CINQAERO er kompatibelt med infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO).

## Anvisninger for administration

1. CINQAERO skal administreres af sundhedspersoner, som er uddannet til at behandle overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se punkt 4.4 i Produktresuméet). Patienten skal observeres under hele infusionen, og i en passende periode derefter. Patienterne skal instrueres i at genkende symptomer på alvorlige allergiske reaktioner.
2. Hvis infusionsvæsken er blevet opbevaret i køleskab, skal den have tid til at opnå stuetemperatur (15 °C-25 °C).
3. Infusionsvæsken skal gives som intravenøs infusion i løbet af 20-50 minutter. Infusionstiden kan variere, afhængigt af det totale volumen, der skal gives.
4. Infusionsvæsken må ikke gives samtidigt med andre lægemidler i den samme intravenøse slange. Der er ikke udført fysiske eller biokemiske kompatibilitetsstudier for at evaluere administration af reslizumab sammen med andre lægemidler.
5. Der skal anvendes et infusionssæt med et in-line sterilt, ikke-pyrogent engangsfilter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 µm) til infusionen. CINQAERO er kompatibelt med in-line infusionsfiltre af polyethersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon, celluloseacetat (CA) med lav proteinbinding.
6. Når infusionen er gennemført, skal infusionssættet skylles med steril natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) for at sikre, at al CINQAERO-infusionsvæske er blevet administreret.

For doseringsanvisninger, se punkt 4.2 i Produktresuméet.