CINQAERO

Teva

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Klar till lätt opaliserande, färglös till ljusgul lösning med pH 5,5. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar.)

Övriga systemiska medel för obstruktiva lungsjukdomar

Aktiv substans:
Reslizumab

ATC-kod:
R03DX08

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

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

*Patienter **under** 35 kg eller **över** 199 kg*
Rekommenderad dos är 3 mg/kg kroppsvikt. Den volym (i ml) som behövs från injektionsflaskan/-flaskorna ska beräknas enligt följande: 0,3 x patientens kroppsvikt (i kg).

*Patienter **mellan** 35 kg och 199 kg*
Rekommenderad dos erhålls från doseringsschemat baserat på injektionsflaskor i tabell 1 nedan. Rekommenderad dos utgår från patientens kroppsvikt och ska endast justeras vid signifikanta förändringar i kroppsvikt.

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

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

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

Behandlingstid
CINQAERO är avsett för långtidsbehandling.

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

Glömd dos

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

Särskilda populationer

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

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

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för CINQAERO för barn och ungdomar upp till 17 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn upp till 11 års ålder. Nuvarande tillgänglig information om ungdomar mellan 12 och 17 år finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt
Intravenös användning.

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

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

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

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

Administreringsanvisningar

1. CINQAERO ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som är beredd att behandla överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienten måste observeras under den tid infusionen pågår och lämplig period därefter. Patienterna ska informeras om hur de känner igen symtom på allvarliga allergiska reaktioner.
2. Om infusionsvätskan har förvarats i kylskåp ska den nå rumstemperatur (15 °C-25 °C).
3. Infusionvätskan ska infunderas intravenöst under 20-50 minuter. Infusionstiden kan variera beroende på den totala volym som ska infunderas.
4. Infusionsvätskan ska inte infunderas via samma intravenösa slang samtidigt med andra läkemedel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av reslizumab och andra läkemedel.
5. Ett infusionaggregat med ett integrerat, sterilt, icke-pyrogent engångsfilter med låg proteinbindning (porstorlek 0,2 µm) ska användas för infusion. CINQAERO är kompatibelt med integrerade

infusionsfilter med låg proteinbindning tillverkade av polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), nylon och cellulosaacetat (CA).

6. Efter avslutad infusion ska infusionsaggregatet spolas med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska för att säkerställa att all CINQAERO infusionsvätska, har administrerats.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Reslizumab ska inte användas för att behandla akuta astmaexacerbationer.

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

Spårbarhet

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

Överkänslighet och reaktioner i samband med administrering

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

Parasitinfektioner (maskar)

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

Natriuminnehåll

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

Interaktioner

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

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

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av reslizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av CINQAERO under graviditet undvikas. Reslizumab har en lång halveringstid (se avsnitt Farmakokinetik). Detta bör beaktas.

Amning

Det är okänt om reslizumab utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat att reslizumab utsöndras i mjölk. Hos människa kan antikroppar överföras via bröstmjölk till det nyfödda barnet under de första dagarna efter födseln. Under denna korta period kan inte en risk för det ammade barnet uteslutas. Därefter kan CINQAERO användas under amning om det är lämpligt.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med reslizumab i placebokontrollerade astmastudier med upp till 52 veckors behandling med dosen 3 mg/kg administrerad intravenöst. Biverkningarna anges nedan i tabell 2 efter organsystem och frekvens (frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Effekter på eosinofiler i blod
I de kliniska studierna I och II med reslizumab 3 mg/kg sågs minskningar av eosinofiler i blod efter den första dosen, vilka kvarstod efter 52 veckors behandling utan tecken på takyfylaxi. I poolade data var genomsnittligt eosinofilantal 655 μl^{-1} (n=476) och 654 μl^{-1} (n=477) för behandlingsgrupperna placebo och reslizumab vid baseline och 514 μl^{-1} (n=405) och 61 μl^{-1} (n=407) vid vecka 52. Eosinofiler började återgå till baseline hos de patienter som fick reslizumab och slutförde en 90-dagars uppföljningsbedömning (394 μl^{-1}, n=36). Minskningar av eosinofiler i blod hade samband med nivåerna av reslizumab.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

Demografi eller karakteristika vid baseline	Studie I (n=489)	Studie II (n=464)	Studie III (n=315)
Demografi			
Ålder, genomsnitt i år:	46,65	46,97	43,89
Astmaduration, genomsnitt i år	19,28	18,41	20,35
Lungfunktionstester			
Genomsnittligt FEV_1[a] i % av förväntat värde före bronkvidgare	64,31	69,21	70,14
Eosinofilantal			
Genomsnittligt antal eosinofiler vid baseline, μl^{-1}	660	649	614
Exacerbationsanamnes			
Genomsnittligt antal exacerbationer föregående år	1,99	1,94	2,03
Andel patienter i GINA steg 4 och 5[c]			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Patienter med refraktär astma[d]			
%	34	31	NA[b]

[a] FEV_1=forcerad utandningsvolym under 1 sekund

[b] NA= ej tillgänglig

[c] GINA-klassificeringen är baserad på definitionen från Global Initiative for Asthma (GINA):
GINA steg 4-patienter fick medelhög till hög dos ICS plus ett annat inflammationshämmande astmaläkemedel.
GINA steg 5-patienter fick som en underhållsbehandling med OCS som tillägg.

[d] Procentandelen patienter med refraktär astma (baserad på definitionen av refraktär astma enligt American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000 workshop) från studie I och II analyserades post hoc.

Studie I och II

Det primära effektmåttet för både studie I och II var frekvensen astmaexacerbationer för varje patient under behandlingsperioden på 52 veckor. I båda studierna definierades en astmaexacerbation som en försämring av astma som krävde följande medicinska behandling:
1) användning av systemiska kortikosteroider eller ökad användning av ICS-behandling under 3 dagar eller längre och/eller
2) astmarelaterad akutbehandling inklusive minst ett av följande: ett oplanerat besök hos hälso- och sjukvårdspersonal för behandling med nebulisator eller annan akutbehandling för att förhindra försämring av astmasymtom; ett besök på akutmottagning för astmarelaterad behandling eller astmarelaterad sjukhusinläggning.

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

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

	Behandlingsarm (n)	**Frekvens astmaexacerbation[a]**	**% minskning**
Data per studie			
Studie I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50 % (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
Studie II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59 % (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Studie I och II sammantagna			
Total population	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54 % (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Undergrupp GINA 4 och 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) 95 % KI[b]	0,85 (0,64; 1,12)	56 %
	Placebo (n=380) 95 % KI	1,95 (1,50; 2,53)	

[a] Frekvens justerad för stratifieringsfaktorer (användning av OCS vid baseline och geografisk region).
[b] KI = konfidensintervall.

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

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

Patienter med svår eosinofil astma
I studie I och II definierades svår eosinofil astma som varje patient som motsvarade GINA steg 4 och 5 (mellanhög till hög dos ICS [≥440 µg flutikasonpropionat] plus ett annat förebyggande läkemedel, med eller utan OCS som underhållsbehandling) med ett eosinofilantal i blod på ≥400 μl^{-1} vid behandlingsstart. En

kohort med 763 patienter i studie I och II uppfyllde dessa kriterier och primära effektresultat redovisas i tabell 4. I studie I och II sammantagna hade patienterna som fick reslizumab 3 mg/kg signifikanta minskningar av astmaexacerbationer (56 % för undergruppen GINA 4 och 5) jämfört med placebo.

Effekten av reslizumab 3 mg/kg administrerat en gång var 4:e vecka på sekundära resultatmått, inklusive FEV_1, AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), ACQ (Asthma Control Questionnair) och ASUI (Asthma Symptom Utility Index) stöder ytterligare effekten av reslizumab 3 mg/kg jämfört med placebo. Förbättringar observerades redan 4 veckor efter den första dosen reslizumab (AQLQ efter 16 veckor) kvarstod till och med vecka 52.

Resultat för FEV_1, ACQ och AQLQ visas i tabell 5 nedan för den totala populationen och undergruppen GINA 4 och 5.

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

	Total population		Undergrupp GINA 4 och 5	
Effekt-variabel[a]	Under 16 veckor	Under 52 veckor	Under 16 veckor	Under 52 veckor
FEV_1 (ml)				
Medeldiff (95 % KI[b]) (p-värde)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Medeldiff (95 % KI) (p-värde)	-0,232 (-0,325; -0,139)	-0,250 (-0,343; -0,156)	-0,321 (-0,424; -0,218)	-0,330 (-0,433; -0,226)
AQLQ				
Medeldiff (95 % KI) (p-värde)	0,226 (0,094; 0,359) (p<0,0001)	0,272 (0,155; 0,388) (p<0,0001)	0,295 (0,151; 0,438)	0,346 (0,219; 0,473)

[a] Värdena representerar behandlingsskillnaden mellan placebo och reslizumab 3 mg/kg baserat på justerade medelvärden under den specificerade tidsperioden för varje behandlingsgrupp, med undantag av förändring till vecka 16 för AQLQ, som var den första tidpunkt då AQLQ utvärderades
[b] KI = Konfidensintervall.

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

Studie III
Det primära effektmåttet var förändring från baseline under 16 veckor av FEV_1. I studie III hade patienterna som fick reslizumab 3 mg/kg signifikant större ökningar av FEV_1 från baseline jämfört med placebo (behandlingsskillnad: 160 ml, p=0,0018). Förbättringar av FEV_1 noterades 4 veckor efter den första dosen av reslizumab.

Immunogenicitet

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

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

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för CINQAERO för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för astma (information om pediatrisk användning finns i avsnitt Dosering).

39 pediatriska astmapatienter mellan 12 och 17 år randomiserades till reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg eller placebo som en del av två 52-veckors exacerbationsstudier (studie I och II) och en 16-veckors lungfunktionsstudie (studie III). Endast i studie I och II måste patienterna ha haft minst en astmaexacerbation som krävde användning av systemisk kortikosteroid under året före studiestart. Astmaexacerbationer utvärderades bara i exacerbationsstudierna (studie I och II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] och placebo [n=11]). Ingen behandlingseffekt på astmaexacerbationer observerades i den här åldersgruppen (riskkvot astmaexacerbation [reslizumab/placebo] 2,09). Med tanke på det begränsade antalet patienter i studien och de obalanser vid baseline som undergruppsanalyser gav, går det inte att dra några slutsatser om effekten på astma i den pediatriska populationen.

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

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

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

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

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

Särskilda populationer

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion
Reslizumab har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Leverfunktionen förväntas inte ha någon direkt effekt på farmakokinetiken för reslizumab eftersom antikroppar i princip elimineras genom katabolism. I en populationsfarmakokinetisk analys klassificerades patienterna efter graden av leverfunktion vid baseline. De flesta patienter hade normala leverfunktionstester (n=766, cirka 95 %) eller lätt förhöjda leverfunktionsvärden (antingen, i det första fallet, totalt bilirubin över övre normalgränsen [ULN] men mindre än eller lika med 1,5 gånger ULN eller, i det andra fallet, aspartataminotransferas över ULN och totalt bilirubin under eller lika med ULN; n=35, cirka 4 %). Ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken för reslizumab observerades för dessa grupper.

Nedsatt njurfunktion
Reslizumab är en antikropp med en molekylmassa på 147 kDa och förväntas därför inte utsöndras i urin. Det flesta patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] högre än eller lika med 90 ml/min/1,73 m^2; n=294, cirka 37 %), lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2; n=446, cirka 56 %) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2; n=63, cirka 8 %). Ingen anmärkningsvärd skillnad i farmakokinetiken för reslizumab observerades för dessa grupper. Reslizumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

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

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

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

Hjälpämne med känd effekt
En injektionsflaska à 2,5 ml innehåller 0,05 mmol (1,15 mg) natrium.
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 0,20 mmol (4,6 mg) natrium.

Hjälpämnen
Natriumacetat, koncentrerad ättiksyra, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
4 år

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

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

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

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

Beredning av infusionsvätska, lösning

1. Ta ut CINQAERO ur kylskåpet. Skaka inte injektionsflaskan.
2. Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Koncentratet ska vara klart till lätt opaliserande, färglöst till ljusgult. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar i koncentratet. Dessa är genomskinliga till vita, amorfa partiklar, av vilka vissa ha fibröst utseende. Detta är inte ovanligt för proteinhaltiga lösningar. Koncentratet får inte användas om det är färgat (förutom ljusgult) eller om det innehåller främmande partiklar.
3. Använd en lämplig injektionsspruta för att dra upp den erforderliga mängden koncentrat från injektionsflaskan/-flaskorna (se avsnitt Dosering).

4. Överför sprutans/sprutornas innehåll långsamt till en infusionspåse innehållande 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska. Vänd påsen försiktigt upp och ned för att blanda lösningen. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska.
5. Allt överblivet koncentrat i injektionsflaskan måste kasseras.
6. Infusionsvätskan bör administreras omedelbart efter beredning. Lösningar av CINQAERO spädda i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska kan förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C (eller vid högst 25 °C om spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden), skyddat från ljus i upp till 16 timmar.
7. CINQAERO är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

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

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar till lätt opaliserande, färglös till ljusgul lösning med pH 5,5. Det kan finnas proteinhaltiga partiklar.
2,5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF
10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF