

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CINQAERO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 10 mg reslizumabo (*Reslizumabum*) (10 mg/ml).

Kiekviename 2,5 ml flakone yra 25 mg reslizumabo.

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg reslizumabo.

Reslizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, gaminamas pelių mielomos ląstelėse (NS0) rekombinantinės DNR technologijos būdu.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 2,5 ml flakone yra 0,05 mmol (1,15 mg) natrio.

Kiekviename 10 ml flakone yra 0,20 mmol (4,6 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus arba šiek tiek nepermatomas opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH 5,5. Jame gali būti baltyminių dalelių.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

CINQAERO skirtas pridėtiniam suaugusių pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, gydymui, kai ši liga nepakankamai kontroliuojama netgi didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis ir kitu palaikomojo gydymo vaistiniu preparatu (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CINQAERO turi skirti gydytojai, turintys prieš tai nurodytos būklės diagnozavimo ir gydymo patirties (žr. 4.1 skyrių).

#### Dozavimas

CINQAERO skiriamas infuzija į veną kartą per keturias savaites.

*Pacientai, sveriantys mažiau kaip 35 kg arba daugiau kaip 199 kg*

Rekomenduojama dozė yra 3 mg/kg kūno svorio. Tūris (ml), reikalingas iš flakono (-ų), turi būti apskaičiuojamas taip: 0,3 x paciento kūno svoris (kg).

*Pacientai, sveriantys nuo 35 kg iki 199 kg*

Rekomenduojama dozė pasiekama pagal flakono tūriu pagrįstą dozavimo schemą, pateikiamą 1 lentelėje toliau. Rekomenduojama dozė pagrįsta paciento kūno svoriu, ją reikia koreguoti tik reikšmingai pasikeitus kūno svoriui.

**1 lentelė. Flakono tūriu pagrįsta dozavimo schema\*, skirta pacientams, sveriantiems nuo 35 kg iki 199 kg**

Kūno svoris (kg)	Visa reslizumabo dozė (mg)	Kiekvieno tipo flakonų skaičius**	
		Flakonai, kuriuose yra po 10 ml koncentrato (100 mg reslizumabo)	Flakonai, kuriuose yra po 2,5 ml koncentrato (25 mg reslizumabo)
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

\* Dozavimo schema pagrįsta didžiausia 3 mg/kg doze.  
\*\* Reikia vartoti nominalų flakonų tūrį (atitinkamai 10 ml arba 2,5 ml)  
\*\*\* Pacientai, sveriantys daugiau kaip 188 kg, netirti.

*Gydymo trukmė*

CINQAERO skirtas ilgalaikiam gydymui.

Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent kartą per metus, atsižvelgiant į ligos sunkumą ir paūmėjimų kontroliavimo laipsnį.

*Praleista dozė*

Jei numatytą dieną reslizumabo infuzija buvo praleista, reikia kuo greičiau atnaujinti vaistinio preparato vartojimą, skiriant numatytą dozę ir laikantis dozavimo režimo. Negalima skirti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

*Ypatingos populiacijos*

Senyvi pacientai

Duomenų apie reslizumabo vartojimą vyresniems kaip 75 metų pacientams nepakanka. Atsižvelgiant į tai, kad reslizumabo ekspozicija vyresniems kaip 65 metų pacientams ir pacientams nuo 18 iki < 65 metų yra panaši, dozės keisti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### Vaikų populiacija

CINQAERO saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 17 metų neištirti.

Duomenų apie vartojimą vaikams iki 11 metų nėra. Turimi duomenys apie vartojimą paaugliams nuo 12 iki 17 metų pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Šis vaistinis preparatas skirtas tik infuzijoms į veną. Jo negalima leisti po oda, vartoti per burną ar leisti į raumenis.

Numatytą koncentrato tūrį reikia suleisti į infuzinį maišelį, kuriame yra 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo.

Šio vaistinio preparato negalima iš karto suleisti injekcija ar vartoti nepraskiedus koncentrato.

Jei pacientui pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija į reslizumabą arba bet kurią pagalbinę medžiagą, infuziją reikia nedelsiant nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

#### Vartojimo instrukcija

1. CINQAERO gali skirti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs suteikti pagalbą pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Pacientą reikia stebėti visą infuzijos laiką ir tinkamą laiką po infuzijos pabaigos. Pacientams reikia paaiškinti, kaip atpažinti sunkių alerginių reakcijų simptomus.
2. Jei infuzinis tirpalas laikytas šaldytuve, reikia leisti jam sušilti iki kambario temperatūros (15 °C - 25 °C).
3. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti į veną per 20-50 minučių. Infuzijos trukmė gali būti skirtinga, priklausomai nuo tūrio, kurį reikia sulašinti.
4. Infuzinio tirpalo negalima lašinti tuo pačiu metu ir tuo pačiu intraveniniu kateteriu kartu su kitais vaistiniais preparatais. Fizinių ir cheminių suderinamumo tyrimų, kuriais būtų įvertintas reslizumabo vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, neatlikta.
5. Infuzijai reikia naudoti infuzijos rinkinį su integruotu, steriliu, nepirogeniniu, vienkartinu, mažai baltymų surišančiu filtru (su 0,2 µm akutėmis). CINQAERO galima vartoti su polietersulfono (PEF), polivinilideno fluorida (PVDF), nailono, celiuliozės acetato (CA) mažai baltymų surišančiais integruotais infuzijų filtrais.
6. Užbaigus infuziją, infuzijos rinkinį reikia praplauti steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu, taip užtikrinant, kad bus sulašintas visas CINQAERO infuzinis tirpalas.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Reslizumabu negalima gydyti astmos paūmėjimo epizodų.

Gydymo metu gali pasireikšti su astma susiję simptomai arba astma gali paūmėti. Pacientams reikia pasakyti, kad kreiptųsi medicinos pagalbos, jeigu, pradėjus gydymą, astma ir toliau liktų nekontroliuojama arba paūmėtų.

## Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

## Padidėjusio jautrumo ir su vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos

Buvo pranešta apie ūmines sistemines reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, susijusias su reslizumabu (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atliekant infuziją arba per 20 minučių po infuzijos pabaigos. Infuzuojant reslizumabo ir atitinkamą laiką po jo infuzijos pacientus reikia stebėti. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija, reikia nedelsiant nutraukti reslizumabo infuziją ir taikyti reikiamą gydymą; reslizumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.3 skyrių).

## Parazitinės užkrečiamosios ligos (helmintozės)

Eozinofilai gali būti susiję su imuniniu atsaku į kai kurias helmintozes. Pacientus, sergančius helmintoze, reikia išgydyti nuo jos prieš pradėdant gydymą reslizumabu. Jeigu reslizumabu gydomi pacientai užsikrečia ir gydymas nuo kirmėlių jiems būna neveiksmingas, reikia apsvarstyti laikiną gydymo reslizumabu nutraukimą.

## Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 4,6 mg natrio (2,5 ml flakone yra 1,15 mg natrio), tai atitinka 0,23 % (0,06 %) didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Oficialių klinikinių sąveikos tyrimų su reslizumabu neatlikta. *In vitro* duomenys rodo, jog nepanašu, kad IL-5 ir reslizumabas veiktų CYP1A2, 3A4 ar 2B6 aktyvumą. Remiantis reslizumabo savybėmis, sąveika nėra tikėtina. Populiacijos farmakokinetikos analizė patvirtino, kad kartu vartojami leukotrienų antagonistai arba sisteminiai kortikosteroidai reslizumabo farmakokinetikos neveikia (žr. 5.2 skyrių).

Reslizumabas neištirtas pacientams, kurie kartu vartoja imunitetą slopinančių vaistinių preparatų, kitokių nei geriamieji kortikosteroidai (GKS); taigi reslizumabo saugumo ir veiksmingumo savybės šiems pacientams nežinomos.

Reslizumabas neištirtas pacientams, kurie skiepijami gyvomis vakcinomis. Duomenų apie gyvomis vakcinomis paskiepytų pacientų antrinį infekcijos perdavimą reslizumabu gydomiems pacientams ar reslizumabu gydomų pacientų atsaką į naują imunizavimą nėra.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie reslizumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė.

Nėštumo metu CINQAERO geriau nevartoti. Reslizumabui būdingas ilgas pusinės eliminacijos laikas (žr. 5.2 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti.

### Žindymas

Nežinoma, ar reslizumabas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad reslizumabas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kelias pirmąsias dienas po gimdymo per motinos pieną į žmonių naujagimių organizmą gali patekti antikūnų. Šį trumpą laikotarpį

pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Vėliau, jei reikia, CINQAERO galima vartoti žindymo metu.

#### Vaisingumas

Duomenų apie žmonių vaisingumą nėra. Esami ikiklinikiniai duomenys poveikio vaisingumui nerodo.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CINQAERO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešta, buvo padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (maždaug 2 % pacientų) ir anafilaksinė reakcija (žr. 4.4 skyrių) (mažiau kaip 1 % pacientų).

Klinikinių tyrimų metu dėl bet kokios nepageidaujamos reakcijos gydymą nutraukė 1 % reslizumabo (3 mg/kg) grupės pacientų ir tiek pat placebo grupės pacientų.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Placebu kontroliuojamų astmos tyrimų metu, 3 mg/kg reslizumabo dozes leidžiant į veną iki 52 savaičių, buvo pranešta apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas. Toliau pateiktoje 2 lentelėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemos klasę ir dažnį (dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti  $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

##### **2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Nedažni	Anafilaksinė reakcija*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni	Mialgija*
<i>Tyrimai</i>	Dažni	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*
* Žr. toliau pateiktą poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.		

##### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

###### *Anafilaksinė reakcija*

Sunki nepageidaujama anafilaksinė reakcija, apie kurią pranešta placebu kontroliuojamų, atvirų astmos tyrimų metu ir kuri laikyta susijusia su reslizumabu, nustatyta 3 pacientams (0,19 %). Šios reakcijos pastebėtos atliekant reslizumabo infuziją arba per 20 minučių po šios infuzijos pabaigos ir nustatytos skiriant jau antrąją reslizumabo dozę. Pritaikius standartinį gydymą, jos visiškai išnyko be liekamųjų reiškinių. Jos pasireiškė kaip odos arba gleivinių reiškiniai, dusulys, švokštimas, virškinimo trakto simptomai ir drebulys. Šiais atvejais gydymas buvo nutrauktas. Dėl iš dalies sutampančių požymių bei simptomų nebuvo įmanoma visais atvejais atskirti anafilaksinės reakcijos, kitokios padidėjusio jautrumo reakcijos ir su pačia infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

###### *Mialgija*

Placebu kontroliuojamų astmos tyrimų metu 3 mg/kg reslizumabo vartojusioje grupėje mialgija nustatyta 0,97 % (10 iš 1 028) pacientų, palyginti su 0,55 % (4 iš 730) placebo grupės pacientų.

###### *Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*

Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas buvo laikinas bei besimptomis ir dėl jo neprireikė nutraukti gydymo.

### Piktybiniai navikai

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 6 iš 1 028 (0,6 %) pacientų, vartojusių 3 mg/kg reslizumabo, nustatytas mažiausiai vienas piktybinis navikas, palyginti su 2 iš 730 (0,3 %) placebo grupės pacientų. Reslizumabu gydytiems pacientams nustatyti navikai buvo įvairaus pobūdžio, ir vieno konkretaus audinio tipo navikai nesikartojė.

### Vaikų populiacija

Patirties gydant vaikus nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Duomenys neparodė reslizumabo saugumo savybių skirtumų pacientams vaikams, palyginti su suaugusiais pacientais.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Didžiausia vienkartinė į veną suleista dozė, apie kurią buvo pranešta, siekė 12,1 mg/kg, ir klinikinių pasekmių pacientui tai nesukėlė. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamų reiškinų požymių arba simptomų ir taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, kiti sisteminio poveikio vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti; ATC kodas – R03DX08.

### Veikimo mechanizmas

Reslizumabas yra humanizuotas monokloninis žmogaus interleukino-5 (IL-5) antikūnas (IgG4, κ). Reslizumabas specifiskai jungiasi su IL-5 ir trukdo IL-5 prisijungti prie jo paviršinio ląstelės receptoriaus. IL-5 yra pagrindinis citokinas, atsakingas už žmogaus eozinofilų diferenciaciją, brandimą, telkimąsi ir aktyvinimą. Reslizumabas jungiasi prie žmogaus IL-5, pasižymėdamas pikomolių lygmens afinitetu, ir blokuoja jo biologinę funkciją; dėl to sumažėja eozinofilų išgyvenamumas ir aktyvumas.

### Farmakodinaminis poveikis

#### *Poveikis eozinofilų kiekiui skrepliuose*

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu 15 savaičių trukusiu 2 fazės klinikiniu tyrimu buvo vertintas reslizumabo (3 mg/kg) poveikis astma sergantiems pacientams, kurių skrepliuose buvo padidėjęs eozinofilų kiekis (ne mažiau kaip 3 %). 38 suaugusių pacientų pogrupiui gydymo pabaigoje buvo nustatytas eozinofilų kiekis skrepliuose. Reslizumabo grupėje eozinofilų procentinė dalis skrepliuose nuo vidutinės 17,4 % vertės tyrimo pradžioje (standartinis nuokrypis: 15,9 %) iki gydymo pabaigos sumažėjo 82 %.

#### *Poveikis eozinofilų kiekiui kraujyje*

I ir II klinikinių reslizumabo (3 mg/kg) tyrimų metu po pirmosios dozės eozinofilų kiekis kraujyje sumažėjo ir toks išliko visas 52 gydymo savaites be jokių tachifilaksijos požymių. Remiantis jungtiniais duomenimis, placebo ir reslizumabo grupėse vidutinis eozinofilų skaičius tyrimo pradžioje buvo  $655 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 476) ir  $654 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 477), o 52-ą savaitę –  $514 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 405) ir  $61 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 407). Reslizumabo vartojusiems pacientams, kurie dalyvavo 90 dienų trukusio tolesnio kontrolinio stebėjimo vertinime, pastebėta tendencija, kad eozinofilų kiekis grįžta į tyrimo pradžioje buvusį lygmenį ( $394 \mu\text{l}^{-1}$ , n = 36). Sumažėjęs eozinofilų kiekis kraujyje buvo susijęs su reslizumabo koncentracija.

Vartojant reslizumabą, eozinofilų kiekio sumažėjimas kraujyje antikūnų prieš reslizumabą turintiems pacientams nesiskyrė nuo eozinofilų kiekio sumažėjimo šių antikūnų neturintiems pacientams.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Klinikinio veiksmingumo apžvalga*

Reslizumabo veiksmingumas sergant eozinofiline astma (eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) buvo vertinamas trimis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais (I-III tyrimais), kurie truko nuo 16 iki 52 savaičių. Juose dalyvavo 1 268 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia astma, nepakankamai kontroliuojama vidutinėmis arba didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) dozėmis (mažiausiai  $440 \mu\text{g}$  flutikazono propionato arba lygiaverčio vaistinio preparato kasdien) kartu su kitais vaistiniais preparatais astmai kontroliuoti arba be jų; pacientams anksčiau galėjo būti nuolat taikyta alergenų imunoterapija.

I ir II tyrimai buvo 52 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, per pastaruosius dvylika mėnesių patyrę bent vieną astmos paūmėjimą, dėl kurio prirėkė sisteminių kortikosteroidų. Buvo leidžiama taikyti palaikomąjį gydymą geriamaisiais kortikosteroidais (GKS) (iki 10 mg per parą prednizolono atitiktens). Pacientai gavo 13 dozių placebo arba reslizumabo (3 mg/kg), kurių buvo skiriama kas 4 savaites.

III tyrimas buvo 16 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas. Šiame tyrime nebuvo reikalaujama, kad pacientas anksčiau būtų patyręs astmos paūmėjimą. Nebuvo leidžiama taikyti palaikomojo gydymo GKS. Pacientai gavo keturias dozes placebo arba reslizumabo ( $0,3 \text{ mg/kg}$  arba  $3 \text{ mg/kg}$ ), kurių buvo leidžiama kas 4 savaites.

3 lentelėje pateikti demografiniai I, II ir III tyrimų duomenys ir rodikliai kiekvieno tyrimo pradžioje.



**3 lentelė. I-III astmos tyrimų demografiniai duomenys ir rodikliai kiekvieno tyrimo pradžioje**

<b>Demografiniai duomenys arba rodikliai tyrimo pradžioje</b>	<b>I tyrimas (n = 489)</b>	<b>II tyrimas (n = 464)</b>	<b>III tyrimas (n = 315)</b>
<b>Demografiniai duomenys</b>			
Vidutinis amžius, metais	46,65	46,97	43,89
Vidutinė astmos trukmė, metais	19,28	18,41	20,35
<b>Plaučių funkciniai tyrimai</b>			
FIT <sub>1</sub> <sup>a</sup> prieš vartojant bronchus plečiančio vaistinio preparato, prognozuojamas vidurkis, %	64,31	69,21	70,14
<b>Eozinofilų kiekis</b>			
Vidutinis eozinofilų kiekis kraujyje tyrimo pradžioje, $\mu\text{l}^{-1}$	660	649	614
<b>Paūmėjimų anamnezė</b>			
Vidutinis paūmėjimų skaičius praėjusiais metais	1,99	1,94	2,03
<b>4 ir 5 laipsnių pagal GINA pacientų dalis<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
<b>Pacientai, sergantys gydymui atsparia astma<sup>d</sup></b>			
%	34	31	ND <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup> FIT<sub>1</sub> = forsutas iškvėpimo tūris per 1 sekundę</p> <p><sup>b</sup> ND = nėra duomenų</p> <p><sup>c</sup> GINA klasifikacija paremta Pasaulinės iniciatyvos astmai įveikti (angl. <i>Global Initiative for Asthma, GINA</i>) apibrėžimu:                      4 laipsnio pagal GINA pacientai vartoja vidutines arba dideles IKS dozes ir kitą vaistinį preparatą astmai kontroliuoti.                      5 laipsnio pagal GINA pacientams kaip papildoma priemonė buvo taikytas palaikomasis gydymas GKS.</p> <p><sup>d</sup> I ir II tyrimuose pacientų, sergančių gydymui atsparia astma (pagal Amerikos torakalinės draugijos [angl. <i>American Thoracic Society, ATS</i>] ir Europos respiratologų draugijos [angl. <i>European Respiratory Society, ERS</i>] 2 000 m. seminaruose priimtą gydymui atsparios astmos apibrėžimą) procentinė dalis buvo analizuojama <i>post hoc</i>.</p>			

#### *I ir II tyrimai*

I ir II tyrimuose pirminis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo kiekvieno paciento astmos paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites. Abiejuose tyrimuose astmos paūmėjimas buvo apibūdinamas kaip astmos paūmėjimas, dėl kurio prireikė šios medicininės intervencijos:

- 1) sisteminių kortikosteroidų vartojimo arba intensyvesnio gydymo IKS 3 ar daugiau dienų ir (arba)
- 2) su astma susijusios neatidėliotinos medicinos pagalbos, įskaitant bent vieną iš šių atvejų: neplanuotą apsilankymą pas sveikatos priežiūros specialistą dėl gydymo purkštuvu arba kito skubaus gydymo, siekiant išvengti astmos simptomų pablogėjimo; apsilankymą skubios pagalbos skyriuje dėl astmos gydymo; hospitalizavimą dėl astmos.

#### Bendra populiacija

I ir II tyrimuose reslizumabo (3 mg/kg) vartojusiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų (atitinkamai 50 % ir 59 %) (žr. 4 lentelę). Bendras sumažėjimas buvo 54 %.

**4 lentelė. Astmos paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites: I ir II tyrimai, integruoti (I ir II tyrimų) bendros populiacijos bei GINA 4 ir 5 pogrupių duomenys**

	Gydymo grupės (n)	Astmos paūmėjimų dažnis <sup>a</sup>	Sumažėjimas, %
<b>Duomenys pagal tyrimą</b>			
<b>I tyrimas</b>	Reslizumabas (3 mg/kg) (n = 245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	Placebas (n = 244)	1,80	
<b>II tyrimas</b>	Reslizumabas (3 mg/kg) (n = 232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	Placebas (n = 232)	2,12	
<b>Integruoti I ir II tyrimų duomenys</b>			
<b>Bendra populiacija</b>	Reslizumabas 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebas (n = 476)	1,81	
<b>GINA 4 ir 5 pogrupiai</b>	Reslizumabas 3 mg/kg (n = 383)	0,85	56%
	95 % PI <sup>b</sup>	(0,64; 1,12)	
	Placebas (n = 380)	1,95	
	95 % PI	(1,50; 2,53)	
<sup>a</sup> Dažnis patikslintas, atsižvelgiant į stratifikacijos veiksnius (GKS vartojimą tyrimo pradžioje ir geografinį regioną).			
<sup>b</sup> PI = pasikliautinis intervalas			

I ir II tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems dėl astmos paūmėjimo prireikė GKS gydymo kurso, pogrupiui astmos paūmėjimų dažnį reslizumabas sumažino atitinkamai 56 % (p < 0,0001) ir 60 % (p < 0,0001). Vartojant reslizumabo (3 mg/kg), sumažėjo hospitalizavimų arba apsilankymų skubios pagalbos skyriuje dėl astmos paūmėjimų, bet šis sumažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas (I ir II tyrimuose atitinkamai 34 % [p = 0,2572] ir 31 % [p = 0,4020]).

I ir II tyrimuose dalyvavusių pacientų, kurie per 52 gydymo savaites nepatyrė astmos paūmėjimų, atitinkamai buvo daugiau reslizumabo (3 mg/kg) grupėje (62 % ir 75 %), palyginti su placebo grupe (46 % ir 55 %).

#### Pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma

I ir II tyrimuose sunki eozinofilinė astma buvo apibūdinama kaip paciento būklė, atitinkanti 4 ir 5 laipsnius pagal GINA (vidutinių arba didelių IKS dozių [ $\geq 440 \mu\text{g}$  flutikazono propionato] ir kito astmą kontroliuojančio vaistinio preparato vartojimas, taikant arba netaikant palaikomąjį gydymą GKS), kai eozinofilų kiekis kraujyje gydymo pradžioje yra  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ . I ir II tyrimuose šį kriterijų atitiko 763 pacientų grupė; pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis pateikiama 4 lentelėje. Vertinant integruotus I ir II tyrimų duomenis, 3 mg/kg reslizumabo vartojusiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų (GINA 4 ir 5 pogrupiuose 56 %).

Reslizumabo (3 mg/kg), skiriamo kas 4 savaites, poveikis antrinėms vertinamosioms baigtims, įskaitant FIT<sub>1</sub>, Gyvenimo kokybės sergant astma klausimyno (angl. *Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ*) bei Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control Questionnaire, ACQ*) rezultatus ir Astmos simptomų naudingumo indeksą (angl. *Asthma Symptom Utility Index, ASUI*), taip pat patvirtina reslizumabo (3 mg/kg) veiksmingumą, palyginti su placebo. Pavartojus pirmąją reslizumabo dozę, jau po 4 savaitių buvo pastebėtas pagerėjimas (po 16 savaitių – AQLQ), išlikęs iki pat 52 savaitės.

Bendros populiacijos, GINA 4 ir 5 pogrupių FIT<sub>1</sub>, ACQ ir AQLQ rezultatai nurodyti toliau pateiktoje 5 lentelėje.

**5 lentelė. Gydomo skirtumai, vertinant vidutinį pasirinktų antrinių veiksmingumo kintamųjų pokytį nuo tyrimo pradžios – integruoti (I ir II tyrimų) bendros populiacijos bei GINA 4 ir 5 pogrupių duomenys**

Veiksmingumo kintamasis <sup>a</sup>	Bendra populiacija		GINA 4 ir 5 pogrupiai	
	Per 16 savaičių	Per 52 savaites	Per 16 savaičių	Per 52 savaites
FIT <sub>1</sub> (ml)				
Skirtumo vidurkis (95 % PI) <sup>b</sup> (p reikšmė)	117 (73; 160) (p < 0,0001)	110 (66; 154) (p < 0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Skirtumo vidurkis (95 % PI) (p reikšmė)	-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				
Skirtumo vidurkis (95 % PI) (p reikšmė)	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> Pateikti dydžiai rodo gydymo skirtumus tarp placebo ir 3 mg/kg reslizumabo, remiantis patikslintais kiekvienos gydymo grupės vidurkiais per nurodytą laiką, išskyrus AQLQ pokytį iki 16 savaitės, nes tą savaitę AQLQ buvo vertinamas pirmą kartą.

<sup>b</sup> PI = pasikliautinis intervalas.

Pacientai, sergantys gydymui atsparia astma

Palyginti su placebo, reslizumabas reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų skaičių gydymui atsparioje populiacijoje (59 %) ir gydymui jautrioje populiacijoje (49 %). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys taip pat patvirtino šiuos rezultatus, ir jie atitiko bendros populiacijos duomenis.

III tyrimas

Pirminė vertinamoji baigtis buvo FIT<sub>1</sub> pokytis per 16 savaičių nuo tyrimo pradžios. III tyrime reslizumabu (3 mg/kg) gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebo, nuo tyrimo pradžios reikšmingai daugiau padidėjo FIT<sub>1</sub> (gydymo skirtumas: 160 ml, p = 0,0018). FIT<sub>1</sub> pagerėjimas pastebėtas praėjus 4 savaitėms po pirmosios reslizumabo dozės.

Imunogeniškumas

3 fazės placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko nuo 16 iki 52 savaičių, 53 iš 983 (5 %) astma sergančių pacientų, gydytų reslizumabu (3 mg/kg), nustatyti mažo titro, dažnai trumpalaikiai antikūnai prieš reslizumabą. Atvirame 3 fazės tęstiniame tyrime 49 iš 1 014 (5 %) astma sergančių pacientų, iki 36 mėnesių gydytų reslizumabu (3 mg/kg), nustatyti mažo titro, dažnai trumpalaikiai antikūnai prieš reslizumabą. Nustatyta, kad antikūnai prieš reslizumabą sisteminei reslizumabo ekspozicijai neturi įtakos. Klinikinei farmakodinamikai, veiksmingumui ar saugumui antikūnai neturėjo įtakos.

Etninės grupės

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad reslizumabo farmakokinetika skirtingose etninėse grupėse (baltaodžių, juodaodžių ir azijiečių) reikšmingai nesiskyrė. Ne baltaodžių etninių populiacijų saugumo duomenų nepakanka.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti CINQAERO tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis astmos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Dviejų paūmėjimų vertinimo tyrimų, trukusių 52 savaites (I ir II tyrimo), ir vieno 16 savaičių trukusio plaučių funkcijos tyrimo (III tyrimo) metu 39 astma sergantys pacientai vaikai nuo 12 iki 17 metų atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti 0,3 mg/kg reslizumabo, 3 mg/kg reslizumabo arba placebo. Tik I ir II tyrimuose buvo reikalaujama, kad, likus ne daugiau kaip metams iki tyrimo pradžios, pacientai būtų patyrę bent vieną astmos paūmėjimą, dėl kurio prireikė vartoti sisteminių kortikosteroidų. Astmos paūmėjimai buvo vertinami tik paūmėjimų vertinimo tyrimais (I ir II tyrimai: reslizumabas (3 mg/kg) [n = 14] ir placebo [n = 11]). Šioje amžiaus grupėje gydymo poveikio astmos paūmėjimams nenustatyta (astmos paūmėjimų rizikos santykis [reslizumabas/placebas] buvo 2,09). Žinant mažą tiriamųjų skaičių ir pogrupių analizėje išryškėjusius bazinius skirtumus, negalima padaryti išvados dėl astmos gydymo veiksmingumo vaikų populiacijoje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Didžiausia koncentracija serume – maždaug 80 µg/ml – paprastai pasiekama infuzijos pabaigoje. Reslizumabo koncentracija serume, pasiekusi didžiausią lygį, paprastai mažėja dviem fazėmis. Pavartojus daugkartines dozes, reslizumabas kaupiasi, ir jo koncentracija serume būna maždaug 1,5-1,9 karto didesnė. Skiriant 0,3-3,0 mg/kg dozę, pastebimų nukrypimų nuo proporcingų dozei reslizumabo farmakokinetikos duomenų nenustatyta. Didžiausia koncentracija ir bendra ekspozicija atskiriems asmenims skiriasi maždaug 20-30 %.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nustatyta, kad cirkuliuojantys antikūnai prieš reslizumabą neturi įtakos sisteminei reslizumabo ekspozicijai.

### Pasiskirstymas

Reslizumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 5 l, tai leidžia manyti, kad pasiskirstymas į ekstravaskulinius audinius yra minimalus.

### Biotransformacija

Tikėtina, kad, kaip ir dauguma kitų monokloninių antikūnų, reslizumabas fermentinės proteolizės būdu suskaidomas į mažus peptidus ir amino rūgštis. Kadangi reslizumabas jungiasi prie tirpaus junginio, tikėtina, kad klirensas yra tiesinis ir šis junginys jam neturi įtakos.

### Eliminacija

Reslizumabo klirensas yra maždaug 7 ml/val. Reslizumabo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 24 paros.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Reslizumabo farmakokinetika suaugusiesiems (18-65 metų; n = 759) ir senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų; n = 30) buvo panaši.

#### *Vaikų populiacija*

Pacientų nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų (n = 15) sisteminės ekspozicijos intervalas iš dalies sutapo su kitų amžiaus grupių sisteminės ekspozicijos intervalu, tačiau medianos reikšmė šioje amžiaus grupėje buvo šiek tiek mažesnė negu suaugusiųjų (18-65 metų; n = 759) ir senyvų pacientų (vyresnių kaip 65 metų; n = 30) grupėse.

### *Lytis*

Reslizumabo farmakokinetika vyrams ir moterims reikšmingai nesiskyrė.

### *Etninės grupės*

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad reslizumabo farmakokinetika skirtingose etninėse grupėse (baltaodžių, juodaodžių ir azijiečių) reikšmingai nesiskyrė.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, reslizumabas neištirtas. Tiesioginio kepenų funkcijos poveikio reslizumabo farmakokinetikai nesitikima, nes antikūnai daugiausia išnyksta dėl katabolizmo. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, pacientai buvo suskirstyti pagal kepenų funkcijos būklę tyrimo pradžioje. Daugumos pacientų kepenų funkciniai rodikliai buvo normalūs (n = 766, maždaug 95 %) arba nežymiai padidėję (arba, pirmuoju atveju, bendra bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą [VNR], bet ne daugiau kaip 1,5 karto, arba, antruoju atveju, aspartataminotransferazės aktyvumas viršijo VNR ir bendra bilirubino koncentracija buvo ne didesnė už VNR; n = 35, maždaug 4 %). Reikšmingų reslizumabo farmakokinetikos skirtumų šiose grupėse nenustatyta.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Reslizumabas yra antikūnas, kurio molekulinė masė yra 147 kilodaltonai, taigi nėra tikėtina, kad jo išsiskirtų su šlapimu. Daugumos pacientų, dalyvavusių populiacijos farmakokinetikos analizėje, inkstų funkcija buvo normali (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] buvo ne mažesnis kaip 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 294, maždaug 37 %), jiems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 60-89 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 446, maždaug 56 %) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 30-59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 63, maždaug 8 %). Dėmesio vertų reslizumabo farmakokinetikos skirtumų šiose inkstų funkcijos grupėse nenustatyta. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, reslizumabas neištirtas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio acetatas trihidratas  
Ledinė acto rūgštis  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### Praskiestas vaistinis preparatas

Įrodyta, kad pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūros natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniame tirpale, apsaugotame nuo šviesos, išlieka iki 16 valandų.

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Vaistinio preparato nesuvartojus iš karto, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai vaistinį preparatą reikia laikyti 2 °C - 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 16 valandų, nebent praskiedimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

2,5 ml koncentrato skaidriame I tipo stiklo flakone, užkimštame etileno-tetrafluoroetileno kopolimeru padengtu butilo gumos kamščiu su užspaustu aliuminio žiedu ir baltu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu.

10 ml koncentrato skaidriame I tipo stiklo flakone, užkimštame etileno-tetrafluoroetileno kopolimeru padengtu butilo gumos kamščiu su užspaustu aliuminio žiedu ir mėlynu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu.

Pakuočių dydžiai:

1 flakonas, kuriame yra 2,5 ml,

2 flakonai, kuriuose yra po 2,5 ml,

1 flakonas, kuriame yra 10 ml,

2 flakonai, kuriuose yra po 10 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

CINQAERO yra koncentratas infuziniam tirpalui, tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonais. Infuzinis tirpalas skirtas tik leisti į veną praskiedus. Jį reikia paruošti, laikantis aseptinės technikos, kaip nurodyta toliau.

##### Infuzinio tirpalo ruošimas

1. CINQAERO išimkite iš šaldytuvo. Nekratykite flakono.
2. Prieš vartojant vaistinį preparatą reikia apžiūrėti. Koncentratas yra skaidrus arba šiek tiek nepermatomas opalinis, bespalvis arba gelsvas. Koncentrate gali būti baltyminių dalelių; tai skaidrios arba baltos, amorfinės dalelės; kai kurios iš jų gali atrodyti kaip skaidulos. Baltyminiams tirpalams tai nėra neįprasta. Jei koncentratas yra spalvotas (išskyrus gelsvą spalvą) arba jame yra kietųjų dalelių, jo vartoti negalima.
3. Reikalingą koncentrato kiekį reikia tinkamu injekciniu švirkštu sutraukti iš flakono (-ų) (žr. 4.2 skyrių).
4. Švirkšto (-ų) turinį lėtai suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo. Švelniai apverskite maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinį tirpalą.
5. Flakone likusį koncentratą reikia išmesti.
6. Infuzinį tirpalą rekomenduojama vartoti iš karto po paruošimo. CINQAERO tirpalą, praskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu, atšaldytą 2 °C - 8 °C temperatūroje (arba laikomą ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, jei praskiedimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis), apsaugotą nuo šviesos galima laikyti iki 16 valandų.

7. CINQAERO tinka polivinilchlorido (PVC) arba poliolefino (PO) infuziniai maišeliai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1125/001 1 flakonas, kuriame yra 10 ml  
EU/1/16/1125/002 - 1 flakonas, kuriame yra 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 - 2 flakonai, kuriuose yra po 10 ml  
EU/1/16/1125/004 - 2 flakonai, kuriuose yra po 2,5 ml

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugpjūčio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. birželio 1 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801-2815  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

● **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

● **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CINQAERO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
reslizumabum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato mililitre yra 10 mg reslizumabo.

Viename 2,5 ml flakone yra 25 mg reslizumabo.

Viename 10 ml flakone yra 100 mg reslizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis, sacharozė, injekcinis vanduo.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

2 flakonai

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną tik praskiestą.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1125/001 1 flakonas, kuriame yra 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 flakonas, kuriame yra 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 flakonai, kuriuose yra po 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 flakonai, kuriuose yra po 2,5 ml

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CINQAERO 10 mg/ml sterilus koncentratas  
reslizumabum

Leisti į veną tik praskiestą.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### CINQAERO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui reslizumabas (*Reslizumabum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CINQAERO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant CINQAERO
3. Kaip skiriamas CINQAERO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CINQAERO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra CINQAERO ir kam jis vartojamas

##### Kas yra CINQAERO

CINQAERO sudėtyje yra veikliosios medžiagos reslizumabo – monokloninio antikūno, tam tikro tipo baltymo, kuris atpažįsta specifinę tikslinę organizmo medžiagą ir prie jos prisijungia.

##### Kam vartojamas CINQAERO

CINQAERO vartojamas suaugusių pacientų (18 metų ir vyresnių) sunkios eozinofilinės astmos gydymui, kai būklė nėra gerai kontroliuojama netgi gydant didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis kartu su kitu vaistu nuo astmos. Eozinofilinė astma yra tam tikro tipo astma, kuria sergančių pacientų kraujyje arba plaučiuose būna per daug eozinofilų. CINQAERO vartojamas kartu su kitais vaistais astmai gydyti (inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir kitais vaistais nuo astmos).

##### Kaip veikia CINQAERO

CINQAERO blokuoja interleukino-5 veikimą ir mažina eozinofilų kiekį Jūsų kraujyje bei plaučiuose. Eozinofilai yra baltosios kraujo ląstelės, dalyvaujančios pasireiškiant astmai. Interleukinas-5 yra Jūsų organizmo gaminamas baltymas, kuris aktyvina eozinofilus ir todėl vaidina svarbiausią vaidmenį pasireiškiant astmai.

##### Kokia CINQAERO vartojimo nauda

CINQAERO sumažina astmos paūmėjimų, kuriuos patiriate, dažnį, padeda lengviau kvèpuoti ir palengvina astmos simptomus.

#### 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant CINQAERO

##### CINQAERO Jums skirti negalima:

- jeigu yra alergija reslizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant CINQAERO:

- jeigu sergate parazitine užkrečiamąja liga arba jeigu gyvenate tokioje vietoje, kurioje yra dažnos parazitinės užkrečiamosios ligos, arba jeigu keliaujate į tokį regioną, nes šis vaistas gali

susilpninti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su tam tikrų tipų parazitinėmis užkrečiamosiomis ligomis.

Be to, Jums skiriant CINQAERO, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju:

- jeigu gydant šiuo vaistu astma ir toliau lieka nekontroliuojama arba pablogėja;
- jeigu Jums pasireiškė bet kuris alerginės reakcijos simptomas (pvz., niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, karščiavimas, drebulys, svaigulys, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, diskomfortas pilve, odos išbėrimas, paraudimas ar patinimas). Šį vaistą vartojantiems pacientams yra buvę sunkių alerginių reakcijų (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

### **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas NESKIRTAS vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir CINQAERO**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Tai ypač svarbu:

- jeigu vartojate kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą;
- jeigu neseniai pasiskiepijote arba tikėtina, kad Jums prireiks skiepytis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto veiklioji medžiaga gali išsiskirti į motinos pieną, bet tik kelias pirmąsias dienas po gimdymo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nėra tikėtina, kad CINQAERO paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **CINQAERO sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 4,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), kiekviename 2,5 ml flakone yra 1,15 mg natrio. Tai atitinka atitinkamai 0,23 % ir 0,06 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip skiriamas CINQAERO**

Visada laikykitės instrukcijos tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė priklauso nuo kūno svorio. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę. Didžiausia dozė yra 3 mg kilogramui kūno svorio. CINQAERO bus skiriamas kas 4 savaites. CINQAERO infuziją (lašelinę) į veną Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas. Infuzija truks maždaug 20-50 minučių.

Infuzijos metu ir po jos gydytojas arba slaugytojas atidžiai stebės, ar Jums nepasireiškia alerginės reakcijos požymių.

### **Praleidus numatytą CINQAERO dozę**

Praleidus numatytą CINQAERO dozę, paklauskite gydytojo, kada bus paskirta kita gydymo procedūra.

### **Nustojus vartoti CINQAERO**

NENUTRAUKITE gydymo CINQAERO, netgi jeigu Jūsų savijauta pagerėjo, nebent taip nurodė gydytojas. Laikina arba visam laikui nutraukus gydymą šiuo vaistu, gali vėl atsirasti astmos simptomų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Sunkus šalutinis poveikis

- Sunkios alerginės reakcijos  
Vartojant CINQAERO arba vėliau sunkios alerginės reakcijos gali atsirasti nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių). Gydytojas arba slaugytojas atidžiai stebės, ar Jums nepasireiškia reakcijos požymių. Jei pasireiškė bet kuris alerginės reakcijos simptomas (pvz., niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, karščiavimas, drebulys, svaigulys, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, nemalonūs pojūčiai pilve, odos išbėrimas, paraudimas ar patinimas), **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

##### Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Fermento (kraujo kreatinfosfokinazės) kiekio padidėjimas Jūsų kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Raumenų skausmas (mialgija).

##### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti CINQAERO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

#### 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

##### CINQAERO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra reslizumabas.  
Kiekviename koncentrato mililitre yra 10 mg reslizumabo (10 mg/ml). Kiekviename 2,5 ml flakone yra 25 mg reslizumabo, o kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg reslizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis, sacharozė ir injekcinis vanduo.

**CINQAERO išvaizda ir kiekis pakuotėje**

CINQAERO yra skaidrus arba šiek tiek nepermatomas opalinis, bespalvis arba gelsvas koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Jame gali būti dalelių. CINQAERO tiekiamas stiklo flakonais, kuriuose yra po 2,5 ml arba 10 ml.

CINQAERO tiekiamas pakuotėmis po 1 arba 2 flakonus, kuriuose yra 2,5 ml, arba pakuotėmis po 1 arba 2 flakonus, kuriuose yra po 10 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

**Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

CINQAERO yra koncentratas infuziniam tirpalui, tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonais. Infuzinis tirpalas skirtas tik leisti į veną praskiedus. Jį reikia paruošti, laikantis aseptinės technikos, kaip nurodyta toliau.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Infuzinio tirpalo ruošimas

1. CINQAERO išimkite iš šaldytuvo. Nekratykite flakono.
2. Prieš vartojant vaistinį preparatą reikia apžiūrėti. Koncentratas yra skaidrus arba šiek tiek nepermatomas opalinis, bespalvis arba gelsvas. Koncentrate gali būti baltyminių dalelių; tai skaidrios arba baltos, amorfinės dalelės; kai kurios iš jų gali atrodyti kaip skaidulos. Baltyminiams tirpalams tai nėra neįprasta. Jei koncentratas yra spalvotas (išskyrus gelsvą spalvą) arba jame yra kietųjų dalelių, jo vartoti negalima.
3. Reikalingą koncentrato kiekį reikia tinkamu injekciniu švirkštu sutraukti iš flakono (-ų) (žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).
4. Švirkšto (-ų) turinį lėtai suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 50 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo. Švelniai apverskite maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinį tirpalą.
5. Flakone likusį koncentratą reikia išmesti.
6. Infuzinį tirpalą rekomenduojama vartoti iš karto po paruošimo. CINQAERO tirpalą, praskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu, atšaldytą 2 °C - 8 °C temperatūroje (arba laikomą ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, jei praskiedimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis), apsaugotą nuo šviesos galima laikyti iki 16 valandų.
7. CINQAERO tinka polivinilchlorido (PVC) arba poliolefino (PO) infuziniai maišeliai.

### Vartojimo instrukcija

1. CINQAERO gali skirti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs suteikti pagalbą pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Pacientą reikia stebėti visą infuzijos laiką ir tinkamą laiką po infuzijos pabaigos. Pacientams reikia paaiškinti, kaip atpažinti sunkių alerginių reakcijų simptomus.
2. Jei infuzinis tirpalas laikytas šaldytuve, reikia leisti jam sušilti iki kambario temperatūros (15 °C - 25 °C).
3. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti į veną per 20-50 minučių. Infuzijos trukmė gali būti skirtinga, priklausomai nuo tūrio, kurį reikia sulašinti.
4. Infuzinio tirpalo negalima lašinti tuo pačiu metu ir tuo pačiu intraveniniu kateteriu kartu su kitais vaistiniais preparatais. Fizinių ir cheminių suderinamumo tyrimų, kuriais būtų įvertintas reslizumabo vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, neatlikta.
5. Infuzijai reikia naudoti infuzijos rinkinį su integruotu, steriliu, nepirogeniniu, vienkartinu, mažai baltymų surišančiu filtru (su 0,2 µm akutėmis). CINQAERO galima vartoti su polietersulfono (PEF), polivinilideno fluorida (PVDF), nailono, celiuliozės acetato (CA) mažai baltymų surišančiais integruotais infuzijų filtrais.
6. Užbaigus infuziją, infuzijos rinkinį reikia praplauti steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu, taip užtikrinant, kad bus sulašintas visas CINQAERO infuzinis tirpalas.

Dozavimo nurodymus žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje.