

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8

## 1. NAZIV LIJEKA

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg reslizumaba (10 mg/ml).

Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 25 mg reslizumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg reslizumaba.

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama mijeloma miša (NS0) pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 0,05 mmol (1,15 mg) natrija.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 0,20 mmol (4,6 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago zamućena, opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina s pH 5,5. Mogu biti prisutne proteinske čestice.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CINQAERO je indiciran kao dodatna terapija u odraslih bolesnika s teškom eozinofilnom astmom koja nije odgovarajuće kontrolirana unatoč visokoj dozi inhalacijskih kortikosteroida plus drugi lijek za terapiju održavanja (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

CINQAERO trebaju propisivati liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju gore navedene indikacije (vidjeti dio 4.1).

#### Doziranje

CINQAERO se daje kao intravenska infuzija jedanput svaka četiri tjedna.

*Bolesnici tjelesne težine manje od 35 kg ili veće od 199 kg*

Preporučena doza je 3 mg/kg tjelesne težine. Potrebni volumen (u ml) iz bočice(a) treba izračunati na sljedeći način: 0,3 x tjelesna težina bolesnika (u kg).

*Bolesnici tjelesne težine između 35 kg i 199 kg*

Preporučena doza postiže se prema shemi doziranja na temelju broja bočica prikazanoj u tablici 1 niže. Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini bolesnika i smije se prilagoditi samo u slučaju značajnih promjena u tjelesnoj težini.

**Tablica 1: Shema doziranja na temelju broja bočica\* za bolesnike tjelesne težine između 35 kg i 199 kg**

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza reslizumaba (mg)	Broj bočica**	
		Bočice s 10 ml koncentrata (100 mg reslizumaba)	Bočice s 2,5 ml koncentrata (25 mg reslizumaba)
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

\* Ova shema doziranja temelji se na maksimalnoj dozi od 3 mg/kg.  
 \*\* Mora se primijeniti nominalni volumen bočica (10 ml ili 2,5 ml za svaku bočicu).  
 \*\*\* Bolesnici tjelesne težine veće od 188 kg nisu ispitani.

#### *Trajanje liječenja*

CINQAERO je namijenjen za dugotrajno liječenje.

O nastavku liječenja odlučuje se najmanje jedanput godišnje na temelju težine bolesti i razine kontrole egzacerbacija.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti primjena infuzije reslizumaba na planirani datum, doziranje treba nastaviti čim prije u indiciranoj dozi i režimu. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Posebne populacije*

##### Starije osobe

Dostupni podaci o primjeni reslizumaba u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni. Na temelju slične izloženosti reslizumabu u bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 18 do <65 godina, ne preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka CINQAERO u djece i adolescenata u dobi do 17 godina nisu ustanovljene za indikaciju lijeka CINQAERO. Nema dostupnih podataka za djecu u dobi do 11 godina. Trenutno dostupni podaci za adolescente u dobi od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Intravenska primjena.

CINQAERO se primjenjuje samo intravenskom infuzijom. Ne smije se primijeniti supkutanim, peroralnim ili intramuskularnim putem.

Odgovarajući volumen lijeka CINQAERO treba dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %).

Razrijeđeni lijek potom treba primijeniti kao intravensku infuziju u trajanju od 20 do 50 minuta kroz sterilni, nepirogeni, infuzijski filter s niskim afinitetom vezanja proteina (pora veličine 0,2 µm), za jednokratnu uporabu. CINQAERO se ne smije primijeniti kao bolus injekcija ili kao nerazrijeđeni koncentrat.

Infuzija se mora odmah prekinuti ako bolesnik razvije reakciju preosjetljivosti na reslizumab ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 4.4).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Reslizumab se ne smije primjenjivati za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

Tijekom liječenja mogu nastupiti simptomi vezani uz astmu ili egzacerbacije astme. Bolesnicima treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako im nakon početka liječenja astma i dalje bude nekontrolirana ili se pogorša.

### Reakcije preosjetljivosti i reakcije povezane s primjenom

Zabilježene su aktune sistemske reakcije povezane s reslizumabom, uključujući anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8). Ove nuspojave bile su opažene tijekom ili unutar 20 minuta nakon završetka infuzije. Bolesnike treba nadzirati tijekom primjene i tijekom odgovarajućeg razdoblja nakon primjene reslizumaba. Ako nastane anafilaktička reakcija, primjenu reslizumaba treba odmah prekinuti i osigurati odgovarajuće liječenje; primjena reslizumaba mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.3).

### Parazitarne infekcije (helmini)

U imunološkom odgovoru na neke infekcije helmintima mogu biti sudjelovati eozinofili. Bolesnike s već postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije početka terapije reslizumabom. Ako se bolesnici inficiraju dok primaju terapiju reslizumabom i ne odgovore na liječenje antihelminticima, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija reslizumaba. *In vitro* podaci pokazuju da IL-5 i reslizumab najvjerojatnije neće utjecati na aktivnost CYP1A2, 3A4 ili 2B6. Na temelju značajki reslizumaba, ne očekuju se interakcije s lijekovima. Rezultati analize populacijske farmakokinetike potvrđuju da istodobna primjena bilo antagonista leukotriena, bilo sistemskih kortikosteroida ne utječe na farmakokinetiku reslizumaba (vidjeti dio 5.2).

Reslizumab nije ispitan u bolesnika koji istodobno uzimaju imunosupresivne lijekove koji nisu peroralni kortikosteroidi; stoga profil sigurnosti i djelotvornosti reslizumaba u ovih bolesnika nije poznat.

Reslizumab nije ispitan u bolesnika koji primaju živa cjepiva. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osoba koje su primile živo cjepivo na bolesnike koji primaju reslizumab ili o odgovoru bolesnika koji primaju reslizumab na novu imunizaciju.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni reslizumaba u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka CINQAERO tijekom trudnoće. Reslizumab ima dugi poluvijek (vidjeti dio 5.2). To treba uzeti u obzir.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se reslizumab u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se reslizumab/metaboliti izlučuju u mlijeko. U ljudi se protutijela mogu prenijeti novorođenčadi putem mlijeka tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja. U tom se kratkom razdoblju ne može isključiti rizik za dojeno dijete. Nakon tog razdoblja, CINQAERO se može primjenjivati tijekom dojenja ako se to smatra potrebnim.

##### Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na utjecaj na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CINQAERO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja bila je povišena kreatin fosfokinaza u krvi, što se dogodilo u približno 2 % bolesnika. Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4) nastala je u manje od 1 % bolesnika.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja, udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nekog štetnog događaja iznosio je 5 % i u skupini koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg i u onoj koja je primala placebo.

##### Tablični popis nuspojava

Sveukupno je 2195 ispitanika primilo najmanje jednu dozu reslizumaba. Među njima je 1006 bolesnika s astmom bilo izloženo lijeku najmanje 6 mjeseci, 759 najmanje 1 godinu, a 237 dulje od 2 godine (do 3 godine). Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom placebom kontroliranih ispitivanja astme uz trajanje liječenja reslizumabom do 52 tjedna u dozi od 3 mg/kg koja se davala intravenski (1028 ispitanika). Nuspojave su navedene niže u tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje

često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ), vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	anafilaktička reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	mijalgija*
<i>Pretrage</i>	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*

\*Vidjeti odlomak "Opis odabranih nuspojava" niže

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Anafilaktička reakcija*

Tijekom placebom kontroliranih i otvorenih ispitivanja astme zabilježena je ozbiljna nuspojava anafilaktičke reakcije a smatrala se povezanom s reslizumabom u 3 bolesnika (0,19 %). Te su reakcije bile opažene tijekom ili unutar 20 minuta od završetka infuzije reslizumaba i bile su zabilježene već kod druge doze reslizumaba. Potpuno su se povukle uz standardno liječenje bez rezidualnog učinka. Manifestacije su uključivale zahvaćenost kože ili sluznica, dispneju, piskanje pri disanju, gastrointestinalne simptome i zimicu. Ovi su slučajevi doveli do prekida liječenja. Zbog preklapanja znakova i simptoma nije bilo moguće u svim slučajevima razlikovati anafilaktičku reakciju od neke druge reakcije preosjetljivosti i infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

##### *Mijalgija*

U placebom kontroliranim ispitivanjima astme, mijalgija je bila zabilježena u 0,97 % bolesnika (10 od 1028) u skupini koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg u usporedbi s 0,55 % bolesnika (4 od 730) u skupini koja je primala placebo.

##### *Povišena kreatin fosfokinaza u krvi*

Povišenja kreatin fosfokinaze u krvi bila su prolazna i asimptomatska te nisu dovela do prekida liječenja.

##### Zloćudne bolesti

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 6 od 1028 bolesnika (0,6 %) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imalo je barem jednu prijavljenu zloćudnu novotvorinu u usporedbi s 2 od 730 bolesnika (0,3 %) u skupini koja je primala placebo. Zloćudne bolesti opažene u bolesnika liječenih reslizumabom bile su raznolike prirode i nisu zahvaćale neku određenu vrstu tkiva.

##### Pedijatrijska populacija

Iskustvo u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno (vidjeti dio 5.1). Podaci nisu pokazivali razliku u sigurnosnom profilu reslizumaba između pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Najviša jednokratna doza primijenjena intravenski bila je 12,1 mg/kg i nije imala nikakvih kliničkih posljedica za tog bolesnika. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika zbog znakova i simptoma nuspojava te primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sistemski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva; ATK oznaka: R03DX08

#### Mehanizam djelovanja

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG4, κ) protiv ljudskog interleukina-5 (IL-5). Reslizumab se veže specifično za IL-5 i ometa vezanje IL-5 za njegove receptore na površini stanice. IL-5 je ključni citokin odgovoran za diferencijaciju, sazrijevanje, regrutiranje i aktivaciju ljudskih eozinofila. Reslizumab se veže za ljudski IL-5 pikomolarnim afinitetom blokirajući njegovu biološku funkciju; posljedično, preživljenje i aktivnost eozinofila su smanjeni.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Učinak na eozinofile u sputumu*

Učinak reslizumaba u bolesnika s astmom i povećanim brojem eozinofila u sputumu (najmanje 3 %) bio je procijenjen u 15-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 2 u kojem se davao u dozi od 3 mg/kg. Eozinofili u sputumu bili su izmjereni u podskupini od 38 odraslih bolesnika na kraju terapije. U tom ispitivanju, početna srednja vrijednost postotka eozinofila u sputumu od 17,4 % (standardna devijacija: 15,9 %) u skupini koja je primala reslizumab smanjila se do kraja terapije za 82 %.

##### *Učinak na eozinofile u krvi*

U kliničkim ispitivanjima I i II s reslizumabom u dozi od 3 mg/kg, nakon prve doze opažena su sniženja broja eozinofila u krvi koja su se održala tijekom 52 tjedna liječenja bez ikakvih znakova tahifilaksije. U objedinjenim podacima, na početku je srednja vrijednost broja eozinofila bila  $655 \mu\text{l}^{-1}$  (n=476) u skupini koja je primala placebo i  $654 \mu\text{l}^{-1}$  (n=477) u terapijskoj skupini koja je primala reslizumab te  $514 \mu\text{l}^{-1}$  (n=405) odnosno  $61 \mu\text{l}^{-1}$  (n=407) u 52. tjednu. Broj eozinofila počeo se vraćati prema početnim vrijednostima u bolesnika liječenih reslizumabom u kojih je završena procjena nakon 90 dana praćenja ( $394 \mu\text{l}^{-1}$ , n=36). Sniženje broja eozinofila u krvi bilo je povezano s razinom reslizumaba.

Sniženje broja eozinofila u krvi izazvano reslizumabom u bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela protiv reslizumaba nije se razlikovalo od onog u bolesnika s negativnim nalazom protutijela protiv reslizumaba.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Pregled kliničke djelotvornosti*

Djelotvornost reslizumaba kod eozinofilne astme (eozinofili u krvi  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) bila je procijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (Ispitivanja I do III) u trajanju od 16 do 52 tjedna, koja su uključila 1268 bolesnika s umjerenom do teškom astmom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana pomoću srednjih do visokih doza inhalacijskih kortikosteroida (najmanje 440 μg flutikazon propionata dnevno ili istovrijedno tome) uz primjenu drugih lijekova za kontrolu astme ili bez njih; bila je dopuštena prethodna stabilna alergenska imunoterapija.

Ispitivanja I i II bila su randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 52 tjedna u bolesnika s najmanje jednom egzacerbacijom astme koja je zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida tijekom prethodnih dvanaest mjeseci. Bila je dopuštena terapija održavanja peroralnim kortikosteroidima (ekvivalent prednizonu u dozi do 10 mg na dan). Bolesnici su primili ili 13 doza placeba ili reslizumaba u dozi od 3 mg/kg koje su se davale jedanput svaka 4 tjedna.

Ispitivanje III bilo je randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 16 tjedana. Za ovo ispitivanje prethodna egzacerbacija astme nije bila uvjet. Nije bila dopuštena terapija održavanja

peroralnim kortikosteroidima. Bolesnici su primili četiri doze placeba ili reslizumaba u dozi od 0,3 mg/kg ili 3 mg/kg koje su se davale jedanput svaka 4 tjedna.

Tablica 3 prikazuje demografske i početne značajke Ispitivanja I, II i III.

**Tablica 3: Demografske i početne značajke Ispitivanja astme I – III**

Demografske ili početne značajke	Ispitivanje I (n=489)	Ispitivanje II (n=464)	Ispitivanje III (n=315)
<b>Demografske značajke</b>			
Dob, srednja vrijednost u godinama	46,65	46,97	43,89
Trajanje astme, srednja vrijednost u godinama	19,28	18,41	20,35
<b>Testovi plućne funkcije</b>			
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> prije bronhodilatatora, srednja vrijednost % predviđene	64,31	69,21	70,14
<b>Broj eozinofila</b>			
Početna srednja vrijednost broja eozinofila u krvi, $\mu\text{l}^{-1}$	660	649	614
<b>Prethodne egzacerbacije</b>			
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u prethodnoj godini	1,99	1,94	2,03

Udio bolesnika u GINA koracima 4 i 5 <sup>c</sup>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
<b>Bolesnici s refrakternom astmom<sup>d</sup></b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>

<sup>a</sup> FEV<sub>1</sub>=forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

<sup>b</sup> NA=nije dostupno

<sup>c</sup> Klasifikacija GINA temelji se na definiciji Globalne inicijative za astmu (*engl.* Global Initiative for Asthma – GINA):

Bolesnici u koraku 4 prema klasifikaciji GINA primali su srednje do visoke doze inhalacijskih kortikosteroida plus drugi lijek za kontrolu bolesti.

Bolesnici u koraku 5 prema klasifikaciji GINA dodatno su primili, kao dodatnu terapiju, peroralne kortikosteroide kao terapiju održavanja.

<sup>d</sup> Postotak bolesnika s refrakternom astmom (na temelju definicije refrakterne astme s radionice Američkog torakalnog društva [*engl.* American Thoracic Society – ATS]/Europskog respiratornog društva [*engl.* European Respiratory Society – ERS] 2000. godine) u Ispitivanjima I i II bio je analiziran *post hoc*.

*Ispitivanja I i II*



Primarna mjera djelotvornosti u Ispitivanjima I i II bila je učestalost egzacerbacija astme u svakog bolesnika tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. U oba je ispitivanja egzacerbacija astme bila definirana kao pogoršanje astme koje je zahtijevalo sljedeće liječenje:

- 1) primjenu sistemskih kortikosteroida ili povećanu primjenu inhalacijskih kortikosteroida tijekom 3 ili više dana, i/ili
- 2) hitno liječenje zbog astme koje je uključivalo najmanje jedno od sljedećeg: neplanirani posjet zdravstvenom radniku zbog liječenja pomoću atomizatora ili drugog hitnog liječenja radi sprječavanja pogoršanja simptoma astme; odlazak na hitnu pomoć radi liječenja astme; ili hospitalizacija zbog astme.

#### Ukupna populacija

U Ispitivanjima I i II, bolesnici koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno smanjenje egzacerbacija astme (50 % odnosno 59 %) u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 4). Ukupno smanjenje iznosilo je 54 %.

**Tablica 4: Učestalost egzacerbacija astme tijekom 52 tjedna liječenja – Ispitivanja I i II, integrirani podaci (Ispitivanja I i II) za ukupnu populaciju i podskupinu GINA 4 i 5**

	Terapijske skupine (n)	Stopa egzacerbacije astme <sup>a</sup>	% smanjenja
<b>Podaci po pojedinom ispitivanju</b>			
<b>Ispitivanje I</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50 % (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
<b>Ispitivanje II</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59 % (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
<b>Integrirana Ispitivanja I i II</b>			
<b>Ukupna populacija</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54 % (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
<b>Podskupina GINA 4 i 5</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) 95 % CI <sup>b</sup>	0,85 (0,64; 1,12)	56 %
	Placebo (n=380) 95 % CI	1,95 (1,50; 2,53)	

<sup>a</sup> Stopa prilagođena za stratifikacijske čimbenike (početna uporaba peroralnih kortikosteroida i geografska regija).

<sup>b</sup> CI = interval pouzdanosti

U podskupini bolesnika kojima su bile potrebne terapijske kure peroralnim kortikosteroidima zbog liječenja egzacerbacije astme pokazalo se da je reslizumab smanjio učestalost egzacerbacija astme za 56 % (p<0,0001) u Ispitivanju I i 60 % (p<0,0001) u Ispitivanju II. Uz reslizumab u dozi od 3 mg/kg bilo je opaženo smanjenje egzacerbacija astme koje rezultiraju hospitalizacijom ili odlaskom na hitnu pomoć, a koje nije bilo statistički značajno (34 % [p=0,2572] u Ispitivanju I i 31 % [p=0,4020] u Ispitivanju II).

U ispitivanjima I i II, udio bolesnika koji nisu imali egzacerbaciju astme tijekom 52 tjedna liječenja bio je veći u skupini koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg (62 % odnosno 75 %) nego u skupini koja je primala placebo (46 % odnosno 55 %).

### Bolesnici s teškom eozinofilnom astmom

U Ispitivanjima I i II, teška eozinofilna astma definirana je kao astma kod svakog bolesnika u koracima 4 i 5 prema klasifikaciji GINA (srednje do visoke doze inhalacijskih kortikosteroida [ $\geq 440 \mu\text{g}$  flutikazon propionata] plus drugi lijek za kontrolu bolesti, uz održavanje ili bez održavanja peroralnim kortikosteroidima) s brojem eozinofila u krvi od  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$  na početku liječenja. Ovaj je kriterij zadovoljila kohorta od 763 bolesnika u Ispitivanjima I i II, a primarni ishod djelotvornosti prikazan je u tablici 4. U integriranim Ispitivanjima I i II, bolesnici koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno smanjenje egzacerbacija astme (56% u podskupini GINA 4 i 5) u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Učinak reslizumaba, primijenjenog u dozi od 3 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna, na sekundarne mjere ishoda, uključujući FEV<sub>1</sub>, Upitnik o kvaliteti života s astmom (*engl.* Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ), Upitnik o kontroli astme (*engl.* Asthma Control Questionnaire – ACQ) i Indeks učestalosti i težine simptoma astme (*engl.* Asthma Symptom Utility Index (ASUI), dodatno govori u prilog djelotvornosti reslizumaba u dozi od 3 mg/kg u usporedbi s placebo. Poboľjšanja su bila opažena već u 4. tjednu (AQLQ u 16. tjednu) nakon prve doze reslizumaba i održala su se tijekom 52 tjedna.

Rezultati za FEV<sub>1</sub>, ACQ i AQLQ prikazani su niže u tablici 5 za ukupnu populaciju i za podskupinu GINA 4 i 5.

**Tablica 5: Terapijska razlika u srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti u odabranim sekundarnim varijablama djelotvornosti – integrirani podaci (Ispitivanja I i II) za ukupnu populaciju i podskupinu GINA 4 i 5**

Varijabla djelotvornosti <sup>a</sup>	Ukupna populacija		Podskupina GINA 4 i 5	
	Tijekom 16 tjedana	Tijekom 52 tjedna	Tijekom 16 tjedana	Tijekom 52 tjedna
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Srednja vrijednost razlike (95 % CI <sup>b</sup> ) (p-vrijednost)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Srednja vrijednost razlike (95 % CI) (p-vrijednost)	-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				
Srednja vrijednost razlike (95 % CI) (p-vrijednost)	0,226 (0,094; 0,359) (p<0,0001)	0,272 (0,155; 0,388) (p<0,0001)	0,295 (0,151; 0,438)	0,346 (0,219; 0,473)
<sup>a</sup> Ove vrijednosti predstavljaju terapijsku razliku između placeba i reslizumaba u dozi od 3 mg/kg na temelju prilagođenih srednjih vrijednosti tijekom određenog razdoblja u svakoj terapijskoj skupini, osim promjene do 16. tjedna za AQLQ, što je bila prva vremenska točka u kojoj je bio procijenjen AQLQ.				
<sup>b</sup> CI = interval pouzdanosti.				

### Bolesnici s teškom refraktornom eozinofilnom astmom

U populaciji s refraktornom (59 %) i onoj s nerefraktornom (49 %) bolešću reslizumab je značajno smanjio egzacerbacije astme u odnosu na placebo. Rezultati su bili poduprti sekundarnim ishodima djelotvornosti i sukladni onima u ukupnoj populaciji.

### *Ispitivanje III*

Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti FEV<sub>1</sub> tijekom 16 tjedana. U Ispitivanju III, bolesnici koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno veće povećanje FEV<sub>1</sub> u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s onima koji su primali placebo (terapijska razlika: 160 ml, p=0,0018). Poboljšanja u FEV<sub>1</sub> bila su zabilježena 4 tjedna nakon prve doze reslizumaba.

#### *Imunogenost*

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 u trajanju od 16 do 52 tjedna, u 53 od 983 bolesnika s astmom (5 %) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg otkriven je niski titar često prolaznih protutijela protiv reslizumaba. U otvorenom nastavku ispitivanja faze 3, niski titar često prolaznih protutijela protiv reslizumaba otkriven je u 49 od 1014 bolesnika s astmom (5 %) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg do 36 mjeseci. Čini se da protutijela protiv reslizumaba ne utječu na sistemsku izloženost reslizumabu. Ta protutijela nisu utjecala na kliničku farmakodinamiku, djelotvornost ili sigurnost.

#### *Rasa*

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da nema značajne razlike u farmakokinetici reslizumaba između rasnih skupina (bijela, crna i azijska). Sigurnosni podaci u nebjelačkih populacija su ograničeni.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka CINQAERO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za astmu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Trideset devet pedijatrijskih bolesnika s astmom u dobi od 12 do 17 godina bilo je randomizirano da prima reslizumab u dozi 0,3 mg/kg, reslizumab u dozi od 3 mg/kg ili placebo u sklopu dva ispitivanja egzacerbacije u trajanju od 52 tjedna (Ispitivanja I i II) i jednog ispitivanja funkcije pluća u trajanju od 16 tjedana (Ispitivanje III). Bolesnici su morali imati najmanje jednu egzacerbaciju astme koja je zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida u godinu dana prije ulaska u ispitivanje samo u Ispitivanjima I i II. Egzacerbacija astme bila je procijenjena samo u ispitivanjima egzacerbacije (Ispitivanja I i II: reslizumab u dozi od 3 mg/kg [n=14] i placebo [n=11]). Nije bio opažen terapijski učinak na egzacerbacije astme u ovoj dobnoj skupini (omjer stopa egzacerbacije astme [reslizumab/placebo] od 2,09). S obzirom na mali uzorak i početne razlike proizašle iz analize podskupina, ne može se izvući nikakav zaključak u pogledu djelotvornosti kod astme u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Vršne koncentracije u serumu od približno 80 µg/ml obično se opažaju na kraju infuzije. Koncentracije reslizumaba u serumu uglavnom opadaju od vršnih vrijednosti na bifazični način. Nakon višestrukih doza, koncentracija reslizumaba u serumu povećava se približno 1,5-1,9 puta. Nije bilo zapaženo vidljivo odstupanje od farmakokinetike proporcionalne dozi za reslizumab u rasponu doza od 0,3 mg/kg do 3,0 mg/kg. Interindividualna varijabilnost vršne i ukupne izloženosti približno je 20-30 %

Na temelju analize populacijske farmakokinetike čini se da protutijela protiv reslizumaba u cirkulaciji ne utječu na sistemsku izloženost reslizumabu.

#### Distribucija

Reslizumab ima volumen distribucije od približno 5 l, što ukazuje na minimalnu distribuciju u ekstravaskularna tkiva.

#### Biotransformacija

Kao i druga monoklonska protutijela, smatra se da se reslizumab razgrađuje enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline. Kako se reslizumab veže za topljivu ciljnu molekulu, očekuje se linearni klirens koji nije posredovan ciljnom molekulom.

### Eliminacija

Klirens reslizumaba približno je 7 ml/sat. Reslizumab ima poluvijek od približno 24 dana.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Farmakokinetika reslizumaba bila je slična u odraslih (u dobi od 18 do 65 godina; n=759) i starijih bolesnika (stariji od 65 godina; n=30).

#### *Pedijatrijska populacija*

Raspon sistemske izloženosti u bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina (n=15) preklapao se s onim u drugim skupinama, iako je medijan vrijednosti bio nešto niži nego u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 65 godina; n=759) i starijih bolesnika (stariji od 65 godina; n=30).

#### *Spol*

Farmakokinetika reslizumaba nije se značajno razlikovala između muškaraca i žena.

#### *Rasa*

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da nema značajne razlike u farmakokinetici reslizumaba između rasnih skupina (bijela, crna i azijska).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Reslizumab nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se nikakav izravni utjecaj funkcije jetre na farmakokinetiku reslizumaba zato što se protutijela u načelu uklanjaju katabolizmom. U analizi populacijske farmakokinetike bolesnici su bili klasificirani prema početnoj razini funkcije jetre. Većina bolesnika imala je normalne rezultate testova funkcije jetre (n=766, približno 95 %) ili blago povišene rezultate testova funkcije jetre (bilo, u prvom slučaju, ukupni bilirubin iznad gornje granice normale [GGN], ali ispod ili jednako 1,5 puta GGN ili, u drugom slučaju, aspartat aminotransferaza iznad GGN i ukupni bilirubin ispod ili jednako GGN; n=35, približno 4 %). Nije opažena značajna razlika u farmakokinetici reslizumaba između ovih skupina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Reslizumab je protutijelo molekularne mase od 147 kDa pa se, stoga, ne očekuje da će biti izlučen u mokraći. Većina bolesnika u analizi populacijske farmakokinetike imala je normalnu funkciju bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR]) veća ili jednaka 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=294, približno 37 %), blago oštećenu funkciju bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=446, približno 56 %) ili umjereno oštećenu funkciju bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=63, približno 8 %). Nisu bile opažene nikakve znatnije razlike u farmakokinetici reslizumaba između ovih skupina s različitom funkcijom bubrega. Reslizumab nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat  
ledena acetatna kiselina  
saharoza  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## 6.3 Rok valjanosti

3 godine

### Razrijeđeni lijek

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni na temperaturi od 2 °C do 8 °C i na 25 °C u otopini natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%) zaštićenoj od svjetlosti do 16 sati.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 16 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,5 ml koncentrata u bočici od prozirnog stakla tipa I zatvorenoj čepom od butilne gume obložene poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) pokrivenim aluminijskim prstenom i bijelim plastičnim zatvaračem.

10 ml koncentrata u bočici od prozirnog stakla tipa I zatvorenoj čepom od butilne gume obložene poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) pokrivenim aluminijskim prstenom i plavim plastičnim zatvaračem.

Veličine pakiranja:

1 bočica od 2,5 ml

2 bočice od 2,5 ml

1 bočica od 10 ml

2 bočice od 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

CINQAERO se isporučuje kao koncentrat za otopinu za infuziju u bočici za jednokratnu primjenu. Otopina za infuziju namijenjena je samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja i treba biti pripremljena pomoću aseptične tehnike na sljedeći način:

### Priprema otopine za infuziju

1. Izvadite CINQAERO iz hladnjaka. Nemojte tresti bočicu.
2. Prije primjene treba pregledati izgled lijeka. Koncentrat je bistar do blago zamućen, opalescentan, bezbojan do blago žut. U koncentratu mogu biti prisutne proteinske čestice koje izgledaju kao prozirne do bijele amorfnе čestice, od kojih neke mogu izgledati vlaknasto. To nije neobično za proteinske otopine. Koncentrat se ne smije primijeniti ako je obojen (osim ako je blago žut) ili ako su prisutne strane čestice.

3. Za izvlačenje potrebne količine koncentrata iz bočice(a), potrebno je upotrijebiti prikladnu štrcaljku za injekcije (vidjeti dio 4.2).
4. Polako ubrizgajte sadržaj štrcaljke(i) u infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Nježno okrenite vrećicu naopako da se otopina promiješa. Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %).
5. Koncentrat ne sadrži konzervanse. Sav koncentrat preostao u bočici mora se baciti.
6. Preporučuje se otopinu za infuziju primijeniti odmah nakon pripreme. Otopine lijeka CINQAERO razrijeđene u otopini natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) mogu se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C (ili ne iznad 25 °C ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima), zaštićene od svjetlosti do 16 sati.
7. CINQAERO je kompatibilan s infuzijskim vrećicama od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina (PO).

#### Upute za primjenu

1. CINQAERO treba primjenjivati zdravstveni radnik pripremljen za liječenje reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.4). Bolesnika treba nadzirati tijekom trajanja infuzije i odgovarajućeg razdoblja nakon toga. Bolesnike treba uputiti u to kako prepoznati simptome ozbiljne alergijske reakcije.
2. Ako se otopina za infuziju čuvala u hladnjaku, dopustite da postigne sobnu temperaturu (15 °C-25 °C).
3. Otopinu za infuziju treba dati kao intravensku infuziju tijekom 20 do 50 minuta. Trajanje infuzije može varirati ovisno o ukupnom volumenu koji se daje infuzijom.
4. Otopina za infuziju ne smije se davati istovremeno kroz istu intravensku liniju s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja fizikalne ili biokemijske kompatibilnosti da bi se procijenila istovremena primjena reslizumaba s drugim lijekovima.
5. Za infuziju treba upotrijebiti infuzijski set s ugrađenim sterilnim, nepirogenim, infuzijskim filtrom s niskim afinitetom vezanja proteina (pora veličine 0,2 µm). CINQAERO je kompatibilan s ugrađenim infuzijskim filtrima s niskim afinitetom vezanja proteina izrađenima od polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF), najlona, celulozaacetata (CA).
6. Po završetku infuzije, isperite infuzijski set sterilnom otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste osigurali da je primijenjena sva CINQAERO otopina za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1125/001 1 bočica od 10 ml  
EU/1/16/1125/002 - 1 bočica od 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 - 2 bočice od 10 ml  
EU/1/16/1125/004 - 2 bočice od 2,5 ml

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. kolovoza 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801-2815  
Sjedinjene Američke Države

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sicor Biotech UAB  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Litva

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **KUTIJA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
reslizumab

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg reslizumaba.

Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 25 mg reslizumaba.  
Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg reslizumaba.

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica  
2 bočice

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

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena u venu, samo nakon razrjeđivanja.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

#### **8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1125/001 1 bočica od 10 ml  
EU/1/16/1125/002 1 bočica od 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 2 bočice od 10 ml  
EU/1/16/1125/004 2 bočice od 2,5 ml

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

CINQAERO 10 mg/ml sterilni koncentrat  
reslizumab

Primjena u venu, samo nakon razrjeđivanja.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju reslizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je CINQAERO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite CINQAERO
3. Kako primjenjivati CINQAERO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CINQAERO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je CINQAERO i za što se koristi**

##### **Što je CINQAERO**

CINQAERO je lijek koji sadrži djelatnu tvar reslizumab. Reslizumab je monoklonsko protutijelo, tj. vrsta proteina koja prepoznaje određenu ciljnu tvar u tijelu i veže se za nju.

##### **Kako CINQAERO djeluje**

CINQAERO blokira aktivnost interleukina-5 i smanjuje broj eozinofila u krvi i plućima. Eozinofili su bijele krvne stanice uključene u upalu kod astme. Interleukin-5 je protein koji se stvara u tijelu i ima ključnu ulogu u upali kod astme time što aktivira eozinofile.

##### **Za što se CINQAERO koristi**

CINQAERO se primjenjuje za liječenje teške eozinofilne astme u odraslih bolesnika (u dobi od 18 godina i više) kada bolest nije dobro kontrolirana unatoč liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida zajedno s drugim lijekom za astmu. Eozinofilna astma je vrsta astme kod koje bolesnici imaju previše eozinofila u krvi ili plućima. CINQAERO se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje astme (inhalacijskim kortikosteroidima u kombinaciji s drugim lijekovima za astmu).

##### **Koje su koristi primjene lijeka CINQAERO**

CINQAERO smanjuje učestalost pogoršanja astme, pridonosi lakšem disanju i smanjuje simptome astme.

#### **2. Što morate znati prije nego primite CINQAERO**

##### **Ne smijete primiti CINQAERO:**

- ako ste alergični na reslizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite CINQAERO:



- ako imate parazitarne infekcije ili živite u području gdje su parazitarne infekcije česte ili putujete u takvo područje jer ovaj lijek može oslabiti sposobnost organizma da se obrani od određenih vrsta parazitarne infekcije.

Također, razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom tijekom liječenja lijekom CINQUERO:

- ako Vam tijekom liječenja ovim lijekom astma i dalje ostaje nekontrolirana ili se pogoršava
- ako imate neki od simptoma alergijske reakcije (npr. svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, vrućicu, drhtavicu, omaglicu, glavobolju, mučninu, povraćanje, nelagodu u trbuhu, kožni osip, crvenilo ili oticanje). U bolesnika koji su primali ovaj lijek nastale su ozbiljne alergijske reakcije (vidjeti dio "4. Moguće nuspojave").

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek NIJE namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i CINQAERO**

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

To je osobito važno:

- ako primete druge lijekove koji utječu na imunosni sustav;
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ćete se vjerojatno trebati cijepiti.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Djelatna tvar u ovom lijeku može prijeći u majčino mlijeko, ali samo tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Mala je vjerojatnost da će CINQAERO utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **CINQAERO sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati CINQAERO**

Uvijek slijedite upute točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će izračunati pravu dozu za Vas. Maksimalna doza je 3 mg po kg tjelesne težine. CINQAERO će se davati svaka 4 tjedna. CINQAERO će Vam davati liječnik ili medicinska sestra kao infuziju ("drip", tj. kap po kap) u venu. Infuzija će trajati oko 20 do 50 minuta.

Možda ćete trebati primiti više od jedne doze prije nego što Vam se poboljšaju simptomi astme.

Liječnik ili medicinska sestra pažljivo će Vas nadzirati tijekom i nakon infuzije zbog znakova alergijske reakcije.

### **Ako propustite primiti planiranu dozu lijeka CINQAERO**

Ako propustite primiti planiranu dozu lijeka CINQAERO, upitajte svog liječnika kada biste mogli planirati sljedeću dozu.

## **Ako prestanete primjenjivati CINQAERO**

NEMOJTE prestati s liječenjem lijekom CINQAERO osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje. Prekid ili prestanak liječenja ovim lijekom može dovesti do povratka simptoma astme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

- Ozbiljne alergijske reakcije  
Dok primete CINQAERO ili nakon toga, manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) mogu nastupiti ozbiljne alergijske reakcije. Liječnik ili medicinska sestra pažljivo će Vas nadzirati zbog znakova reakcije. **Odmah** obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakve simptome alergijske reakcije (npr. svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, vrućicu, drhtavicu, omaglicu, glavobolju, mučninu, povraćanje, nelagodu u trbuhu, kožni osip, crvenilo ili oticanje).

### **Druge nuspojave**

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povišenje jednog enzima u krvi (kreatin fosfokinaze u krvi)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u mišićima (mijalgija).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati CINQAERO**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznaka "Rok valjanosti" i "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što CINQAERO sadrži**

- Djelatna tvar je reslizumab.  
Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg reslizumaba (10 mg/ml). Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 25 mg reslizumaba, a jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg reslizumaba.

- Drugi sastojci su natrijev acetat, ledena acetatna kiselina, saharoza i voda za injekcije.

### **Kako CINQAERO izgleda i sadržaj pakiranja**

CINQAERO je bistri do blago mutni, opalescentni, bezbojni ili blago žuti koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Mogu biti prisutne čestice. CINQAERO dolazi u staklenim bočicama koje sadrže 2,5 ml ili 10 ml.

CINQAERO je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 bočice s 2,5 ml i u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 bočice s 10 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### **Proizvođač**

Sicor Biotech UAB  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Litva

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvija  
Tel: +371 673 23 666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

Teva Finland  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

CINQAERO se isporučuje kao koncentrat za otopinu za infuziju u bočici za jednokratnu primjenu. Otopina za infuziju namijenjena je samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja i treba biti pripremljena pomoću aseptične tehnike na sljedeći način:

**Priprema otopine za infuziju**

1. Izvadite CINQAERO iz hladnjaka. Nemojte tresti bočicu.
2. Prije primjene treba pregledati izgled lijeka. Koncentrat je bistar do blago zamućen, opalescentan, bezbojan do blago žut. U koncentratu mogu biti prisutne proteinske čestice koje izgledaju kao prozirne do bijele amorfne čestice, od kojih neke mogu izgledati vlaknasto. To nije neobično za proteinske otopine. Koncentrat se ne smije primijeniti ako je obojen (osim ako je blago žut) ili ako su prisutne strane čestice.
3. Za izvlačenje potrebne količine koncentrata iz bočice(a), potrebno je upotrijebiti prikladnu štrcaljku za injekcije (pogledajte dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

4. Polako ubrizgajte sadržaj štrcaljke(i) u infuzijsku vrećicu koja sadrži 50 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Nježno okrenite vrećicu naopako da se otopina promiješa. Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %).
5. Koncentrat ne sadrži konzervanse. Sav koncentrat preostao u bočici mora se baciti.
6. Preporučuje se otopinu za infuziju primijeniti odmah nakon pripreme. Otopine lijeka CINQAERO razrijeđene u otopini natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) mogu se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C (ili ne iznad 25 °C ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima), zaštićene od svjetlosti do 16 sati.
7. CINQAERO je kompatibilan s infuzijskim vrećicama od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina (PO).

#### Upute za primjenu

1. CINQAERO treba primjenjivati zdravstveni radnik pripremljen za liječenje reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.4 Sažetak opisa svojstava lijeka). Bolesnika treba nadzirati tijekom trajanja infuzije i odgovarajućeg razdoblja nakon toga. Bolesnike treba uputiti u to kako prepoznati simptome ozbiljne alergijske reakcije.
2. Ako se otopina za infuziju čuvala u hladnjaku, dopustite da postigne sobnu temperaturu (15 °C-25 °C).
3. Otopinu za infuziju treba dati kao intravensku infuziju tijekom 20 do 50 minuta. Trajanje infuzije može varirati ovisno o ukupnom volumenu koji se daje infuzijom.
4. Otopina za infuziju ne smije se davati istovremeno kroz istu intravensku liniju s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja fizikalne ili biokemijske kompatibilnosti da bi se procijenila istovremena primjena reslizumaba s drugim lijekovima.
5. Za infuziju treba upotrijebiti infuzijski set s ugrađenim sterilnim, nepirogenim, infuzijskim filtrom s niskim afinitetom vezanja proteina (pora veličine 0,2 µm). CINQAERO je kompatibilan s ugrađenim infuzijskim filtrima s niskim afinitetom vezanja proteina izrađenima od polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF), najlona, celulozaacetata (CA).
6. Po završetku infuzije, isperite infuzijski set sterilnom otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste osigurali da je primijenjena sva CINQAERO otopina za infuziju.

Za upute o doziranju pogledajte dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka.