CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 10 mg Reslizumab (10 mg/ml).

Jede Durchstechflasche zu 2,5 ml enthält 25 mg Reslizumab.
Jede Durchstechflasche zu 10 ml enthält 100 mg Reslizumab.

Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNS-Technologie in Myelomzellen der Maus (NS0) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche zu 2,5 ml enthält 0,05 mmol (1,15 mg) Natrium.
Jede Durchstechflasche zu 10 ml enthält 0,20 mmol (4,6 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht trübe opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,5. Es können proteinartige Partikel enthalten sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CINQAERO sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des oben genannten Anwendungsgebiets haben (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung
CINQAERO wird als intravenöse Infusion einmal alle vier Wochen verabreicht.

*Patienten mit einem Körpergewicht **unter** 35 kg oder **über** 199 kg*
Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht. Das aus der/den Durchstechflasche(n) benötigte Volumen (in ml) wird wie folgt berechnet: 0,3 x Körpergewicht des Patienten (in kg).

*Patienten mit einem Körpergewicht **zwischen** 35 kg und 199 kg*
Die empfohlene Dosis wird anhand des in der nachstehenden Tabelle 1 angegebenen Dosierungsschemas nach Durchstechflaschen ermittelt. Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und soll nur bei signifikanten Änderungen des Körpergewichts angepasst werden.

CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 1: Dosierungsschema* nach Durchstechflaschen für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 35 kg und 199 kg

Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis Reslizumab (mg)	Anzahl der jeweiligen Durchstechflaschen**	
		Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat (100 mg Reslizumab)	Durchstechflaschen mit 2,5 ml Konzentrat (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

* Dieses Dosierungsschema beruht auf einer maximalen Dosis von 3 mg/kg.

** Es ist das Nennvolumen der Durchstechflaschen (10 ml bzw. 2,5 ml je Durchstechflasche) zu verwenden.

*** Patienten mit einem Körpergewicht über 188 kg wurden nicht untersucht.

Dauer der Behandlung
CINQAERO ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden.

Versäumte Dosis
Wird eine Reslizumab-Infusion am vereinbarten Termin versäumt, sollte die Verabreichung schnellstmöglich mit der vorgesehenen Dosis und gemäß dem Dosierungsschema fortgesetzt werden. Es darf nicht eine doppelte Dosis angewendet werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Reslizumab bei Patienten über 75 Jahren vor. Da bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten im Alter von 18 bis < 65 Jahren eine ähnliche Reslizumab-Exposition beobachtet wurde, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von CINQAERO bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 17 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von bis zu 11 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten zu Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Infusion. Es darf weder subkutan, oral noch intramuskulär verabreicht werden.

Das entsprechende Volumen des Konzentrats ist in einen Infusionsbeutel mit 50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu geben.

Dieses Arzneimittel darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünntes Konzentrat verabreicht werden.

Die Infusion muss sofort beendet werden, wenn es beim Patienten zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Reslizumab oder einen der sonstigen Bestandteile kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung

1. CINQAERO sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist während der Infusion und für einen angemessenen Zeitraum danach zu beobachten. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie Symptome von schwerwiegenden allergischen Reaktionen erkennen können.
2. Falls die Infusionslösung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, sollte sie zuerst Raumtemperatur erreichen (15 °C-25 °C).
3. Die Infusionslösung sollte über 20-50 Minuten intravenös verabreicht werden. Die Infusionsdauer kann je nach zu infundierendem Gesamtvolumen variieren.
4. Die Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Infusionsschlauch infundiert werden. Es wurden keine physikalischen oder biochemischen Kompatibilitätsstudien durchgeführt, um die gleichzeitige Anwendung von Reslizumab mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen.
5. Für die Infusion ist ein Infusionsbesteck mit integriertem sterilem, nicht pyrogenem Einweg-Filter (0,2 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu verwenden. CINQAERO ist kompatibel mit integrierten Infusionsfiltern mit geringer Proteinbindung, die aus Polyethersulfon (PES), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Nylon oder Celluloseacetat (CA) bestehen.
6. Nach Abschluss der Infusion ist das Infusionsbesteck mit steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass die gesamte CINQAERO-Infusionslösung verabreicht wurde.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reslizumab sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Während der Behandlung können Asthma-assoziierte Symptome oder Exazerbationen auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn sich ihr Asthma nach Behandlungsbeginn weiterhin nicht kontrollieren lässt oder sich verschlimmert.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und anwendungsbedingte Reaktionen
Über akute systemische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, wurde im Zusammenhang mit Reslizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen wurden während oder innerhalb von 20 Minuten nach Abschluss der Infusion beobachtet. Patienten sollten während und für einen angemessenen Zeitraum nach der Verabreichung von Reslizumab unter Beobachtung gestellt werden. Beim Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion ist die Verabreichung von Reslizumab sofort zu beenden und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten; Reslizumab darf danach nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Parasitäre Infektionen (Wurmerkrankungen)
An der immunologischen Reaktion infolge von Wurminfektionen können Eosinophile beteiligt sein. Bestehende Wurminfektionen sollten bei Patienten behandelt werden, bevor mit einer Reslizumab-Therapie begonnen wird. Falls es während der Behandlung mit Reslizumab bei Patienten zu einer Infektion kommt und diese nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche (1,15 mg Natrium pro 2,5-ml-Durchstechflasche), entsprechend 0,23 % (0,06 %) der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Reslizumab wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass eine Beeinflussung der Aktivität von CYP1A2, 3A4 oder 2B6 durch IL-5 und Reslizumab unwahrscheinlich ist. Basierend auf den Eigenschaften von Reslizumab sind Wechselwirkungen nicht zu erwarten.

Die Ergebnisse von pharmakokinetischen Populationsanalysen bestätigen, dass die gleichzeitige Anwendung sowohl von Leukotrien-Antagonisten als auch systemischen Kortikosteroiden keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Reslizumab hat (siehe Abschnitt 5.2).

Reslizumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die, mit Ausnahme von oralen Kortikosteroiden (OCS), gleichzeitig andere Immunsuppressiva einnehmen; das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Reslizumab ist daher bei diesen Patienten nicht bekannt.

Reslizumab wurde nicht bei Patienten, die Lebendimpfstoffe erhalten, untersucht. Es liegen keine Daten zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten haben, auf Patienten, die Reslizumab erhalten, oder zum Ansprechen auf eine neue Immunisierung bei Patienten, die Reslizumab erhalten, vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Reslizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.
Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von CINQAERO während der Schwangerschaft vermieden werden. Reslizumab verfügt über eine lange Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2). Dies muss berücksichtigt werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Reslizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Reslizumab in die Milch übergeht. In den ersten wenigen Tagen nach der Geburt können beim Menschen Antikörper über die Muttermilch auf das Neugeborene übergehen. In diesem kurzen Zeitraum kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Danach kann CINQAERO während der Stillzeit bei Bedarf angewendet werden.

Fertilität
Bisher liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten weisen nicht auf eine Auswirkung auf die Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CINQAERO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bestanden in einem Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (etwa 2 % der Patienten) und in anaphylaktischen Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) (weniger als 1 % der Patienten).

In kontrollierten klinischen Studien lag der Anteil von Patienten, die wegen einer Nebenwirkung jeglicher Art die Behandlung abbrachen, sowohl in der Gruppe mit 3 mg/kg Reslizumab als auch in der Placebogruppe bei 1 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In placebokontrollierten Asthma-Studien, in denen bis zu 52 Wochen lang eine Behandlung mit einer intravenös verabreichten Reslizumab-Dosis von 3 mg/kg erfolgte, wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet. Die Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Myalgie*
Untersuchungen	Häufig	Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut*

*Siehe nachfolgenden Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktion

In den placebokontrollierten und unverblindeten Asthma-Studien wurden anaphylaktische Reaktionen, die sich auf Reslizumab zurückführen lassen, als schwerwiegende Nebenwirkung bei 3 Patienten (0,19 %) berichtet. Diese Reaktionen traten während oder innerhalb von 20 Minuten nach Abschluss der Reslizumab-Infusion auf und wurden bereits nach der zweiten Reslizumab-Dosis gemeldet. Sie klangen nach einer Standardbehandlung ohne Nachwirkung vollständig ab. Manifestationen betrafen unter anderem die Haut oder Schleimhäute, es kam zu Dyspnoe, Giemen, gastrointestinalen Symptomen und Schüttelfrost. Diese Fälle führten zum Abbruch der Behandlung. Da sich die Anzeichen und Symptome überlappten, war eine Unterscheidung zwischen anaphylaktischer Reaktion, einer anderen Überempfindlichkeitsreaktion und einer infusionsbedingten Reaktion nicht in allen Fällen möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Myalgie

In den placebokontrollierten Asthma-Studien wurde Myalgie in der 3-mg/kg-Reslizumab-Gruppe von 0,97 % der Patienten (10 von 1.028) berichtet, verglichen mit 0,55 % der Patienten (4 von 730) in der Placebo-Gruppe.

Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut

Die Anstiege der Kreatinphosphokinase im Blut waren vorübergehender und asymptomatischer Natur und führten nicht zum Behandlungsabbruch.

Maligne Erkrankungen

In placebokontrollierten klinischen Studien wurde bei 6 von 1.028 Patienten (0,6 %), die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, über mindestens eine maligne Neoplasie berichtet, verglichen mit 2 von 730 Patienten (0,3 %) der Placebogruppe. Die bei den mit Reslizumab behandelten Patienten beobachteten malignen Erkrankungen waren vielfältiger Art, ohne dass ein bestimmter Gewebetyp gehäuft betroffen war.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Daten wiesen nicht darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil von Reslizumab bei pädiatrischen Patienten von dem bei Erwachsenen unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste Einzeldosis, die intravenös verabreicht wurde, lag bei 12,1 mg/kg und war ohne klinische Konsequenzen für den Patienten. Für den Fall einer Überdosierung wird empfohlen, dass der Patient auf alle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht wird und eine entsprechende symptomatische Behandlung erhält.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung; ATC-Code: R03DX08

Wirkmechanismus

Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4, κ), der gegen das humane Interleukin-5 (IL-5) gerichtet ist. Reslizumab bindet spezifisch an IL-5 und stört die Bindung von IL-5 an dessen Zelloberflächenrezeptor. IL-5 ist ein wichtiges Zytokin für die Differenzierung, Reifung, Rekrutierung und Aktivierung von humanen Eosinophilen. Reslizumab bindet mit pikomolarer Affinität an humanes IL-5 und hemmt dadurch dessen biologische Funktion; somit werden die Überlebensrate und Aktivität der Eosinophilen verringert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Auswirkung auf Eosinophile im Sputum

In einer 15-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-2-Studie mit 3 mg/kg Reslizumab wurde die Wirkung von Reslizumab bei Patienten mit Asthma und erhöhten Eosinophilenzahlen im Sputum (mindestens 3 %) untersucht.

Am Ende der Therapie wurden in einer Untergruppe von 38 erwachsenen Patienten die Eosinophilenzahlen im Sputum gemessen. In dieser Studie war der Anteil der Eosinophilen im Sputum in der Reslizumab-Gruppe am Ende der Therapie im Vergleich zu einem mittleren Ausgangswert von 17,4 % (Standardabweichung: 15,9 %) um 82 % verringert.

Auswirkung auf Eosinophile im Blut

In den klinischen Studien I und II mit 3 mg/kg Reslizumab waren ab der ersten Dosis und während der 52 Behandlungswochen Verringerungen der Eosinophilenzahlen im Blut zu sehen, ohne Anzeichen von Tachyphylaxie. In den gepoolten Daten lagen die mittleren Eosinophilenzahlen zu Studienbeginn in den Placebogruppen bei 655 μl^{-1} (n = 476) und in den mit Reslizumab behandelten Gruppen bei 654 μl^{-1} (n = 477) und nach 52 Wochen bei 514 μl^{-1} (n = 405) bzw. 61 μl^{-1} (n = 407). Bei den Reslizumab-Patienten, die an der 90-tägigen Nachuntersuchung teilnahmen, näherten sich die Eosinophilenwerte wieder dem Ausgangswert an (394 μl^{-1}, n = 36). Die Abnahme der Eosinophilen im Blut war abhängig von den Reslizumabspiegeln.

Die Verringerung der Eosinophilenzahlen im Blut unter Reslizumab unterschied sich bei Patienten mit gegen Reslizumab gerichteten Antikörpern nicht von der bei Patienten, die keine gegen Reslizumab gerichteten Antikörper aufwiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Übersicht zur klinischen Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Reslizumab bei eosinophilem Asthma (Eosinophile im Blut ≥ 400 μl^{-1}) wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studien I bis III) über 16 bis 52 Wochen untersucht, an denen 1.268 Patienten teilnahmen, deren mittelschweres bis schweres Asthma mit mittleren bis hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide (ICS) (mindestens 440 µg Fluticasonpropionat täglich oder äquivalent) mit oder ohne anderen Antiasthmatika nur unzureichend zu kontrollieren war; eine vorherige Immuntherapie mit stabilen Allergenen war erlaubt.

Studien I und II waren 52-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Patienten, die in den vorausgegangenen zwölf Monaten mindestens eine Asthma-Exazerbation hatten, die einer systemischen Kortikosteroid-Anwendung bedurfte. OCS-Erhaltungstherapien (Prednison-Äquivalenzdosis von bis zu 10 mg pro Tag) waren erlaubt. Die Patienten erhielten 13 Dosen mit Placebo oder mit 3 mg/kg Reslizumab, die einmal alle 4 Wochen verabreicht wurden.

Studie III war eine 16-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Eine vorherige Asthma-Exazerbation war für diese Studie nicht erforderlich. OCS-Erhaltungstherapien waren nicht erlaubt. Die Patienten erhielten 4 Dosen mit Placebo oder mit 0,3 mg/kg bzw. 3 mg/kg Reslizumab, die einmal alle 4 Wochen verabreicht wurden.

Tabelle 3 zeigt die Demografie und Merkmale zu Studienbeginn in den Studien I, II und III.

Tabelle 3: Demografie und Merkmale zu Studienbeginn in den Asthma-Studien I-III

Demografie oder Merkmale zu Studienbeginn	Studie I (n = 489)	Studie II (n = 464)	Studie III (n = 315)
Demographie			
Alter, Mittelwert in Jahren	46,65	46,97	43,89
Dauer der Asthma-Erkrankung, Mittelwert in Jahren	19,28	18,41	20,35
Lungenfunktionstests			
FEV_1[a] vor Bronchodilatation, vorhergesagter Mittelwert in %	64,31	69,21	70,14
Eosinophilenzahlen			
Mittlere Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn, μl^{-1}	660	649	614
Exazerbationen in der Vorgeschichte			
Mittlere Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr	1,99	1,94	2,03
Anteil Patienten mit den Stufen 4 und 5 gemäß GINA[c]			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
Patienten mit refraktärem Asthma[d]			
%	34	31	n. v.[b]

[a] FEV_1 = Einsekundenkapazität

[b] n. v. = nicht verfügbar

[c] Die GINA-Klassifizierung basiert auf der Definition der *Global Initiative for Asthma* (GINA):

Patienten der GINA-Stufe 4 erhielten mittlere bis hohe Dosen ICS sowie ein weiteres Antiasthmatikum.

Patienten der GINA-Stufe 5 erhielten zusätzlich eine begleitende OCS-Erhaltungstherapie.

[d] Der Anteil an Patienten mit refraktärem Asthma (entspricht der Definition für refraktäres Asthma, die im Jahr 2000 auf dem von der *American Thoracic Society* [ATS]/*European Respiratory Society* [ERS]

gehaltenen Seminar getroffen wurde) in den Studien I und II wurde *post-hoc* analysiert.

Studien I und II

In den Studien I und II bestand der primäre Wirksamkeitsparameter in der Häufigkeit der Asthma-Exazerbationen bei jedem Patienten während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums. In beiden Studien war eine Asthma-Exazerbation definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die der folgenden medizinischen Intervention bedurfte:

1) Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder erhöhter Bedarf an ICS-Behandlungen über 3 oder mehr Tage und/oder

2) Asthma-bedingte Notfallbehandlung, die mindestens zu einer der folgenden Situationen führte: ungeplanter Besuch beim jeweiligen Facharzt zur Behandlung mit Inhalativa oder einer anderen dringenden Behandlung, um eine Verschlechterung von Asthma-Symptomen zu verhindern; ein Besuch in der Notaufnahme zur Behandlung des Asthmas; oder Asthma-bedingte Krankenhauseinweisung.

Gesamtpopulation

In den Studien I und II kam es bei Patienten, die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, zu signifikanten Verringerungen bei den Asthma-Exazerbationen (50 % bzw. 59 %) im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4). Die Verringerung belief sich insgesamt auf 54 %.

Tabelle 4: Häufigkeit der Asthma-Exazerbationen während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums – Studien I und II, integrierte Daten (Studien I und II) für die Gesamtpopulation und die Untergruppe GINA 4 und 5

	Behandlungsgruppen (n)	Asthma-Exazerbationsrate[a]	Verringerung in %
Daten nach Studie			
Studie I	3 mg/kg Reslizumab (n = 245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Studie II	3 mg/kg Reslizumab (n = 232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Studien I und II integriert			
Gesamtpopulation	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % (p < 0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Untergruppe GINA 4 und 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] Rate wurde nach Stratifikationsfaktoren adjustiert (zu Studienbeginn angewendete OCS und geographische Region).

[b] KI = Konfidenzintervall

In der Patienten-Untergruppe, die OCS-Therapien zur Behandlung ihrer Asthma-Exazerbation benötigte, konnte Reslizumab die Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen um 56 % (p < 0,0001) in Studie I und um 60 % (p < 0,0001) in Studie II nachweislich verringern. Unter 3 mg/kg Reslizumab wurde eine statistisch nicht signifikante Verringerung der Asthma-Exazerbationen beobachtet, die zu einer Krankenhauseinweisung oder dem Aufsuchen einer Notaufnahme führten (34 % [p = 0,2572] in Studie I und 31 % [p = 0,4020] in Studie II).

Der Anteil der Patienten, bei denen es während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums in den Studien I und II zu keiner Asthma-Exazerbation kam, war in der 3-mg/kg-Reslizumab-Gruppe höher (62 % bzw. 75 %) als in der Placebogruppe (46 % bzw. 55 %).

Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma

In den Studien I und II wird von einem schweren eosinophilen Asthma ausgegangen, wenn ein Patient in die GINA-Stufen 4 und 5 eingeordnet werden kann (mittlere bis hochdosierte ICS [≥ 440 µg Fluticasonpropionat] plus ein weiteres Antiasthmatikum, mit oder ohne OCS-Erhaltungstherapie) und zu Behandlungsbeginn eine Eosinophilenzahl von ≥ 400 μl^{-1} im Blut aufweist. Eine Kohorte von 763 Patienten erfüllte in den Studien I und II dieses Kriterium, und der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist in Tabelle 4 aufgeführt. In den integrierten Studien I und II zeigten Patienten unter Behandlung mit Reslizumab 3 mg/kg eine signifikante Verringerung von Asthma-Exazerbationen (56 % für die Untergruppe GINA 4 und 5) im Vergleich zu Placebo.

Die Auswirkung von einmal alle 4 Wochen verabreichtem 3 mg/kg Reslizumab hinsichtlich der sekundären Endpunkte, wie etwa FEV_1, *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) und *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI), spricht ebenfalls für die Wirksamkeit von 3 mg/kg Reslizumab im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen wurden bereits 4 Wochen nach der ersten Dosis von Reslizumab beobachtet (AQLQ 16 Wochen), wobei die Verbesserungen bis Woche 52 anhielten.

Die Ergebnisse für FEV_1, ACQ und AQLQ sind in Tabelle 5 unten für die Gesamtpopulation sowie für die Untergruppe GINA 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 5: Behandlungsunterschied als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn für ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsvariablen – integrierte Daten (Studien I und II) für die Gesamtpopulation und die Untergruppe GINA 4 und 5

	Gesamtpopulation		Untergruppe GINA 4 und 5	
Wirksamkeitsvariable[a]	**Über 16 Wochen**	**Über 52 Wochen**	**Über 16 Wochen**	**Über 52 Wochen**
FEV_1 (ml)				
Mittlere Differenz (95%-KI[b]) (p-Wert)	117 (73, 160) (p < 0,0001)	110 (66, 154) (p < 0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Mittlere Differenz (95%-KI) (p-Wert)	-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				
Mittlere Differenz (95%-KI) (p-Wert)	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] Die Werte stehen für den Behandlungsunterschied zwischen Placebo und Reslizumab 3 mg/kg auf Grundlage der adjustierten Mittelwerte über den angegebenen Zeitraum für jede Behandlungsgruppe, außer für die Veränderung des AQLQ bis Woche 16, die der erste Zeitpunkt war, an dem der AQLQ ausgewertet wurde.

[b] KI = Konfidenzintervall.

Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma

Reslizumab führte sowohl in der refraktären (59 %) als auch in der nicht-refraktären Population (49 %) zu einer signifikanten Verringerung von Asthma-Exazerbationen gegenüber Placebo. Die Ergebnisse wurden durch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte belegt und standen in Einklang mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

Studie III

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der FEV_1 nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. In Studie III kam es bei Patienten, die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, im Vergleich zum Ausgangswert zu signifikant stärkeren Zunahmen bei der FEV_1 als unter Placebo (Behandlungsunterschied: 160 ml, p = 0,0018). Verbesserungen der FEV_1 waren 4 Wochen nach der ersten Reslizumab-Dosis zu verzeichnen.

Immunogenität

In 16 bis 52 Wochen andauernden placebokontrollierten Phase-3-Studien wurden bei 53 von 983 Patienten mit Asthma (5 %), die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, niedrige Titer von häufig nur vorübergehend auftretenden Antikörpern gegen Reslizumab gefunden. In einer unverblindeten Phase-3-Fortsetzungsstudie wurden bei 49 von 1.014 Patienten mit Asthma (5 %), die bis zu 36 Monate lang 3 mg/kg Reslizumab erhielten, niedrige Titer von häufig nur vorübergehend auftretenden Antikörpern gegen Reslizumab gefunden. Die systemische Reslizumab-Exposition scheint durch die gegen Reslizumab gerichteten Antikörper nicht beeinträchtigt zu werden. Die Antikörper hatten keine Auswirkung auf die klinische Pharmakodynamik, Wirksamkeit oder Sicherheit.

Ethnische Herkunft

Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass sich die Pharmakokinetik von Reslizumab zwischen ethnischen Gruppen (Weiße, Schwarze und Asiaten) nicht signifikant unterscheidet. Zu nicht weißen ethnischen Populationen liegen nur begrenzt Daten zur Sicherheit vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CINQAERO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Asthma gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Im Rahmen zweier 52-wöchigen Exazerbationsstudien (Studien I und II) und einer 16-wöchigen Lungenfunktionsstudie (Studie III) erhielten 39 pädiatrische Patienten mit Asthma, die 12 bis 17 Jahre alt waren, randomisiert 0,3 mg/kg Reslizumab, 3 mg/kg Reslizumab oder Placebo. Lediglich die Patienten, die an den Studien I und II teilnahmen, mussten im Jahr vor Studienbeginn mindestens eine Asthma-Exazerbation, die einer systemischen Kortikosteroid-Anwendung bedurfte, aufweisen. Asthma-Exazerbationen wurden nur in den Exazerbationsstudien bewertet (Studien I und II: 3 mg/kg Reslizumab [n = 14] und Placebo [n = 11]). Bei dieser Altersgruppe war keine Behandlungswirkung auf die Asthma-Exazerbationen zu

beobachten (relatives Risiko der Asthma-Exazerbation [Reslizumab/Placebo] von 2,09). Angesichts der geringen Fallzahl und der Unausgewogenheit der Ausgangsmerkmale infolge der Untergruppenanalyse können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Maximale Serumkonzentrationen von etwa 80 µg/ml sind üblicherweise zum Infusionsende hin zu beobachten. Ausgehend vom Maximalwert kommt es im Allgemeinen zu einer biphasischen Abnahme der Reslizumab-Konzentrationen im Serum. Nach Mehrfachgabe kommt es zu einem Anstieg der Reslizumab-Konzentrationen im Serum auf das etwa 1,5- bis 1,9-Fache. Im Dosisbereich von 0,3 mg/kg bis 3,0 mg/kg war keine offensichtliche Abweichung von der dosisproportionalen Pharmakokinetik von Reslizumab zu beobachten. Die interindividuelle Variabilität der maximalen und Gesamtexposition liegt bei etwa 20-30 %.

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse scheinen gegen Reslizumab gerichtete zirkulierende Antikörper keine Auswirkung auf die systemische Reslizumab-Exposition zu haben.

Verteilung
Reslizumab weist ein Verteilungsvolumen von etwa 5 l auf, was auf eine minimale Verteilung in das extravasale Gewebe schließen lässt.

Biotransformation
Wie bei anderen monoklonalen Antikörpern geht man auch bei Reslizumab davon aus, dass es durch enzymatische Proteolyse in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird. Da Reslizumab an ein gelöstes Ziel bindet, ist eine vom Ziel unabhängige lineare Clearance zu erwarten.

Elimination
Die Clearance von Reslizumab beträgt etwa 7 ml/Stunde. Die Halbwertszeit von Reslizumab liegt bei etwa 24 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Pharmakokinetik von Reslizumab bei Erwachsenen (18-65 Jahre; n = 759) war vergleichbar mit der bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre; n = 30).

Kinder und Jugendliche
Bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (n = 15) stimmte der Bereich der systemischen Expositionen mit dem der anderen Gruppen überein, auch wenn der Median etwas niedriger lag als bei erwachsenen Patienten (18-65 Jahre; n = 759) und älteren Patienten (älter als 65 Jahre; n = 30).

Geschlecht
Bei der Pharmakokinetik von Reslizumab gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Ethnische Herkunft
Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass sich die Pharmakokinetik von Reslizumab zwischen ethnischen Gruppen (Weiße, Schwarze und Asiaten) nicht signifikant unterscheidet.

Eingeschränkte Leberfunktion
Reslizumab wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Eine direkte Auswirkung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Reslizumab ist nicht zu erwarten, da Antikörper hauptsächlich auf katabolischem Wege abgebaut werden. In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Patienten entsprechend ihrer zu Studienbeginn ermittelten Leberfunktion klassifiziert. Bei den meisten Patienten waren die Werte der Leberfunktionstests normal (n = 766, etwa 95 %) oder leicht erhöht (entweder, im ersten Fall, Gesamtbilirubin oberhalb der oberen Normgrenze [ONG], aber weniger oder gleich dem 1,5-Fachen der ONG oder, im zweiten Fall, Aspartat-Aminotransferase oberhalb der ONG und Gesamtbilirubin weniger oder gleich der ONG; n = 35, etwa 4 %). Zwischen diesen Gruppen war kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Reslizumab zu beobachten.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Da Reslizumab ein Antikörper mit einem Molekulargewicht von 147 kDa ist, wird eine Ausscheidung über den Urin nicht erwartet. In der populationspharmakokinetischen Analyse war die Nierenfunktion bei den meisten Patienten normal (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] größer als oder gleich 90 ml/min/1,73 m^2; n = 294, etwa 37 %), leicht eingeschränkt (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2; n = 446, etwa 56 %) oder mittelschwer eingeschränkt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2; n = 63, etwa 8 %). Zwischen diesen Nierenfunktionsgruppen war kein nennenswerter Unterschied in der Pharmakokinetik von Reslizumab zu beobachten. Reslizumab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Verdünntes Arzneimittel
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für bis zu 16 Stunden bei 2 °C-8 °C und 25 °C in 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung und vor Licht geschützt nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit und -bedingungen vor der Anwendung nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 16 Stunden bei 2 °C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,5 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (klares Typ-I-Glas), verschlossen mit einem Stopfen aus mit Poly(ethylen-co-tetrafluorethylen) beschichtetem Butylgummi, der von einem gebördelten Aluminiumring und einem weißen Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff bedeckt ist.

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (klares Typ-I-Glas), verschlossen mit einem Stopfen aus mit Poly(ethylen-co-tetrafluorethylen) beschichtetem Butylgummi, der von einem gebördelten Aluminiumring und einem blauen Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff bedeckt ist.

Packungsgrößen:
1 Durchstechflasche zu 2,5 ml
2 Durchstechflaschen zu 2,5 ml
1 Durchstechflasche zu 10 ml
2 Durchstechflaschen zu 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

CINQAERO ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch erhältlich.
Die Infusionslösung darf nach der Verdünnung nur intravenös angewendet werden und ist wie folgt auf aseptische Weise zuzubereiten:

CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zubereitung der Infusionslösung

1. CINQAERO aus dem Kühlschrank nehmen. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
2. Das Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell kontrolliert werden. Es ist ein klares bis leicht trübes opaleszierendes, farbloses bis leicht gelbliches Konzentrat. Es können proteinartige Partikel im Konzentrat enthalten sein, die durchsichtigen bis weißen unförmigen Partikeln ähneln, von denen einige fibrös aussehen können. Dies ist bei proteinhaltigen Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Konzentrat darf nicht verwendet werden, wenn Verfärbungen (außer einer leichten Gelbfärbung) oder fremde Partikel vorhanden sind.
3. Die benötigte Menge des Konzentrats sollte mittels einer geeigneten Injektionsspritze aus einer oder mehreren Durchstechflaschen entnommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
4. Den Inhalt der Spritze(n) langsam in einen Infusionsbeutel geben, in dem 50 ml einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung enthalten sind. Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Das Arzneimittel darf, außer mit einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
5. In der Durchstechflasche verbleibendes Konzentrat muss verworfen werden.
6. Es wird empfohlen, die Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung anzuwenden. CINQAERO-Lösungen, die in einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt wurden, können bis zu 16 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C-8 °C (oder unter 25 °C, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde) vor Licht geschützt aufbewahrt werden.
7. CINQAERO ist kompatibel mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefin (PO).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1125/001 1 Durchstechflasche zu 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 Durchstechflasche zu 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 Durchstechflaschen zu 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 Durchstechflaschen zu 2,5 ml

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.