

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CINQAERO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de reslizumab (10 mg/mL).

Chaque flacon de 2,5 mL contient 25 mg de reslizumab.

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de reslizumab.

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit à partir de cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 2,5 mL contient 0,05 mmol (1,15 mg) de sodium.

Chaque flacon de 10 mL contient 0,20 mmol (4,6 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune, de pH 5,5. Des particules protéiques peuvent être présentes.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CINQAERO est indiqué chez les adultes en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

CINQAERO doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère (voir rubrique 4.1).

Posologie

CINQAERO est administré en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

Patients pesant moins de 35 kg ou plus de 199 kg

La dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel. Le volume (en mL) à prélever dans le(s) flacon(s) doit être calculé comme suit : $0,3 \times \text{poids corporel du patient (en kg)}$.

Patients pesant entre 35 kg et 199 kg

La dose recommandée est obtenue en utilisant le nombre de flacons indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. La dose recommandée dépend du poids corporel du patient et ne doit être ré-ajustée qu'en cas de changement significatif de ce poids.

Tableau 1 : posologie et nombre de flacons correspondants* à utiliser chez les patients pesant entre 35 kg et 199 kg

Poids corporel (kg)	Dose totale de reslizumab (mg)	Nombre de flacons correspondants à utiliser**	
		Flacons contenant 10 mL de solution à diluer (100 mg de reslizumab)	Flacons contenant 2,5 mL de solution à diluer (25 mg de 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

* Cette posologie correspond à une dose maximale de 3 mg/kg.
** Il convient d'utiliser le volume nominal des flacons (10 mL ou 2,5 mL dans chaque flacon).
*** Aucune étude n'a été réalisée chez les patients pesant plus de 188 kg.

Durée du traitement

CINQAERO est un traitement au long cours.

La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au minimum une fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des exacerbations d'asthme.

Omission d'une administration

Si une perfusion de reslizumab n'est pas effectuée à la date prévue, le traitement doit être repris dès que possible à la dose et à la fréquence initialement prescrites. Ne pas administrer de dose double pour compenser une dose omise.

Populations particulières

Sujets âgés

Les données disponibles concernant l'utilisation du reslizumab chez les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées. L'exposition systémique observée avec reslizumab chez les patients âgés de plus de 65 ans est similaire à celle observée chez les patients âgés de 18 à < 65 ans. Par conséquent, il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CINQAERO chez les enfants et les adolescents jusqu'à 17 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Ce médicament doit être administré exclusivement en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, orale ou intramusculaire.

Le volume prélevé de solution sera dilué dans une poche pour perfusion contenant 50 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Ce médicament ne doit pas être injecté en bolus ni être utilisé sans avoir été préalablement dilué.

La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente une réaction d'hypersensibilité au reslizumab ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4).

Instructions pour l'administration

1. CINQAERO doit être administré par un professionnel de santé préparé à gérer les éventuelles réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (voir la rubrique 4.). Le patient doit être maintenu en observation pendant la durée de la perfusion et pendant une durée appropriée par la suite. Les symptômes de réactions allergiques graves doivent être expliqués aux patients afin qu'ils puissent les identifier.
2. Si la solution pour perfusion a été placée au réfrigérateur, il convient de la laisser se réchauffer à température ambiante (15 °C - 25 °C).
3. La solution pour perfusion doit être administrée par voie intraveineuse pendant 20 à 50 minutes. La durée de la perfusion pourra varier selon le volume total à perfuser.
4. La solution pour perfusion ne doit pas être administrée en même temps que d'autres médicaments dans la même ligne intraveineuse. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer l'administration du reslizumab en association avec d'autres médicaments.
5. Un nécessaire à perfusion comprenant un filtre intégré, stérile, apyrogène, perméable aux protéines (pores de 0,2 µm), à usage unique doit être utilisé pour réaliser la perfusion. CINQAERO est compatible avec les filtres pour perfusion intégrés perméables aux protéines en polyéthersulfone (PES), fluorure de polyvinylidène (PVDF), nylon, acétate de cellulose (AC).
6. Une fois la perfusion terminée, purger le nécessaire à perfusion à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile pour s'assurer que la solution pour perfusion de CINQAERO a été administrée en totalité.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le reslizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Des symptômes ou des exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement. Il convient d'indiquer au patient qu'il doit consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration

Des réactions systémiques aiguës, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec reslizumab (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables ont été observés pendant la perfusion intraveineuse ou dans les 20 minutes suivantes. Les patients doivent rester sous surveillance pendant l'administration du reslizumab et pendant une durée suffisante après la perfusion. En cas de réaction anaphylactique, l'administration du reslizumab doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Le traitement par reslizumab doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.3).

Infections parasitaires (helminthiques)

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections helminthiques. Les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes doivent être traités avant la mise en route du traitement par reslizumab. Si l'infection survient au cours du traitement par reslizumab et si le traitement antihelminthique n'apparaît pas suffisamment efficace, une interruption temporaire du traitement par reslizumab devra être envisagée.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par flacon de 10 mL (1,15 mg de sodium par flacon de 2,5 mL), ce qui équivaut à 0,23 % (0,06 %) de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique spécifique sur les interactions n'a été réalisée avec le reslizumab. Les données *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que l'IL-5 et le reslizumab aient un effet sur l'activité des CYP1A2, 3A4 ou 2B6. Compte tenu des caractéristiques du reslizumab, aucune interaction n'est a priori attendue. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population confirment que l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ou de corticostéroïdes systémiques ne modifie pas la pharmacocinétique du reslizumab (voir rubrique 5.2).

L'utilisation du reslizumab n'a pas été étudiée chez les patients traités simultanément avec des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes oraux (CSO). Par conséquent, le profil de sécurité et d'efficacité du reslizumab dans ces situations n'est pas établi.

L'utilisation du reslizumab n'a pas été étudiée chez les patients recevant des vaccins vivants. Aucune donnée n'est disponible concernant le risque infectieux en cas de contact avec des sujets ayant reçu des vaccins vivants ou la réponse à une vaccination par vaccins vivants des patients traités par reslizumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de reslizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de CINQAERO pendant la grossesse. Il convient de tenir compte de la longue demié vie du reslizumab (voir rubrique 5.2)

Allaitement

On ne sait pas si le reslizumab est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du reslizumab dans le lait. Des anticorps peuvent être transmis au nouveau-né humain par l'intermédiaire du lait maternel pendant les premiers jours suivant la naissance. Pendant cette courte période, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Après cette période, CINQAERO peut être utilisé pendant l'allaitement, si nécessaire.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité chez l'Homme. Les données non-cliniques disponibles ne semblent pas indiquer d'effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CINQAERO n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK ; environ 2 % des patients) et une réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4 ; moins de 1 % des patients).

Au cours des études cliniques contrôlées, la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 1 % dans le groupe reslizumab 3 mg/kg et dans le groupe placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés avec le reslizumab au cours des études contrôlées contre placebo dans l'asthme sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence [les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)].

Tableau 2 : effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent	Réaction anaphylactique*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Peu fréquent	Myalgie*
<i>Investigations</i>	Fréquent	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK)*

* Voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers

Réaction anaphylactique

Une réaction anaphylactique, qui est un effet indésirable grave, a été rapportée et considérée comme liée au reslizumab chez 3 patients (0,19 %) au cours des études contrôlées contre placebo et menées en ouvert dans l'asthme. Ces réactions ont été observées pendant ou dans les 20 minutes suivant la fin de la perfusion de reslizumab et ont été décrites dès la deuxième dose de reslizumab. L'évolution a été favorable et sans séquelle après un traitement standard. Les manifestations consistaient en une atteinte de la peau ou des muqueuses, une dyspnée, un sifflement respiratoire, des symptômes gastro-intestinaux et des frissons. Ces cas ont entraîné l'arrêt du traitement. Il n'a pas toujours été possible d'établir si les symptômes pouvaient être attribués à une réaction anaphylactique, à un autre type de réaction d'hypersensibilité ou à la perfusion elle-même (voir rubrique 4.4).

Myalgie

Des myalgies ont été rapportées, lors des études contrôlées contre placebo dans l'asthme, chez 0,97 % des patients (10 sur 1 028) dans le groupe reslizumab 3 mg/kg contre 0,55 % des patients (4 sur 730) dans le groupe placebo.

Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK)

Les élévations de la créatine phosphokinase sanguine ont été transitoires et asymptomatiques et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Cancers

Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo, 6 patients sur 1 028 (0,6 %) traités par 3 mg/kg de reslizumab ont présenté au moins une tumeur maligne, contre 2 patients sur 730 (0,3 %) dans le groupe placebo. Les cancers observés chez les patients traités par le reslizumab étaient de nature diverse et sans organe cible spécifique.

Population pédiatrique

L'expérience pédiatrique est limitée (voir rubrique 5.1). Les données disponibles n'ont pas indiqué de différence du profil de tolérance du reslizumab entre les populations pédiatriques et adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose unique la plus élevée administrée par voie intraveineuse rapportée était de 12,1 mg/kg et n'a pas eu de conséquences cliniques pour le patient. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en la surveillance des signes ou symptômes d'effets indésirables et l'administration d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes ; code ATC : R03DX08

Mécanisme d'action

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4, κ) dirigé contre l'interleukine 5 (IL-5) humaine. Le reslizumab se lie spécifiquement à l'IL-5 et interfère avec la liaison de l'IL-5 à son récepteur de surface cellulaire. L'IL-5 est une cytokine impliquée dans la différenciation, la maturation, le recrutement et l'activation des éosinophiles humains. Le reslizumab se lie à l'IL-5 humaine avec une affinité de l'ordre du picomolaire, bloquant ainsi sa fonction biologique, ce qui a pour conséquence de réduire la survie et l'activité des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

Effet sur le taux d'éosinophiles dans l'expectoration

L'effet du reslizumab chez les patients atteints d'asthme et présentant un taux élevé d'éosinophiles dans l'expectoration (d'au moins 3 %) a été évalué au cours d'une étude clinique de phase 2, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, avec le reslizumab 3 mg/kg, pendant 15 semaines. Les taux d'éosinophiles dans l'expectoration ont été mesurés dans un sous-groupe de 38 patients adultes à la fin du traitement. Au cours de cette étude, le taux d'éosinophiles dans l'expectoration a été réduit de 82 % à la fin du traitement par rapport à la valeur initiale moyenne de 17,4 % (écart type : 15,9 %) dans le groupe reslizumab.

Effet sur les éosinophiles sanguins circulants

Au cours des études cliniques I et II menées avec le reslizumab 3 mg/kg, la diminution du nombre d'éosinophiles sanguins circulants a été observée après la première dose et s'est maintenue tout au long des 52 semaines de traitement, sans signes de tachyphylaxie. Selon les données groupées, le nombre moyen d'éosinophiles était de $655 \mu\text{L}^{-1}$ (n = 476) et $654 \mu\text{L}^{-1}$ (n = 477) dans les groupes placebo et reslizumab en début d'étude et de $514 \mu\text{L}^{-1}$ (n = 405) et $61 \mu\text{L}^{-1}$ (n = 407) en semaine 52. Le retour progressif du nombre d'éosinophiles vers la valeur à l'inclusion a été observé chez les patients ayant atteint une période de suivi de 90 jours ($394 \mu\text{L}^{-1}$, n = 36). La diminution du nombre d'éosinophiles sanguins était liée aux taux sanguins de reslizumab.

La réduction du nombre d'éosinophiles sanguins observée sous reslizumab chez les patients ayant des anticorps anti-reslizumab n'a pas été différente de celle observée chez les patients chez qui il n'a pas été retrouvé d'anticorps anti-reslizumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Présentation générale de l'efficacité clinique

L'efficacité du reslizumab dans le traitement de l'asthme à éosinophiles (taux d'éosinophiles sanguins $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$) a été évaluée dans le cadre de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (études I à III) d'une durée comprise entre 16 et 52 semaines et ayant inclus 1 268 patients présentant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée (au moins $440 \mu\text{g}$ de propionate de fluticasone par jour ou équivalent), associés ou non à d'autres traitements de fond de l'asthme. L'utilisation antérieure d'une immunothérapie allergénique stable était autorisée.

Les études I et II étaient des études randomisées, contrôlées contre placebo, menées sur 52 semaines chez des patients ayant présenté au moins une exacerbation d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes systémiques au cours des douze mois précédents. Le traitement d'entretien par CSO (jusqu'à 10 mg par jour d'équivalent prednisone) était autorisé. Les patients ont reçu 13 doses de placebo ou de reslizumab 3 mg/kg administrées toutes les 4 semaines.

L'étude III était une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée sur 16 semaines. Les critères d'inclusion dans cette étude ne prévoyaient pas que les patients aient obligatoirement des antécédents d'exacerbations d'asthme. Le traitement d'entretien par CSO n'était pas autorisé. Les patients ont reçu quatre doses de placebo ou de reslizumab 0,3 mg/kg ou 3 mg/kg, administrées toutes les 4 semaines.

Le tableau 3 présente les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion des sujets des études I, II et III.

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et caractéristiques à l'inclusion des sujets des études I à III dans l'asthme

Caractéristique démographique ou caractéristique à l'inclusion	Étude I (n = 489)	Étude II (n = 464)	Étude III (n = 315)
Caractéristiques démographiques			
Âge, moyenne en années	46,65	46,97	43,89
Durée de l'asthme, moyenne en années	19,28	18,41	20,35
Explorations fonctionnelles respiratoires			
VEMS ^a pré-bronchodilatateur, % moyen de la valeur prédite	64,31	69,21	70,14
Numérations des éosinophiles			
Nombre moyen à l'inclusion des éosinophiles sanguins, μL^{-1}	660	649	614
Antécédents d'exacerbation			
Nombre moyen d'exacerbations au cours de l'année précédente	1,99	1,94	2,03
Proportions de patients aux stades 4 et 5 de la classification GINA^c			
GINA stade 4, %	68	70	79
GINA stade 5, %	13	9	< 1
Patients atteints d'asthme réfractaire^d			
%	34	31	ND ^b
<p>^a VEMS = volume expiratoire maximal par seconde</p> <p>^b ND = non disponible</p> <p>^c La classification GINA repose sur la définition de la Global Initiative for Asthma (GINA) : Les patients de stade 4 selon la classification GINA ont reçu des CSI à dose moyenne à élevée, associés à un autre médicament utilisé pour le contrôle de la maladie. Les patients de stade 5 selon la classification GINA ont reçu en plus, comme traitement d'appoint, des CSO en traitement d'entretien.</p> <p>^d Le pourcentage de patients atteints d'asthme réfractaire [selon la définition de l'American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] dans leur consensus de 2000] dans les études I et II a été analysé <i>post hoc</i>.</p>			

Études I et II

Le critère d'évaluation principal d'efficacité, dans les études I et II, était la fréquence des exacerbations d'asthme par patient au cours des 52 semaines de traitement. Dans les deux études, l'exacerbation d'asthme était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant les interventions médicales suivantes :

- 1) utilisation de corticostéroïdes systémiques ou augmentation des doses de CSI pendant 3 jours ou plus, et/ou
- 2) traitement d'urgence lié à l'asthme incluant au moins l'un des éléments suivants : consultation non programmée chez le médecin pour une nébulisation de traitement bronchodilatateur ou autre traitement d'urgence visant à prévenir l'aggravation des symptômes asthmatiques, consultation dans un service d'urgences pour un traitement lié à l'asthme ou hospitalisation liée à l'asthme.

Population générale

Au cours des études I et II, les patients recevant le reslizumab 3 mg/kg ont présenté des réductions significatives des exacerbations d'asthme (respectivement 50 % et 59 %) comparativement au placebo (voir le tableau 4). La réduction globale a été de 54 %.

Tableau 4 : fréquence des exacerbations d'asthme au cours des 52 semaines de traitement – études I et II, données regroupées (études I et II) pour la population globale et le sous-groupe GINA 4 et 5

	Groupes de traitement(n)	Taux d'exacerbation d'asthme ^a	% de réduction
Données de chaque étude			
Étude I	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50 % (<i>p</i> < 0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Étude II	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59 % (<i>p</i> < 0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Études I et II regroupées			
Population globale	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % (<i>p</i> < 0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Sous-groupe GINA 4 et 5	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383)	0,85	56 %
	IC à 95 % ^b	(0,64 ; 1,12)	
	Placebo (n = 380)	1,95	
	IC à 95 %	(1,50 ; 2,53)	
^a Taux ajusté selon les facteurs de stratification (utilisation de CSO en début d'étude et région géographique).			
^b IC = intervalle de confiance			

Dans le sous-groupe de patients ayant nécessité des cures de CSO pour la prise en charge des exacerbations de leur asthme, une diminution de la fréquence des exacerbations d'asthme de 56 % (*p* < 0,0001) et de 60 % (*p* < 0,0001) ont été observées respectivement dans l'étude I et l'étude II. Une réduction des exacerbations d'asthme ayant conduit à une hospitalisation ou un passage aux urgences a été observée avec le reslizumab 3 mg/kg mais sans atteindre le seuil de significativité statistique [34 % (*p* = 0,2572) et 31 % (*p* = 0,4020) respectivement dans l'étude I et l'étude II].

La proportion de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation d'asthme pendant les 52 semaines de traitement a été plus élevée dans le groupe reslizumab 3 mg/kg (62 % et 75 %) que dans le groupe placebo (46 % et 55 %) respectivement dans les études I et II.

Patients atteints d'asthme éosinophilique sévère

Dans les études I et II, l'asthme à éosinophiles sévère était défini selon les critères des stades 4 et 5 de la classification GINA (CSI à dose moyenne à élevée $\geq 440 \mu\text{g}$ de propionate de fluticasone) associés à un autre traitement de fond, avec ou sans traitement d'entretien par CSO) et présentant un nombre d'éosinophiles sanguins circulants $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$ au début du traitement. Dans les études I et II, 763 patients remplissaient ce critère. Les résultats de l'évaluation sur le critère principal d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. L'analyse des données regroupées issues des études I et II, montre une réduction significative des exacerbations d'asthme (56 % dans le sous-groupe GINA 4 et 5) chez les sujets traités par reslizumab 3 mg/kg comparativement au placebo.

L'effet du reslizumab 3 mg/kg administré toutes les 4 semaines sur les critères d'évaluation secondaires, notamment le VEMS, le score de qualité de vie AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), le score de contrôle de l'asthme ACQ (Asthma Control Questionnaire) et le score symptomatique ASUI (Asthma Symptom Utility Index), confirme également son efficacité en comparaison avec le placebo. Des améliorations ont été observées dès 4 semaines après la première dose de reslizumab (16 semaines pour le score AQLQ) et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Les résultats correspondant au VEMS, au score ACQ et au score AQLQ sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous pour la population globale et pour le sous-groupe GINA 4 et 5.

Tableau 5 : différence entre traitements de l'évolution moyenne d'une sélection de critères secondaires d'efficacité par rapport à la valeur initiale – données combinées (études I et II) pour la population globale et pour le sous-groupe GINA 4 et 5

Critère d'efficacité ^a	Population globale		Sous-groupe GINA 4 et 5	
	Sur 16 semaines	Sur 52 semaines	Sur 16 semaines	Sur 52 semaines
VEMS (mL)				
Diff. moyenne (IC à 95 % ^b) (valeur <i>p</i>)	117 (73 ; 160) (<i>p</i> < 0,0001)	110 (66 ; 154) (<i>p</i> < 0,0001)	143 (94 ; 192)	129 (80 ; 179)
ACQ				
Diff. moyenne (IC à 95 %) (valeur <i>p</i>)	-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				
Diff. moyenne (IC à 95 %) (valeur <i>p</i>)	0,226 (0,094 ; 0,359) (<i>p</i> < 0,0001)	0,272 (0,155 ; 0,388) (<i>p</i> < 0,0001)	0,295 (0,151 ; 0,438)	0,346 (0,219 ; 0,473)
^a Les valeurs correspondent à la différence entre le placebo et le reslizumab 3 mg/kg sur la base des moyennes ajustées sur la période spécifiée pour chaque groupe de traitement, sauf pour l'évolution du score AQLQ en semaine 16, qui a été la première évaluation du score AQLQ.				
^b IC = intervalle de confiance				

Patients atteints d'asthme à éosinophiles sévère réfractaire

Le reslizumab a entraîné des réductions significatives des exacerbations d'asthme en comparaison avec le placebo chez les patients atteints d'asthme réfractaire (59 %) et ceux atteints d'asthme non réfractaire (49 %). Les résultats ont été confirmés par les critères secondaires d'efficacité en cohérence avec à ceux observés dans la population globale.

Étude III

Le critère d'évaluation principal était l'évolution du VEMS entre le début de l'étude et la semaine 16. Au cours de l'étude III, les patients recevant le reslizumab 3 mg/kg ont présenté des augmentations significativement plus importantes du VEMS par rapport au début d'étude que les patients sous placebo (différence entre traitements : 160 mL, $p = 0,0018$). Des améliorations du VEMS ont été notées 4 semaines après la première dose de reslizumab.

Immunogénicité

Au cours des études de phase 3 contrôlées contre placebo, menées pendant 16 à 52 semaines, de faibles titres d'anticorps anti-reslizumab, souvent transitoires, ont été détectés chez 53 des 983 patients asthmatiques (5 %) recevant le reslizumab 3 mg/kg. Lors d'une phase d'extension en ouvert, de faibles titres d'anticorps anti-reslizumab, souvent transitoires, ont été détectés chez 49 des 1 014 patients asthmatiques (5 %) ayant reçu 3 mg/kg de reslizumab sur une durée allant jusqu'à 36 mois. Les anticorps anti-reslizumab ne semblent pas avoir d'effet sur l'exposition systémique au reslizumab. Il n'a pas été observé d'impact sur la pharmacodynamique clinique, l'efficacité et la sécurité.

Groupes ethniques

Les analyses de la pharmacocinétique de population ont indiqué que la pharmacocinétique du reslizumab n'était pas significativement différente selon le groupe ethnique (caucasiens, noirs et asiatiques). Les données de sécurité concernant les populations non caucasiennes sont limitées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études dans l'asthme réalisées avec CINQAERO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Dans le cadre de deux études menées sur 52 semaines (études I et II) évaluant la survenue d'exacerbations et dans une étude menée sur 16 semaines (étude III) évaluant l'effet sur la fonction respiratoire, 39 patients pédiatriques asthmatiques âgés de 12 à 17 ans ont été randomisés en vue de recevoir du reslizumab à une dose de 0,3 mg/kg, du reslizumab à une dose de 3 mg/kg ou le placebo. Dans les études I et II uniquement, les patients devaient avoir présenté au moins une exacerbation d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes systémiques au cours de l'année précédant leur entrée dans l'étude. Les exacerbations d'asthme n'ont été évaluées que dans les études évaluant les exacerbations [études I et II : reslizumab 3 mg/kg ($n = 14$) et placebo ($n = 11$)]. Il n'a pas été observé d'effet du traitement sur les exacerbations d'asthme dans ce groupe d'âge [rapport des taux d'exacerbation d'asthme (reslizumab/placebo) de 2,09]. En raison de la taille réduite de l'échantillon et des déséquilibres initiaux entre les groupes consécutifs à l'analyse de sous-groupe, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité dans l'asthme dans la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des concentrations sériques maximales d'environ 80 µg/mL sont habituellement observées à la fin de la perfusion. Après le pic plasmatique, les concentrations sériques du reslizumab diminuent généralement selon un schéma biphasique. Après administrations répétées, le facteur d'accumulation du reslizumab était d'environ 1,5 à 1,9. La cinétique apparaît linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg. La variabilité interindividuelle de la concentration maximale et de l'exposition systémique est d'environ 20 % à 30 %

L'analyse de la pharmacocinétique de population, n'a pas révélé d'effet des anticorps anti-reslizumab circulants sur l'exposition systémique au reslizumab.

Distribution

Le volume de distribution du reslizumab est d'environ 5 L, suggérant une faible distribution extravasculaire.

Biotransformation

Comme les autres anticorps monoclonaux, le reslizumab est vraisemblablement dégradé en peptides de petites tailles et en acides aminés par protéolyse enzymatique. Dans la mesure où le reslizumab se lie à un transporteur soluble, une clairance linéaire est attendue indépendamment de la fixation au transporteur.

Élimination

La clairance du reslizumab est d'environ 7 mL/heure. Le reslizumab a une demi-vie d'environ 24 jours.

Populations particulières

Sujets âgés

La pharmacocinétique du reslizumab a été similaire chez les adultes (18 à 65 ans ; n = 759) et chez les patients âgés (plus de 65 ans ; n = 30).

Population pédiatrique

Les valeurs d'expositions systémiques, chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans (n = 15), recouvraient les valeurs observées dans les autres groupes d'âges, bien que la valeur médiane ait été légèrement inférieure à celle des patients adultes (18 à 65 ans ; n = 759) et des patients âgés (plus de 65 ans ; n = 30).

Sexe

La pharmacocinétique du reslizumab n'a pas été significativement différente entre les hommes et les femmes.

Groupes ethniques

Les analyses de la pharmacocinétique de population ont indiqué que la pharmacocinétique du reslizumab n'était pas significativement différente selon le groupe ethnique (caucasiens, noirs et asiatiques).

Insuffisance hépatique

Le reslizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas attendu de retentissement de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du reslizumab dans la mesure où les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme. Dans une analyse de pharmacocinétique de population, les patients ont été classés en fonction de l'atteinte de leur fonction hépatique en début d'étude. Le bilan hépatique était normal pour la majorité des patients inclus (n = 766, environ 95 %) ou légèrement élevé (avec soit une bilirubine totale dépassant la limite supérieure de la normale [LSN] mais inférieure ou égale à 1,5 fois la LSN, soit un taux sérique d'aspartate aminotransférase supérieure à la LSN et un taux sanguin de bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN ; n = 35, environ 4 %). Il n'a pas été observé de différence significative de la pharmacocinétique du reslizumab entre ces groupes.

Insuffisance rénale

Le reslizumab est un anticorps qui a une masse moléculaire de 147 kDa et ne devrait donc pas être excrété dans les urines. Dans l'analyse de la pharmacocinétique de population certains patients présentaient une fonction rénale normale [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m² ; n = 294, environ 37 %], d'autres présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 - 89 mL/min/1,73 m² ; n = 446, environ 56 %) ou une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 - 59 mL/min/1,73 m² ; n = 63, environ 8 %). Il n'a pas été observé de différence notable de la pharmacocinétique du reslizumab entre ces groupes selon leur fonction rénale. Le reslizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale chronique terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Médicament dilué

La stabilité physicochimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée entre 2 °C et 8 °C et à 25 °C dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à l'abri de la lumière sur une durée allant jusqu'à 16 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 16 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 mL de solution à diluer dans un flacon en verre transparent de type I fermé par un bouchon en caoutchouc butyle avec revêtement en poly(éthylène-co-tétrafluoroéthylène) recouvert d'un anneau serti en aluminium et d'un opercule amovible en plastique blanc.

10 mL de solution à diluer dans un flacon en verre transparent de type I fermé par un bouchon en caoutchouc butyle avec revêtement en poly(éthylène-co-tétrafluoroéthylène) recouvert d'un anneau serti en aluminium et d'un opercule amovible en plastique bleu.

Présentations :

1 flacon de 2,5 mL
2 flacons de 2,5 mL
1 flacon de 10 mL

2 flacons de 10 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

CINQAERO est fourni sous forme de solution à diluer pour perfusion dans un flacon à usage unique. La solution pour perfusion est destinée à être administrée uniquement en perfusion par voie intraveineuse après dilution et doit être préparée comme suit, en respectant les règles d'asepsie :

Préparation de la solution pour perfusion

1. Sortir CINQAERO du réfrigérateur. Ne pas secouer le flacon.
2. Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution à diluer est limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune. Des particules protéiques peuvent être observées dans la solution à diluer sous la forme de particules amorphes, translucides à blanches, dont certaines peuvent présenter un aspect fibreux. Cela n'a rien d'inhabituel pour une solution protéique. La solution à diluer ne doit pas être utilisée si elle est colorée (hormis la légère coloration jaune) ou si des particules étrangères sont présentes.
3. Une seringue adaptée doit être utilisée pour prélever la quantité nécessaire de solution à diluer dans le(s) flacon(s) (voir rubrique 4.2).
4. Transférer lentement le contenu de la (des) seringue(s) dans une poche pour perfusion contenant 50 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
5. Toute solution à diluer restant dans le(s) flacon(s) doit être éliminée.
6. Il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après préparation. La solution de CINQAERO diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (ou à une température ne dépassant pas 25 °C si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées), à l'abri de la lumière, sur une durée allant jusqu'à 16 heures.
7. CINQAERO est compatible avec les poches pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1125/001 - 1 flacon de 10 mL
EU/1/16/1125/002 - 1 flacon de 2,5 mL
EU/1/16/1125/003 - 2 flacons de 10 mL
EU/1/16/1125/004 - 2 flacons de 2,5 mL

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 août 2016

Date du dernier renouvellement : 1 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CINQAERO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion
reslizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de reslizumab.

Un flacon de 2,5 mL contient 25 mg de reslizumab.

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de reslizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

2 flacons

25 mg/2,5 mL

100 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse, après dilution uniquement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1125/001 1 flacon de 10 mL
EU/1/16/1125/002 1 flacon de 2,5 mL
EU/1/16/1125/003 2 flacons de 10 mL
EU/1/16/1125/004 2 flacons de 2,5 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CINQAERO 10 mg/mL solution à diluer stérile
reslizumab

Voie intraveineuse, après dilution uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mL
25 mg/2,5 mL

10 mL
100 mg/10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

CINQAERO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion reslizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CINQAERO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir CINQAERO
3. Comment CINQAERO est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CINQAERO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CINQAERO et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que CINQAERO

CINQAERO contient une substance active appelée reslizumab, qui est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire un type de protéine qui reconnaît une substance cible spécifique dans le corps et se lie à elle.

Dans quel cas CINQAERO est-il utilisé

CINQAERO est utilisé pour traiter l'asthme à éosinophiles sévère chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) dont la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement par corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament contre l'asthme. L'asthme éosinophilique est un type d'asthme qui s'accompagne d'un nombre trop important d'éosinophiles dans le sang ou les poumons. CINQAERO est utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'asthme (corticostéroïdes inhalés associé à d'autres médicaments contre l'asthme).

Comment CINQAERO agit-il

CINQAERO bloque l'activité de l'interleukine 5 et réduit le nombre d'éosinophiles dans votre sang et vos poumons. Les éosinophiles sont des globules blancs impliqués dans l'inflammation qui est à l'origine de symptômes d'asthme. L'interleukine 5 est une protéine produite par votre corps qui joue un rôle important dans l'inflammation qui provoque votre asthme, en activant les éosinophiles.

Quels sont les bénéfices de l'utilisation de CINQAERO

CINQAERO réduit la fréquence des crises d'asthme, vous aide à mieux respirer et diminue vos symptômes asthmatiques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir CINQAERO

Vous ne devez jamais recevoir CINQAERO :

- si vous êtes allergique au reslizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir CINQAERO :

- si vous avez une infection parasitaire, si vous vivez dans une zone où les infections parasitaires sont courantes ou si vous voyagez dans une région de ce type, car ce médicament pourrait réduire la capacité de votre corps à combattre certains types d'infections parasitaires.

Adressez-vous également à votre médecin ou infirmier/ère lorsque vous recevez CINQAERO :

- si votre asthme n'est toujours pas contrôlé ou s'aggrave pendant le traitement par ce médicament ;
- si vous ressentez l'un des symptômes d'une réaction allergique (par exemple, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement respiratoire, fièvre, tremblements, sensations vertigineuses, maux de tête, nausées, vomissements, gêne abdominale, éruption cutanée, rougeur ou gonflement). Des réactions allergiques graves se sont produites chez des patients recevant ce médicament (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Enfants et adolescents

Ce médicament N'EST PAS destiné aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et CINQAERO

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Cela est particulièrement important :

- si vous recevez d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire ;
- si vous avez récemment reçu un vaccin ou s'il est possible que vous ayez besoin d'un vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Il est possible que la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel mais uniquement pendant les premiers jours suivant la naissance.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que CINQAERO ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

CINQAERO contient du sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 10 mL et 1,15 mg de sodium par flacon de 2,5 mL. Cela équivaut respectivement à 0,23 % et 0,06 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment CINQAERO est-il administré

Veillez à toujours suivre exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose dépend de votre poids. Votre médecin déterminera la dose appropriée dans votre cas. La dose maximale est de 3 mg par kg de poids. CINQAERO sera administré toutes les 4 semaines.

CINQAERO vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère en perfusion (goutte à goutte) dans une veine. La perfusion durera environ 20 à 50 minutes.

Votre médecin ou infirmier/ère surveillera attentivement l'apparition de signes de réaction allergique pendant et après votre perfusion.

Si vous avez manqué une administration prévue de CINQAERO

Si une dose prévue de CINQAERO n'a pas été administrée, demandez à votre médecin de convenir d'un nouveau rendez-vous pour la suite de votre traitement.

Si vous arrêtez d'utiliser CINQAERO

N'arrêtez PAS le traitement par CINQAERO sans l'aval de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. L'arrêt ou la suspension du traitement avec ce médicament peut provoquer une réapparition de vos symptômes asthmatiques.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

- Réactions allergiques graves
Des réactions allergiques graves peuvent survenir de façon peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) pendant ou après l'administration de CINQAERO. Votre médecin ou infirmier/ère surveillera attentivement les signes de ce type de réaction chez vous. Prévenez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez un des symptômes qui pourraient évoquer une réaction allergique (par exemple, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement respiratoire, fièvre, tremblements, sensations vertigineuses, maux de tête, nausées, vomissements, gêne abdominale, éruption cutanée, rougeur ou gonflement).

Autres effets indésirables

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Augmentation de la concentration sanguine d'une enzyme (la créatine phosphokinase).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Douleur musculaire (myalgie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CINQAERO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CINQAERO

- La substance active est le reslizumab.
Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de reslizumab (10 mg/mL). Chaque flacon de 2,5 mL contient 25 mg de reslizumab et chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de reslizumab.
- Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, saccharose et eau pour préparations injectables.

Comment se présente CINQAERO et contenu de l'emballage extérieur

CINQAERO est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune. Des particules peuvent être présentes. CINQAERO est conditionné dans des flacons en verre de 2,5 mL ou 10 mL.

CINQAERO est disponible en boîtes de 1 ou 2 flacon(s) de 2,5 mL et en boîtes de 1 ou 2 flacon(s) de 10 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

CINQAERO est fourni sous forme de solution à diluer pour perfusion dans un flacon à usage unique. La solution pour perfusion est destinée à être administrée uniquement en perfusion par voie intraveineuse après dilution uniquement et doit être préparée comme suit, en respectant les règles d'asepsie :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Préparation de la solution pour perfusion

1. Sortir CINQAERO du réfrigérateur. Ne pas secouer le flacon.
2. Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution à diluer est limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune. Des particules protéiques peuvent être observées dans la solution à diluer sous la forme de particules amorphes, translucides à blanches, dont certaines peuvent présenter un aspect fibreux. Cela n'a rien d'inhabituel pour une solution protéique. La solution à diluer ne doit pas être utilisée si elle est colorée (hormis la légère coloration jaune) ou si des particules étrangères sont présentes.
3. Une seringue adaptée doit être utilisée pour prélever la quantité nécessaire de solution à diluer dans le(s) flacon(s) (voir rubrique 4.2 du Résumé des caractéristiques du produit).
4. Transférer lentement le contenu de la (des) seringue(s) dans une poche pour perfusion contenant 50 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
5. Toute solution à diluer restant dans le(s) flacon(s) doit être éliminée.
6. Il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après préparation. La solution de CINQAERO diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (ou à une température ne dépassant pas 25 °C si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées), à l'abri de la lumière, sur une durée allant jusqu'à 16 heures.
7. CINQAERO est compatible avec les poches pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Instructions pour l'administration

1. CINQAERO doit être administré par un professionnel de santé préparé à gérer les éventuelles réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (voir la rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit). Le patient doit être maintenu en observation pendant la durée de la perfusion et pendant une durée appropriée par la suite. Les symptômes de réactions allergiques graves doivent être expliqués aux patients afin qu'ils puissent les identifier.
2. Si la solution pour perfusion a été placée au réfrigérateur, il convient de la laisser se réchauffer à température ambiante (15 °C - 25 °C).
3. La solution pour perfusion doit être administrée par voie intraveineuse pendant 20 à 50 minutes. La durée de la perfusion pourra varier selon le volume total à perfuser.
4. La solution pour perfusion ne doit pas être administrée en même temps que d'autres médicaments dans la même ligne intraveineuse. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer l'administration du reslizumab en association avec d'autres médicaments.
5. Un nécessaire à perfusion comprenant un filtre intégré, stérile, apyrogène, perméable aux protéines (pores de 0,2 µm), à usage unique doit être utilisé pour réaliser la perfusion. CINQAERO est compatible avec les filtres pour perfusion intégrés perméables aux protéines en polyéthersulfone (PES), fluorure de polyvinylidène (PVDF), nylon, acétate de cellulose (AC).
6. Une fois la perfusion terminée, purger le nécessaire à perfusion à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile pour s'assurer que la solution pour perfusion de CINQAERO a été administrée en totalité.

Pour les instructions concernant l'administration du médicament, voir la rubrique 4.2 du Résumé des caractéristiques du produit.