

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CINQAERO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от концентрата съдържа 10 mg реслизумаб (reslizumab) (10 mg/ml).

Всеки флакон от 2,5 ml съдържа 25 mg реслизумаб.

Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg реслизумаб.

Реслизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, произведено от миеломни клетки на мишки (NS0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 2,5 ml съдържа 0,05 mmol (1,15 mg) натрий.

Всеки флакон от 10 ml съдържа 0,20 mmol (4,6 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко мътен, опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с рН 5,5. Възможно е наличие на протеинови частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CINQAERO е показан за добавъчна терапия при възрастни пациенти с тежка еозинофилна астма, недостатъчно контролирана въпреки високите дози инхалаторни кортикостероиди плюс други лекарствени продукти за поддържащо лечение (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

CINQAERO трябва да бъде предписан от лекар с опит в диагностицирането и лечението на гореспоменатото показание (вж. точка 4.1).

Дозировка

CINQAERO се прилага като интравенозна инфузия веднъж на всеки четири седмици.

Пациенти под 35 kg или над 199 kg

Препоръчителната доза е 3 mg/kg телесно тегло. Необходимият обем (в ml) от флакона(ите) трябва да се изчисли, както следва: 0,3 x телесното тегло на пациента (в kg).

Пациенти между 35 kg и 199 kg

Препоръчителната доза се достига, като се използва базираната на флакони схема на прилагане в Таблица 1 по-долу. Препоръчителната доза е базирана на телесното тегло на пациента и трябва да се коригира само при значителни промени в телесното тегло.

Таблица 1: Базирана на флакони схема* за пациенти с телесно тегло между 35 kg и 199 kg

Телесно тегло (kg)	Обща доза реслизумаб (mg)	Брой от всеки вид флакони**	
		Флакони с 10 ml концентрат (100 mg реслизумаб)	Флакони с 2,5 ml концентрат (25 mg реслизумаб)
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

* Тази схема на прилагане е базирана на максимална доза 3 mg/kg.
 ** Трябва да се използва номиналният обем на флаконите (10 ml или 2,5 ml за всеки флакон).
 *** Няма проведени проучвания при пациенти с тегло над 188 kg.

Продължителност на лечението

CINQAERO е предназначен за дългосрочно лечение.

Поне веднъж годишно трябва да се взема решение за продължаване на терапията на базата на тежестта на заболяването и нивото на контрола върху обострянятия.

Пропуснатата доза

Ако е пропусната една инфузия на реслизумаб на планираната дата, приложението трябва да се възобнови възможно най-скоро при назначената доза и схема на прилагане. Не трябва да се взема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени данни от употребата на реслизумаб при пациенти на възраст над 75 години. На базата на подобна експозиция на реслизумаб, наблюдавана при пациенти на възраст над 65 години, в сравнение с пациенти на възраст от 18 до <65 години, не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на CINQAERO при деца и юноши на възраст до 17 години не са установени.

Липсват данни за деца на възраст до 11 години. Наличните понастоящем данни при юноши от 12 до 17 години са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Този лекарствен продукт е само за интравенозна инфузия. Той не трябва да се въвежда по подкожен, перорален или интрамускулен път.

Подходящият обем концентрат трябва да се инжектира в инфузионен сак, съдържащ 50 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага като болус инжекция или като неразреден концентрат.

Инфузията трябва да се прекрати веднага, ако пациентът получи реакция на свръхчувствителност към реслизумаб или към някое от помощните вещества (вж. точка 4.4).

Указания за приложение

1. CINQAERO трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен да овладее реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Пациентът трябва да бъде наблюдаван през цялото време, докато продължава инфузията и за достатъчен период след това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани как да разпознават симптомите на сериозни алергични реакции.
2. Ако инфузионният разтвор е съхраняван в хладилник, оставете го да достигне стайна температура (15°C-25°C).
3. Инфузионният разтвор трябва да се влива интравенозно в продължение на 20-50 минути. Времето на инфузията може да варира в зависимост от общия обем, който трябва да се влее.
4. Инфузионният разтвор не трябва да се влива едновременно в една и съща интравенозна линия с други лекарствени продукти. Не са провеждани проучвания за физична и биохимична съвместимост за оценка на едновременното приложение на реслизумаб с други лекарствени продукти.
5. За инфузията трябва да се използва инфузионна система с вграден, стерил, непириrogen филтър за еднократна употреба с ниско протеинно свързване (големина на порите 0,2 µm). CINQAERO е съвместим с полиетерсулфон (PES), поливинилиден флуорид (PVDF), найлон, целулозен ацетат (CA) вграден инфузионен филтър с ниско протеинно свързване.
6. След завършване на инфузията, промийте инфузионната система със стерил инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да е сигурно, че е приложено цялото количество CINQAERO инфузионен разтвор.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реслизумаб не трябва да се използва за лечение на тежки обостряния на астма.

По време на лечението може да се появят свързани с астмата симптоми или обостряния на астмата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се посъветват с лекар, ако астмата им остава неконтролирана или се влошава след започване на лечението.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с приложението

Съобщава се за остри системни реакции, включително анафилактични реакции, във връзка с приложение на реслизумаб (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции са наблюдавани по време на или в рамките на 20 минути след завършване на инфузията. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на или достатъчно дълго време след приложение на реслизумаб. При поява на анафилактична реакция, приложението на реслизумаб трябва веднага да се прекрати и да се проведе подходящо медицинско лечение; реслизумаб трябва да се спре окончателно (вж. точка 4.3).

Паразитни (хелминтни) инфекции

Еозинофилите може да участват в имунологичния отговор към някои хелминтни инфекции. Пациенти със съществуващи отпреди хелминтни инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с реслизумаб. Ако пациентите са инфектирани, докато получават лечение с реслизумаб и не отговорят на антихелминтното лечение, трябва да се помисли за временно прекратяване на терапията.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 4,6 mg натрий на флакон от 10 ml (1,15 mg натрий на флакон от 2,5 ml), които са еквивалентни на 0,23% (0,06%) от препоръчителния максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания с реслизумаб за взаимодействията. *In vitro* данни показват, че е малко вероятно IL-5 и реслизумаб да повлияят активността на CYP1A2, 3A4 и 2B6. На базата на свойствата на реслизумаб, не се очакват взаимодействия. Резултатите от популациония фармакокинетичен анализ потвърждават, че едновременната употреба както на левкотриенови антагонисти, така и на системни кортикостероиди не повлиява фармакокинетиката на реслизумаб (вж. точка 5.2).

Реслизумаб не е проучван при пациенти, приемащи едновременно имunosупресивни лекарствени продукти, различни от перорални кортикостероиди (ПОК); затова профилът на безопасност и ефикасност на реслизумаб не е известен при тези пациенти.

Реслизумаб не е проучван при пациенти, получаващи живи ваксини. Липсват данни за вторичното предаване на инфекция от лица, получаващи живи ваксини, на пациенти, получаващи реслизумаб, или за повлияването от нови имунизации при пациенти, получаващи реслизумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на реслизумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на CINQAERO по време на бременност. Реслизумаб има дълъг полуживот (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид.

Кърмене

Не е известно дали реслизумаб се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на реслизумаб в млякото. При хора, през първите няколко дни след раждането, може да преминат антитела в новородените с кърмата. В този кратък период не може да се изключи риск за кърмачето. След това, CINQAERO може да се използва в периода на кърмене, ако е подходящо.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета при хора. Наличните неклинични данни не предполагат ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CINQAERO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишена креатинфосфокиназа в кръвта (приблизително 2% от пациентите) и анафилактична реакция (вж. точка 4.4) (по-малко от 1% от пациентите).

Делът на пациентите, които са преустановили участието си поради някаква нежелана реакция по време на контролираните клинични проучвания е 1% и за двете групи - на лечение с реслизумаб 3 mg/kg и на лечение с плацебо.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщава се за следните нежелани реакции при приложение на реслизумаб по време на плацебо-контролирани проучвания за астма, с продължителност на лечението до 52 седмици, при доза 3 mg/kg, прилагана интравенозно. Нежеланите реакции са изброени по-долу в Таблица 2 по системо-органен клас и честота (честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести	Анафилактична реакция*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Нечести	Миалгия*
<i>Изследвания</i>	Чести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта*
*Вижте подточка “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу		

Описание на избрани нежелани реакции*Анафилактична реакция*

По време на плацебо контролирани и открити проучвания за астма се съобщава за анафилактична реакция като сериозна нежелана реакция, която се счита за свързана с реслизумаб при 3-ма пациенти (0,19%). Тези реакции са наблюдавани по време на или в рамките на 20 минути след завършване на инфузията на реслизумаб и са съобщени още при втората доза реслизумаб. Те са отзвучали напълно при стандартното лечение без остатъчен ефект. Проявите са включвали прояви от страна на кожата и лигавиците, диспнея, хрипове, стомашно-чревни симптоми и втрисане. Тези случаи са довели до преустановяване на лечението. Поради препокриване на признаците и симптомите, не е било възможно да се направи разлика между анафилактична реакция, друга реакция на свръхчувствителност и реакция, свързана с инфузията при всичките случаи (вж. точка 4.4).

Миалгия

При плацебо-контролираните проучвания за астма се съобщава за миалгия при 0,97% от пациентите (10 от 1 028) в групата на лечение с реслизумаб 3 mg/kg, в сравнение с 0,55% от пациентите (4 от 730) в плацебо-групата.

Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Повишенията на креатинфосфокиназата в кръвта са били преходни и безсимптомни и не са довели до преустановяване на лечението.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирани клинични проучвания, при 6 от 1 028 пациенти (0,6%), получаващи 3 mg реслизумаб, е имало поне едно съобщение за злокачествено заболяване, в сравнение с 2 от 730 пациенти (0,3%) в групата на лечение с плацебо. Злокачествените заболявания, наблюдавани при пациентите на лечение с реслизумаб, са били с различен характер и без да принадлежат към определен тъканен тип.

Педиатрична популация

Опитът при педиатрични пациенти е ограничен (вж. точка 5.1). Данните не показват разлика в профила на безопасност на реслизумаб при педиатрични пациенти, в сравнение с този при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата единична доза, приложена интравенозно, за която се съобщава, е 12,1 mg/kg и не е имала клинични последици за пациента. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се проследява за признаци и симптоми на някакви нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища за системно приложение; АТС код: R03DX08

Механизъм на действие

Реслизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло (IgG4, κ), насочено срещу човешкия интерлевкин-5 (IL-5). Реслизумаб се свързва специфично с IL-5 и пречи на свързването на IL-5 с неговия повърхностноклетъчен рецептор. IL-5 е ключов цитокин за диференциацията, съзряването, натрупването и активирането на човешките еозинофили. Реслизумаб свързва човешкия IL-5 с афинитет в пикомоларни концентрации, като блокира неговата биологична функция; следователно преживяемостта и активността на еозинофилиите се намаляват.

Фармакодинамични ефекти

Ефект върху еозинофилиите в храчката

Ефектът на реслизумаб при пациенти с астма и увеличен брой еозинофили в храчката (поне 3%) е оценен в 15-седмично, фаза 2, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване с приложение на реслизумаб 3 mg/kg. Еозинофилиите в храчката са били измервани в подгрупа от 38 възрастни пациенти в края на терапията. В това проучване, процентът на еозинофилиите в храчката е бил намален с 82% от средната изходна стойност 17,4% (стандартно отклонение: 15,9%) в края на терапията в групата на лечение с реслизумаб.

Ефект върху еозинофилиите в кръвта

В клиничните проучвания I и II с приложение на реслизумаб 3 mg/kg е наблюдаван намален брой еозинофили след първата доза и той се е запазил през 52-те седмици на лечение без признаци на тахифилаксия. В сборните данни, средният изходен брой еозинофили за групите на лечение с плацебо и реслизумаб е $655 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=476$) и $654 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=477$), а на седмица 52 - $514 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=405$) и $61 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=407$). Стойностите на еозинофилиите са започнали да се връщат към изходните при онези пациенти, които са завършили 90-дневната оценка за проследяване ($394 \mu\text{l}^{-1}$, $n=36$). Намаляването на еозинофилиите в кръвта е било свързано с нивата на реслизумаб.

Намаляването на броя на еозинофилиите в кръвта с използване на реслизумаб при пациенти с положителни резултати за антитела срещу реслизумаб не се различава от това при пациенти с отрицателни резултати за антитела срещу реслизумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Общ преглед на клиничната ефикасност

Ефикасността на реслизумаб при еозинофилна астма (еозинофили в кръвта $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) е оценена в три двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучвания I до III) с продължителност от 16 до 52 седмици, включващи 1 268 пациенти с умерена до тежка астма, неадекватно контролирана със средно висока до висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) (най-

малко 440 µg флутиказонов пропионат дневно или еквивалентна), със или без други контролери; предишна алергенна имунотерапия с постоянна доза е била допустима.

Проучвания I и II са били 52-седмични, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с поне едно обостряне на астмата, налагащо употреба на системен кортикостероид през последните дванадесет месеца. Поддържащо лечение с перорален кортикостероид (до 10 mg преднизонаов еквивалент дневно) е било допустимо. Пациентите са получили или 13 дози плацебо, или реслизумаб 3 mg/kg, прилаган веднъж на всеки 4 седмици.

Проучване III е било 16-седмично, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване. За това проучване не е имало изискване за наличие на предишно обостряне на астмата. Поддържащо лечение с перорален кортикостероид не е било допустимо. Пациентите са получили или четири дози плацебо, или реслизумаб 0,3 mg/kg или 3 mg/kg, прилаган веднъж на всеки 4 седмици.

В Таблица 3 са представени демографските и изходните характеристики на проучвания I, II и III.

Таблица 3: Демографски и изходни характеристики на проучванията за астма I-III

Демографски или изходни характеристики	Проучване I (n=489)	Проучване II (n=464)	Проучване III (n=315)
Демографски характеристики			
Възраст, средна в години	46,65	46,97	43,89
Продължителност на астмата, средна в години	19,28	18,41	20,35
Белодробни функционални тестове			
ФЕО ₁ ^a преди прилагане на бронходилататор, среден предсказан (%)	64,31	69,21	70,14
Брой еозинофили			
Изходен среден брой еозинофили в кръвта (µl ⁻¹)	660	649	614
Анамнеза за обостряния			
Среден брой обостряния в предходната година	1,99	1,94	2,03
Съотношение на пациентите в стъпки 4 и 5 по GINA^c			
GINA 4 (%)	68	70	79
GINA 5 (%)	13	9	<1
Пациенти с рефрактерна астма^f			
%	34	31	NA ^g
^b ФЕО ₁ =форсиран експираторен обем за 1 секунда			
^b NA=няма налични			

^в Класификацията на GINA е базирана на дефиницията на Глобалната инициатива за астма (Global Initiative for Asthma, GINA):

Пациентите от стъпка 4 по GINA са получавали средно висока до висока доза интравенозен кортикостероид плюс друг контролер.

Пациентите от стъпка 5 по GINA са получавали допълнително, като добавка, поддържаща доза перорален кортикостероид.

^г Процентът на пациентите с рефрактерна астма (базиран на дефиницията за рефрактерна астма от работната среща на Американското торакално общество [American Thoracic Society, ATS]/Европейското респираторно общество [European Respiratory Society, ERS] 2000) от проучвания I и II е анализиран с *post hoc* анализ.

Проучвания I и II

Критерият за първична ефикасност и за двете проучвания, I и II, е била честотата на обострянията на астмата за всеки пациент по време на 52-седмичния период на лечение. И при двете проучвания обострянето на астмата е било определяно като влошаване на астмата, което е наложило следващата медицинска интервенция:

1) употреба на системни кортикостероиди или увеличаване на употребата на интравенозни кортикостероиди за 3 или повече дни, и/или

2) спешно лечение, свързано с астма, включително поне едно от следните: непланирана визита при техния медицински специалист за лечение с небулизатор или друго спешно лечение за превенция на влошаването на симптомите на астма; посещение в спешен кабинет за лечение, свързано с астма; или хоспитализация, свързана с астма.

Обща популация

При проучвания I и II, пациентите, получаващи реслизумаб 3 mg/kg са имали значително намаляване на обострянията на астмата (съответно 50% и 59%), в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4). Общото намаление е 54%.

Таблица 4: Честота на обострянания на астмата по време на 52-седмичния период на лечение – проучвания I и II, интегрирани данни (проучвания I и II) за общата популация и подгрупа 4 и 5 по GINA

	Рамена на лечение (n)	Честота на обострянания на астмата ^a	намаление (%)
Данни по проучвания			
Проучване I	Реслизумаб 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Плацебо (n=244)	1,80	
Проучване II	Реслизумаб 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Плацебо (n=232)	2,12	
Интегрирани проучвания I и II			
Обща популация	Реслизумаб 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Плацебо (n=476)	1,81	
Подгрупа 4 и 5 по GINA	Реслизумаб 3 mg/kg (n=383)	0,85	56%
	95% ДИ ^b	(0,64, 1,12)	
	Плацебо (n=380)	1,95	
	95% ДИ	(1,50, 2,53)	
^a Честота, преизчислена за стратифициращите фактори (употреба на перорални кортикостероиди на изходно ниво и географски регион).			
^b ДИ = Доверителен интервал			

В подгрупата на пациентите, нуждаещи се от курсове на лечение с перорални кортикостероиди за овладяване на обострянания на тяхната астма, е показано, че реслизумаб намалява честотата на обострянания на астмата с 56% (p<0,0001) и 60% (p<0,0001), съответно в проучване I и проучване II. При приложение на реслизумаб 3 mg/kg е наблюдавано намаляване на обострянания на астмата, водещи до хоспитализация или посещение на спешен кабинет, което не е статистически значимо (34% [p=0,2572] и 31% [p=0,4020], съответно в проучване I и проучване II).

Делът на пациентите, които не са имали обостряне на астмата по време на 52-седмичния период на лечение, е бил по-висок в групата на лечение с реслизумаб 3 mg/kg (62% и 75%) в сравнение с групата на лечение с плацебо (46% и 55%), съответно в проучвания I и II.

Пациенти с тежка еозинофилна астма

При проучвания I и II с тежка еозинофилна астма са определени всички пациенти, попадащи в стъпки 4 и 5 по GINA (умерена до висока доза интравенозен кортикостероид [$\geq 440 \mu\text{g}$ флутиказонов пропионат] плюс друг контролер, със или без поддържащо лечение с перорален кортикостероид), с брой на еозинофилите в кръвта $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ при започване на лечението. Една група от 763 пациенти в рамките на проучвания I и II е отговорила на този критерий; първичният резултат за ефикасност е представен в Таблица 4. При интегрирани проучвания I и II пациентите, получаващи реслизумаб 3 mg/kg са имали значително намаляване на обострянания на астмата (56% за подгрупа 4 и 5 по GINA), в сравнение с плацебо.

Ефектът на реслизумаб 3 mg/kg, прилаган веднъж на всеки 4 седмици върху вторичните крайни точки, включително ФЕО₁, резултата по Въпросника за качеството на живот при астма (Asthma

Quality of Life Questionnaire, AQLQ), резултата по Въпросника за контрол на астмата (Asthma Control Questionnaire, ACQ), и резултата по Помощния индекс на симптомите на астма (Asthma Symptom Utility Index, ASUI) допълнително потвърждава ефикасността на реслизумаб 3 mg/kg в сравнение с плацебо. Подобрения са наблюдавани още на 4-тата седмица след първата доза реслизумаб (в AQLQ на 16-та седмица) и са се запазили до седмица 52.

Резултатите за ФЕО₁, ACQ и AQLQ са показани в Таблица 5 по-долу за общата популация и подгрупа 4 и 5 по GINA.

Таблица 5: Разлика в резултатите от лечението и средна промяна от изходно ниво за избрани вторични променливи на ефикасността – интегрирани данни (проучвания I и II) за общата популация и подгрупа 4 и 5 по GINA

	Обща популация		Подгрупа 4 и 5 по GINA	
Променлива на ефикасността ^a	В продължение на 16 седмици	В продължение на 52 седмици	В продължение на 16 седмици	В продължение на 52 седмици
ФЕО ₁ (ml)				
Средна разл. (95% ДИ) (p-стойност)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Средна разл. (95% ДИ) (p-стойност)	-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				
Средна разл. (95% ДИ) (p-стойност)	0,226 (0,094, 0,359) (p=0,0001)	0,272 (0,155, 0,388) (p=0,0001)	(0,151, 0,438)	0,346 (0,219, 0,473)
^a Стойностите представляват разликата в ефекта от лечението между плацебо и реслизумаб 3 mg/kg на базата на преизчислените средни стойности за посочения времеви период за всяка група на лечение, с изключение на промяната в AQLQ до седмица 16, което е първата времева точка, в която е направена оценка по AQLQ.				
^b ДИ = Доверителен интервал.				

Пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма

Реслизумаб предизвиква значително намаляване на обострянията на астмата в сравнение с плацебо в рефрактерната популация (59%) и нерепрактерната популация (49%). Резултатите са били подкрепени от вторичните крайни точки за ефикасност и са в съответствие с общата популация.

Проучване III

Първичната крайна точка е била промяната във ФЕО₁ от изходно ниво в продължение на 16 седмици. В проучване III, пациентите, получаващи реслизумаб 3 mg/kg, са имали значително по-големи повишения на ФЕО₁ от изходно ниво в сравнение с плацебо (разлика в ефекта от лечението: 160 ml, p=0,0018). Отбелязани са подобрения във ФЕО₁ на 4-тата седмица след първата доза реслизумаб.

Имуногенност

В плацебо контролирани проучвания фаза 3 с продължителност 16 до 52 седмици, са забелязани анти-реслизумаб антитела с нисък титър, често преходни, при 53 от 983 пациенти с астма (5%), получаващи реслизумаб при доза 3 mg/kg. В едно открито продължение на проучването фаза 3 са забелязани анти-реслизумаб антитела с нисък титър, често преходни при 49 от 1 014 пациенти с астма (5%), които са получавали реслизумаб 3 mg/kg в продължение на до 36 месеца. Оказва се, че системната експозиция на реслизумаб не се повлиява от анти-

реслизумаб антителата. Антителата нямат влияние върху клиничната фармакодинамика, ефикасността или безопасността.

Етническа принадлежност

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на реслизумаб не се различава значително между етническите групи (бели, чернокожи и азиатци). Има ограничени данни при не-белите етнически популации.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със CINQAERO в една или повече подгрупи на педиатричната популация при астма (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

39 педиатрични пациенти с астма, от 12 до 17 години, са били рандомизирани да получават реслизумаб 0,3 mg/kg, реслизумаб 3 mg/kg или плацебо като част от две 52-седмични проучвания на обострянията (проучвания I и II) и едно 16-седмично проучване на белодробната функция (проучване III). В проучвания I и II пациентите е трябвало да имат най-малко едно обостряне на астмата, наложило употреба на системен кортикостероид, в годината преди включването в проучването. Обострянията на астмата са оценени само в проучванията на обострянията (проучвания I и II: реслизумаб 3 mg/kg [n=14] и плацебо [n=11]). Не е наблюдаван лечебен ефект върху обострянията на астмата за тази възрастова група (съотношение на честота на обострянията [реслизумаб/плацебо] - 2,09). Поради малкия размер на извадката и дисбаланса в резултатите от анализа на подгрупите на изходно ниво, не може да се направи заключение относно ефикасността при астма в педиатричната популация.

5.2 Фармакодинамични свойства

Пикови серумни концентрации от приблизително 80 µg/ml се наблюдават типично в края на инфузията. Серумните концентрации на реслизумаб обикновено се понижават от пика по бифазен начин. След многократни дози, серумните концентрации на реслизумаб се увеличават приблизително 1,5- до 1,9-пъти. Не е отбелязано явно отклонение от пропорционалната на дозата фармакокинетика на реслизумаб в дозовия интервал от 0,3 mg/kg до 3,0 mg/kg. Вариационността между отделните пациенти в пиковата и общата експозиция е приблизително 20-30%.

На базата на популационен фармакокинетичен анализ е показано, че системната експозиция на реслизумаб не се повлиява от циркулиращите анти-реслизумаб антитела.

Разпределение

Реслизумаб има обем на разпределение приблизително 5 l, което предполага минимално разпределение в екстраваскуларните тъкани.

Биотрансформация

Също като при други моноклонални антитела се предполага, че реслизумаб се разгражда чрез ензимна протеолиза до малки пептиди и аминокиселини. Тъй като реслизумаб се свързва с разтворим таргет, очаква се линеен, не-таргетно-медиран клирънс.

Елиминиране

Клирънсът на реслизумаб е приблизително 7 ml/час. Реслизумаб има полуживот около 24 дни.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на реслизумаб е била подобна при възрастни (на възраст 18-65 години; n=759) и пациенти в старческа възраст (на възраст над 65 години; n=30).

Педиатрична популация

Диапазонът на системната експозиция при пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години (n=15) се припокрива с този при другите групи, въпреки че средната стойност е малко по-ниска отколкото при възрастни пациенти (на възраст 18-65 години; n=759) и пациенти в старческа възраст (на възраст над 65 години; n=30).

Пол

Фармакокинетиката на реслизумаб не се е различавала значително между мъже и жени.

Етническа принадлежност

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на реслизумаб не се различава значително между етническите групи (бели, чернокожи и азиатци).

Чернодробно увреждане

Реслизумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Не се очаква директен ефект на чернодробната функция върху фармакокинетиката на реслизумаб, защото антителата по принцип се отделят чрез катаболизъм. В един популационен фармакокинетичен анализ пациентите са класифицирани по изходни нива на чернодробната функция. Повечето пациенти са имали нормални резултати от чернодробните функционални тестове (n=766, приблизително 95%) или умерено увеличени стойности от чернодробните функционални тестове (или, в първия случай, общ билирубин над горната граница на нормата [ГГН], но по-нисък от или равен на 1,5 пъти ГГН, или, във втория случай, аспартат аминотрансфераза по-висока от ГГН и общ билирубин по-нисък от или равен на ГГН; n=35, приблизително 4%). Не е наблюдавана значителна разлика във фармакокинетиката на реслизумаб сред тези групи.

Бъбречно увреждане

Реслизумаб е антитяло с молекулна маса 147 килодалтона и затова не се очаква да се екскретира в урината. При популационния фармакокинетичен анализ повечето пациенти са имали нормална бъбречна функция (изчислена скорост на гломерулна филтрация [estimated glomerular filtration rate, eGFR] по-висока или равна на 90 ml/min/1,73 m²; n=294, приблизително 37%), леко бъбречно увреждане (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n=446, приблизително 56%), или умерено бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n=63, приблизително 8%). Не е наблюдавана значима разлика във фармакокинетиката на реслизумаб сред тези групи според бъбречната функция. Реслизумаб не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане или бъбречно заболяване в последен стадий.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

Разреден лекарствен продукт

Химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани при 2°C-8°C и при 25°C в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) на защитено от светлина място за до 16 часа.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надхвърлят 16 часа при 2°C-8°C, освен ако разреждането не е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,5 ml концентрат във флакон от прозрачно стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие от поли(етилен-ко-тетрафлуороетилен), покрита с алуминиева обкатка и бяло, пластмасово отчупващо се капаче.

10 ml концентрат във флакон от прозрачно стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие от поли(етилен-ко-тетрафлуороетилен), покрита с алуминиева обкатка и синьо пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковки:

- 1 флакон от 2,5 ml
- 2 флакона от 2,5 ml
- 1 флакон от 10 ml
- 2 флакона от 10 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

CINQAERO се предлага като концентрат за инфузионен разтвор във флакон за еднократна употреба. Инфузионният разтвор е предназначен само за интравенозно приложение след разреждане и трябва да се приготвя, като се използва асептична техника, както следва:

Приготвяне на инфузионния разтвор

1. Извадете CINQAERO от хладилника. Не разклащайте флакона.

2. Преди употреба лекарственият продукт трябва да се прегледа визуално. Концентратът е бистър до леко мътен, опалесцентен, безцветен до бледо жълт. В концентрата може да има протеинови частици, които се виждат като полупрозрачни до бели аморфни частици, някои от които може да изглеждат нишковидни. Това не е необичайно за протеиновите разтвори. Концентратът не трябва да се използва, ако е оцветен (освен бледо жълт) или ако в него има чужди частици.
3. Трябва да се използва подходяща спринцовка, за да се изтегли необходимото количество концентрат от флакона(ите) (вж. точка 4.2).
4. Бавно инжектирайте съдържанието на спринцовката(ите) в инфузионния сак, съдържащ 50 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Внимателно обърнете сака, за да размесите разтвора. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
5. Всяко останало количество от концентрата във флакона трябва да се изхвърли.
6. Препоръчва се инфузионният разтвор да се прилага веднага след приготвяне. Разтвори на CINQAERO, разреждени в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), могат да бъдат съхранявани в хладилник при 2°C-8°C (или не над 25°C, ако разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия), на защитено от светлина място за до 16 часа.
7. CINQAERO е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1125/001 - 1 флакон от 10 ml
EU/1/16/1125/002 - 1 флакон от 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 - 2 флакона от 10 ml
EU/1/16/1125/004 - 2 флакона от 2,5 ml

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 август 2016 г.
Дата на последно подновяване: 1 юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CINQAERO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
реслизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки милилитър от концентрата съдържа 10 mg реслизумаб.

Един флакон от 2,5 ml съдържа 25 mg реслизумаб.

Един флакон от 10 ml съдържа 100 mg реслизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

2 флакона

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение, само след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1125/001 1 флакон от 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 флакон от 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 флакона от 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 флакона от 2,5 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CINQAERO 10 mg/ml стерилен концентрат
реслизумаб

Интравенозно приложение, само след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

CINQAERO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор реслизумаб

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CINQAERO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен CINQAERO
3. Как се прилага CINQAERO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CINQAERO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CINQAERO и за какво се използва

Какво представлява CINQAERO

CINQAERO съдържа активното вещество реслизумаб, моноклонално антитяло, вид протеин, който разпознава и свързва специфично прицелно вещество в тялото.

За какво се използва CINQAERO

CINQAERO се използва за лечение на тежка еозинофилна астма при възрастни пациенти (на възраст 18 години и по-големи), когато състоянието не е достатъчно добре контролирано, въпреки лечението с високи дози инхалаторни кортикостероиди заедно с друго лекарство за астма. Еозинофилната астма е вид астма, при която пациентите имат твърде много еозинофили в кръвта и белите дробове. CINQAERO се използва заедно с други лекарства за лечение на астма (инхалаторни кортикостероиди плюс други лекарства за астма).

Как действа CINQAERO

CINQAERO блокира действието на интерлевкин-5 и намалява броя на еозинофилите в кръвта и белите Ви дробове. Еозинофилите са бели кръвни клетки, участващи във възпалението при астма. Интерлевкин-5 е протеин, произвеждан от Вашето тяло, който играе ключова роля във възпалението при астма, като активира еозинофилите.

Какви са ползите от употребата на CINQAERO

CINQAERO намалява честотата на внезапни пристъпи на Вашата астма, помага Ви да дишате по-добре и намалява симптомите Ви на астма.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен CINQAERO

Не трябва да Ви бъде прилаган CINQAERO:

- ако сте алергични към реслизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен CINQAERO:

- ако имате паразитна инфекция или ако живеете в район, където паразитните инфекции са чести, или ако пътувате до такъв регион, тъй като това лекарство може да отслаби способността на Вашия организъм да се бори с определени видове паразитни инфекции.

Също така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, когато Ви прилагат CINQAERO:

- ако астмата Ви остане неконтролирана или се влоши по време на лечението с това лекарство;
- ако имате някой от симптомите на алергична реакция (напр. сърбеж, затруднено дишане, хрипове, треска, тръпки, замаяност, главоболие, гадене, повръщане, коремен дискомфорт, кожен обрив, зачервяване и подуване). При пациенти, получаващи това лекарство, са възникнали сериозни алергични реакции (вижте точка "4. Възможни нежелани реакции")

Деца и юноши

Това лекарство НЕ е предназначено за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и CINQAERO

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Това е особено важно:

- ако получавате други лекарства, които влияят върху Вашата имунна система;
- ако наскоро сте ваксинирани или смятате, че има вероятност да се наложи да Ви ваксинират.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Активното вещество в това лекарство може да премине в кърмата, но само през първите няколко дни след раждането.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е CINQAERO да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

CINQAERO съдържа натрий

Това лекарство съдържа 4,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 10 ml и 1,15 mg натрий във всеки флакон от 2,5 ml. Това количество е еквивалентно съответно на 0,23% и 0,06% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага CINQAERO

Винаги спазвайте указанията точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Дозата зависи от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще изчисли точната доза за Вас. Максималната доза е 3 mg на килограм телесно тегло. CINQAERO ще бъде прилаган на всеки 4 седмици. CINQAERO ще Ви бъде прилаган от Вашия лекар или медицинска сестра като инфузия (капково) във вената. Инфузията ще отнеме около 20 до 50 минути.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават внимателно по време на и след инфузията за признаци на алергична реакция.

Ако сте пропуснали Вашата доза CINQAERO по схема

Ако пропуснете една доза CINQAERO по схема, попитайте Вашия лекар кога да планирате приложение на следваща доза.

Ако сте спрели употребата на CINQAERO

НЕ спирайте лечението със CINQAERO, освен ако Вашият лекар не Ви каже, дори ако се чувствате по-добре. Прекъсването или спирането на лечението с това лекарство може да причини възобновяване на симптомите на Вашата астма.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

- Сериозни алергични реакции
Сериозни алергични реакции може да се появят нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души) по време на приема на CINQAERO или след това. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават внимателно за признаци на реакция. Уведомете **веднага** Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някой от симптомите на алергична реакция (напр. сърбеж, затруднено дишане, хрипове, треска, тръпки, замаяност, главоболие, гадене, повръщане, коремен дискомфорт, кожен обрив, зачервяване и подуване).

Други нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Увеличаване на един ензим в кръвта Ви (креатинфосфокиназа в кръвта).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Болки в мускулите (миалгия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CINQAERO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CINQAERO

- Активно вещество реслизумаб.
Всеки милилитър от концентрата съдържа 10 mg реслизумаб (10 mg/ml). Всеки флакон от 2,5 ml съдържа 25 mg реслизумаб, а всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg реслизумаб.
- Други помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, захароза и вода за инжекции.

Как изглежда CINQAERO и какво съдържа опаковката

CINQAERO е бистър до леко мътен, опалесцентен, безцветен до бледо жълт концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Възможно е наличие на частици. CINQAERO се доставя в стъклени флакони, съдържащи 2,5 ml или 10 ml.

CINQAERO се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 2 флакона от 2,5 ml и в опаковки, съдържащи 1 или 2 флакона от 10 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител
UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Литва

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

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

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

CINQAERO се предлага като концентрат за инфузионен разтвор във флакон за еднократна употреба. Инфузионният разтвор е предназначен само за интравенозно приложение след разреждане и трябва да се приготвя, като се използва асептична техника, както следва:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Приготвяне на инфузионния разтвор

1. Извадете CINQAERO от хладилника. Не разклащайте флакона.
2. Преди употреба лекарственият продукт трябва да се прегледа визуално. Концентратът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо жълт. В концентрата може да има протеинови частици, които се виждат като полупрозрачни до бели аморфни частици, някои от които може да изглеждат нишковидни. Това не е необичайно за протеиновите разтвори. Концентратът не трябва да се използва, ако е оцветен (освен бледо жълт) или ако в него има чужди частици.
3. Трябва да се използва подходяща спринцовка, за да се изтегли необходимото количество концентрат от флакона(ите) (вижте точка 4.2 на Кратката характеристика на продукта).
4. Бавно инжектирайте съдържанието на спринцовката(ите) в инфузионния сак, съдържащ 50 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Внимателно обърнете сака, за да размесите разтвора. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
5. Всяко останало количество от концентрата във флакона трябва да се изхвърли.
6. Препоръчва се инфузионният разтвор да се прилага веднага след приготвяне. Разтвори на CINQAERO, разреждени в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), могат да бъдат съхранявани в хладилник при 2°C-8°C (или не над 25°C, ако разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия), на защитено от светлина място за до 16 часа.
7. CINQAERO е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO).

Указания за приложение

1. CINQAERO трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен да овладее реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4 на Кратка характеристика на продукта). Пациентът трябва да бъде наблюдаван през цялото време, докато продължава инфузията и за достатъчен период след това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани как да разпознават симптомите на сериозни алергични реакции.
2. Ако инфузионният разтвор е съхраняван в хладилник, оставете го да достигне стайна температура (15°C-25°C).
3. Инфузионният разтвор трябва да се влива интравенозно в продължение на 20-50 минути. Времето на инфузията може да варира в зависимост от общия обем, който трябва да се влее.
4. Инфузионният разтвор не трябва да се влива едновременно в една и съща интравенозна линия с други лекарствени продукти. Не са провеждани проучвания за физична и биохимична съвместимост за оценка на едновременното приложение на реслизумаб с други лекарствени продукти.
5. За инфузията трябва да се използва инфузионна система с вграден, стерилен, непирогенен филтър за еднократна употреба с ниско протеинно свързване (големина на

порите 0,2 μm). CINQAERO е съвместим с полиетерсулфон (PES), поливинилиден флуорид (PVDF), найлон, целулозен ацетат (CA) вграден инфузионен филтър с ниско протеинно свързване.

6. След приключване на инфузията, промийте инфузионната система със стерилен инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да е сигурно, че е приложено цялото количество CINQAERO инфузионен разтвор.

За указания за дозиране вижте точка 4.2 на Кратката характеристика на продукта.