

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CINQAERO, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg reslizumabu (10 mg/ml).

Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 25 mg reslizumabu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg reslizumabu.

Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek szpiczaka mysiego (NS0).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 0,05 mmol (1,15 mg) sodu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 0,20 mmol (4,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przejrzysty do lekko mętnie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór, wartość pH 5,5. Roztwór może zawierać cząstki białkowe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CINQAERO jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt CINQAERO powinni przepisywać lekarze doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu powyżej wspomnianego wskazania (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy CINQAERO jest podawany w infuzji dożylniej raz na cztery tygodnie.

Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg

Zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Objętość (w ml) do pobrania z fiolki (fiolek) należy obliczyć w następujący sposób: 0,3 x masa ciała pacjenta (w kg).

Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg

Zalecana dawka jest osiągnięta z wykorzystaniem schematu dawkowania fiolek na podstawie przedstawionej poniżej Tabeli 1. Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała.

Tabela 1: Schemat dawkowania fiolek* dla pacjentów o masie ciała od 35 kg do 199 kg

Masa ciała (kg)	Całkowita dawka reslizumabu (mg)	Liczba fiolek**	
		Fiolki zawierające 10 ml koncentratu (100 mg reslizumabu)	Fiolki zawierające 2,5 ml koncentratu (25 mg reslizumabu)
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

* Schemat dawkowania jest oparty na maksymalnej dawce 3 mg/kg.
** Należy zastosować nominalną objętość fiolek (10 ml lub 2,5 ml dla każdej fiołki).
*** Nie prowadzono badań u pacjentów o masie ciała powyżej 188 kg.

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy CINQAERO jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Decyzja o kontynuowaniu leczenia powinna być podejmowana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby i poziomu kontroli zaostżeń.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia infuzji reslizumabu w zaplanowanym terminie należy jak najszybciej podać wskazaną dawkę według odpowiedniego schematu. Nie wolno podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania reslizumabu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Ze względu na podobną ekspozycję na reslizumab, obserwowaną u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i pacjentów w wieku od 18 do <65 lat, nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CINQAERO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Dane nie są dostępne dla dzieci w wieku poniżej 11 lat. Aktualne dane dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać podskórnie, doustnie ani domięśniowo.

Odpowiednią objętość koncentratu należy dodać do worka infuzyjnego zawierającego 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Tego produktu leczniczego nie wolno podawać w postaci wstrzyknięcia (bolusa) ani nierozcieńczonego koncentratu.

Infuzję należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja nadwrażliwości na reslizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4).

Instrukcja podawania

1. Produkt leczniczy CINQAERO powinien być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego przygotowaną do leczenia reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji (patrz punkt 4.4). Pacjenta należy obserwować w trakcie infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu. Pacjentów należy poinformować, w jaki sposób rozpoznawać objawy poważnych reakcji alergicznych.
2. W przypadku przechowywania roztworu do infuzji w lodówce należy odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową (15°C-25°C).
3. Roztwór do infuzji należy podawać w postaci infuzji dożylnej przez 20 – 50 minut. Czas infuzji może się różnić w zależności od całkowitej objętości do infuzji.
4. Roztworu do infuzji nie należy podawać przez tę samą linię dożylną jednocześnie z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności fizycznej lub biochemicznej w celu oceny możliwości jednoczesnego podawania reslizumabu z innymi produktami leczniczymi.
5. Do infuzji należy stosować zestaw infuzyjny z wewnętrznym, jałowym, niepirogennym, jednorazowym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek (wielkość porów 0,2 µm). Produkt leczniczy CINQAERO można stosować z wewnętrznymi filtrami infuzyjnymi o niskiej zdolności wiązania białek, wykonanymi z polietersulfonu (PES), polifluorku winylidenu (PVDF), nylonu, acetylocelulozy (CA).
6. Po zakończeniu infuzji należy przepłukać zestaw do infuzji sterylnym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji w celu upewnienia się, że podano całość roztworu do infuzji CINQAERO.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reslizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić objawy związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Należy poinformować pacjentów, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilią się, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podaniem

Zgłaszano występowanie ostrych reakcji ogólnoustrojowych, w tym reakcji anafilaktycznych w związku z leczeniem reslizumabem (patrz punkt 4.8). Takie działania niepożądane obserwowano w czasie infuzji oraz w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji. Pacjentów należy monitorować w czasie podawania reslizumabu oraz przez odpowiedni czas po podaniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie reslizumabu i zapewnić odpowiednie leczenie; leczenie reslizumabem należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.3).

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

Eozynofile mogą uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z uprzednio występującymi zakażeniami pasożytami jelitowymi należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze przed rozpoczęciem terapii reslizumabem. Jeśli zakażenie wystąpi u pacjentów podczas otrzymywania leczenia reslizumabem i pacjenci nie będą reagować na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie terapii.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 4,6 mg sodu na fiolkę o pojemności 10 ml (1,15 mg sodu na fiolkę o pojemności 2,5 ml), co odpowiada 0,23% (0,06%) zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji reslizumabu. Dane *in vitro* wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby IL-5 i reslizumab wpływały na aktywność CYP1A2, 3A4 lub 2B6. Na podstawie charakterystyki reslizumabu nie są oczekiwane interakcje. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej potwierdzają, że jednoczesne stosowanie antagonistów leukotrienów lub kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo nie ma wpływu na farmakokinetykę reslizumabu (patrz punkt 5.2).

Reslizumabu nie badano u pacjentów przyjmujących jednocześnie immunosupresyjne produkty lecznicze inne niż kortykosteroidy doustne; z tego powodu profil bezpieczeństwa stosowania i skuteczności reslizumabu u tych pacjentów jest nieznan.

Reslizumabu nie badano u pacjentów otrzymujących żywe szczepionki. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów otrzymujących reslizumab lub odpowiedzi na nowe immunizacje u pacjentów otrzymujących reslizumab.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania reslizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu CINQAERO w okresie ciąży. Reslizumab ma długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2). Należy wziąć to pod uwagę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy reslizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie reslizumabu do mleka. U ludzi podczas pierwszych kilku dni po porodzie przeciwciała mogą przedostać się do krwioobiegu noworodków wraz z mlekiem. W tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią noworodka. Następnie, produkt CINQAERO można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CINQAERO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi (u około 2% pacjentów) i reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4) (u mniej niż 1% pacjentów).

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu dowolnego działania niepożądanego, wynosił 1% zarówno dla grupy otrzymującej 3 mg/kg reslizumabu, jak i placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszano dla reslizumabu podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych astmy przez okres do 52 tygodni leczenia w dawce 3 mg/kg, podawanej dożylnie. Działania niepożądane zawarte w Tabeli 2 poniżej wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości (częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Niezbyt często	Ból mięśni*
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*

*Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Podczas kontrolowanych placebo i otwartych badań astmy poważne działanie niepożądane w postaci reakcji anafilaktycznej zgłoszono i uznano za powiązane z reslizumabem u 3 pacjentów (0,19%). Reakcje takie obserwowano w czasie lub w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji reslizumabu i zgłaszano je już po podaniu drugiej dawki reslizumabu. Reakcje ustąpiły całkowicie po standardowym leczeniu, bez żadnych skutków. Objawy obejmowały zajęcie skóry lub błon śluzowych, duszność, świszczący oddech, objawy jelitowo-żołądkowe i dreszcze. Przypadki te prowadziły do przerwania leczenia. Z powodu nakładania się objawów przedmiotowych i podmiotowych nie było możliwe rozróżnienie we wszystkich przypadkach między reakcją anafilaktyczną, inną reakcją nadwrażliwości i reakcją związaną z infuzją (patrz punkt 4.4).

Ból mięśni

Ból mięśni zgłaszano u 0,97% pacjentów (10 z 1 028) w grupie przyjmującej 3 mg/kg reslizumabu w kontrolowanych placebo badaniach astmy w porównaniu z 0,55% pacjentów (4 z 730) w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi miało charakter przejściowy i bezobjawowy oraz nie prowadziło do przerwania leczenia.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u 6 z 1 028 pacjentów (0,6%) otrzymujących 3 mg/kg reslizumabu odnotowano co najmniej jeden nowotwór złośliwy w porównaniu do 2 z 730 pacjentów (0,3%) w grupie placebo. Nowotwory złośliwe obserwowane w grupie pacjentów leczonych reslizumabem miały zróżnicowany charakter i nie odnotowano zgrupowania nowotworów z określonego typu tkanki.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Dane nie wskazują na różnicę w zakresie profilu bezpieczeństwa reslizumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z profilem bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największą dawką pojedynczą, podawaną dożylnie, było 12,1 mg/kg i nie miało to konsekwencji klinicznych dla pacjenta. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX08

Mechanizm działania

Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG4, κ) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5). Reslizumab wiąże się swoiście z IL-5 i zakłóca wiązanie się IL-5 z receptorem na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie, dojrzewanie, rekrutowanie i aktywację ludzkich eozynofili. Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile w płwocinie

Wpływ reslizumabu u pacjentów z astmą i zwiększoną liczbą eozynofili w płwocinie (co najmniej 3%) oceniano w 15-tygodniowym, randomizowanym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fazy II z reslizumabem w dawce 3 mg/kg. Eozynofile w płwocinie zmierzono w podgrupie 38 dorosłych pacjentów na koniec leczenia. W tym badaniu odsetek eozynofili w płwocinie zmniejszył się od średniej wartości w punkcie początkowym wynoszącej 17,4% (odchylenie standardowe: 15,9%) do końca leczenia o 82% w grupie otrzymującej reslizumab.

Wpływ na eozynofile we krwi

W badaniach klinicznych I i II reslizumabu w dawce 3 mg/kg obserwowano zmniejszenie liczby eozynofili we krwi po podaniu pierwszej dawki, które utrzymywało się przez 52 tygodnie leczenia, bez objawów tachyfilaksji. W danych zbiorczych średnia liczba eozynofili wynosiła dla grupy otrzymującej placebo i grupy otrzymującej reslizumab w punkcie początkowym $655 \mu\text{l}^{-1}$ (n=476) i $654 \mu\text{l}^{-1}$ (n=477), a w tygodniu 52: $514 \mu\text{l}^{-1}$ (n=405) i $61 \mu\text{l}^{-1}$ (n=407). Liczba eozynofili zaczęła wracać do liczby z punktu początkowego u pacjentów otrzymujących reslizumab, którzy byli poddani ocenie kontrolnej po 90 dniach ($394 \mu\text{l}^{-1}$, n=36). Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi było powiązane ze stężeniem reslizumabu.

Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi powodowane reslizumabem u pacjentów z dodatnim oznaczeniem przeciwciał przeciwko reslizumabowi nie różniło się od pacjentów z ujemnym oznaczeniem przeciwciał przeciwko reslizumabowi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przegląd skuteczności klinicznej

Skuteczność reslizumabu w astmie eozynofilowej (liczba eozynofili we krwi $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) oceniano w trzech randomizowanych, przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach (badania I-III), trwających od 16 do 52 tygodni, z udziałem 1 268 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą, niewystarczająco kontrolowaną korytkosteroidami wziewnymi (co najmniej $440 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu na dobę lub jego równowartość) w średnich lub dużych dawkach z innymi lekami kontrolującymi lub bez takich leków. Wcześniejsza stabilna immunoterapia alergenami była dopuszczalna.

Badania I i II były 52-tygodniowymi, randomizowanymi, kontrolowanymi placebo badaniami z udziałem pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowego korytkosteroidu w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące korytkosteroidami doustnymi (do 10 mg na dobę równowartości prednizolonu). Pacjenci otrzymali 13 dawek placebo lub reslizumabu w dawce 3 mg/kg, podawane raz na 4 tygodnie.

Badanie III było 16-tygodniowym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo. W tym badaniu nie było wymogu wystąpienia wcześniejszych zaostrzeń astmy. Leczenie podtrzymujące

doustnymi kortykosteroidami było niedopuszczalne. Pacjenci otrzymali cztery dawki placebo lub reslizumabu w dawce 0,3 mg/kg lub 3 mg/kg, podawane raz na 4 tygodnie.

W Tabeli 3 przedstawiono charakterystykę demograficzną i początkową badań I, II i III.

Tabela 3: Charakterystyka demograficzna i początkowa badań astmy I-III

Charakterystyka demograficzna lub początkowa	Badanie I (n=489)	Badanie II (n=464)	Badanie III (n=315)
Demografia			
Wiek, średnia w latach	46,65	46,97	43,89
Czas trwania astmy, średnia w latach	19,28	18,41	20,35
Testy czynności płuc			
Wartość FEV ₁ ^a przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średni % przewidywany	64,31	69,21	70,14
Liczba eozynofili			
Początkowa średnia liczba eozynofili we krwi, μl^{-1}	660	649	614
Historia zaostrzeń			
Średnia liczba zaostrzeń w ostatnim roku	1,99	1,94	2,03
Odsetek pacjentów na etapie 4 i 5 GINA^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pacjenci z astmą oporną na leczenie^d			
%	34	31	n.d. ^b
^a FEV ₁ =natężona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy ^b n.d.=niedostępne ^c Klasyfikacja GINA jest oparta na definicji Global Initiative for Asthma (GINA): Pacjenci na etapie 4 GINA otrzymywali wziewne kortykosteroidy w średnich lub dużych dawkach i inny lek kontrolujący. Pacjenci na etapie 5 GINA otrzymywali dodatkowo leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami jako leczenie uzupełniające. ^d Odsetek pacjentów z astmą oporną na leczenie (na podstawie definicji astmy odpornej na leczenie sformułowanej przez American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] 2000) z badań I i II analizowano post hoc.			

Badania I i II

Głównym parametrem skuteczności w badaniach I i II była częstość występowania zaostrzeń astmy dla każdego pacjenta w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia. W obu badaniach zaostrzenie astmy było zdefiniowane jako pogorszenie astmy wymagające następującej interwencji medycznej:

- 1) stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub zwiększenie stosowania leczenia wziewnymi kortykosteroidami przez 3 dni lub dłużej i (lub)
- 2) leczenie w nagłym wypadku, związane z astmą, w tym co najmniej jedno z następujących: nieplanowa wizyta u lekarza w celu otrzymania leczenia nebulizatorem lub innego leczenia doraźnego w celu zapobiegnięcia pogorszeniu objawów astmy; wizyta na oddziale ratunkowym w celu leczenia związanego z astmą lub hospitalizacja związana z astmą.

Ogólna populacja

W badaniach I i II u pacjentów, którzy otrzymywali reslizumab w dawce 3 mg/kg, wystąpiła znaczna redukcja zaostrzeń astmy (odpowiednio o 50% i 59%) w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Ogólna redukcja wynosiła 54%.

Tabela 4: Częstość występowania zaostrzeń astmy w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia – badania I i II, zintegrowane dane (badania I i II) dla ogólnej populacji i podgrup GINA 4 i 5

	Grupy leczonych pacjentów (n)	Częstość zaostrzeń astmy ^a	% redukcji
Dane wg badania			
Badanie I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
Badanie II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Zintegrowane badania I i II			
Ogólna populacja	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Podgrupa GINA 4 i 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) 95% CI ^b	0,85 (0,64; 1,12)	56%
	Placebo (n=380) 95% CI	1,95 (1,50; 2,53)	

^a Częstość skorygowana dla czynników stratyfikacji (stosowanie doustnych kortykosteroidów w punkcie początkowym i region geograficzny).
^b CI = przedział ufności

W podgrupie pacjentów wymagających cykli terapii doustnymi kortykosteroidami do leczenia zaostrzenia astmy wykazano, że reslizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy o 56% (p<0,0001) i 60% (p<0,0001) odpowiednio w badaniu I i badaniu II. Redukcję zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym zaobserwowano dla reslizumabu w dawce 3 mg/kg, co nie było istotne statystycznie (34% [p=0,2572] i 31% [p=0,4020] odpowiednio w badaniu I i badaniu II).

Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zaostrzenie astmy w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia, był większy w grupie otrzymującej reslizumab w dawce 3 mg/kg (62% i 75%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (46% i 55%) odpowiednio w badaniu I i badaniu II.

Pacjenci z ciężką astmą eozynofilową

W badaniach I i II ciężka astma eozynofilowa jest zdefiniowana jako pacjenci na etapie 4 i 5 GINA (wziewne kortykosteroidy w średnich lub dużych dawkach $\geq 440 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu) i inny lek kontrolujący, z leczeniem podtrzymującym doustnymi kortykosteroidami lub bez takiego leczenia) z liczbą eozynofili w krwi $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ na początku leczenia. Kohorta 763 pacjentów w badaniach I i II spełniała to kryterium. Pierwszorzędowy wynik skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

W zintegrowanych badaniach I i II u pacjentów, którzy otrzymywali reslizumab w dawce 3 mg/kg, wystąpiła znaczna redukcja zaostrzeń astmy (56% dla podgrupy GINA 4 i 5) w porównaniu z placebo.

Wpływ reslizumabu w dawce 3 mg/kg, podawanego raz na 4 tygodnie, na drugorzędowe punkty końcowe, w tym FEV₁, kwestionariusz jakości życia chorych na astmę (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), kwestionariusz kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire, ACQ) i wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (Asthma Symptom Utility Index, ASUI), stanowi dalsze potwierdzenie skuteczności reslizumabu w dawce 3 mg/kg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano już w 4 tygodniu po podaniu pierwszej dawki reslizumabu (AQLQ w 16 tygodniu) i utrzymywała się do tygodnia 52.

Wyniki dla FEV₁, ACQ i AQLQ przedstawiono w Tabeli 5 poniżej dla ogólnej populacji i podgrupy GINA 4 i 5.

Tabela 5: Różnica w leczeniu w oparciu o średnią zmianę od punktu początkowego dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności – zintegrowane dane (badania I i II) dla ogólnej populacji i podgrupy GINA 4 i 5

Punkt końcowy skuteczności ^a	Ogólna populacja		Podgrupa GINA 4 i 5	
	Powyżej 16 tygodni	Powyżej 52 tygodni	Powyżej 16 tygodni	Powyżej 52 tygodni
FEV ₁ (ml)				
Średnia różnica (95% CI) ^b (wartość p)	117 (73,160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Średnia różnica (95% CI) (wartość p)	-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				
Średnia różnica (95% CI) (wartość p)	0,226 (0,094; 0,359) (p<0,0001)	0,272 (0,155; 0,388) (p<0,0001)	0,295 (0,151; 0,438)	0,346 (0,219; 0,473)
^a Wartości przedstawiają różnice w leczeniu między placebo a reslizumabem 3 mg/kg w oparciu o skorygowane średnie przez określony okres czasu dla każdej leczonej grupy, z wyjątkiem zmiany do tygodnia 16 dla AQLQ, który był pierwszym punktem czasowym oceny AQLQ.				
^b CI = przedział ufności.				

Pacjenci z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową

Reslizumab powodował istotną redukcję zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo w populacji odpornej na leczenie (59%) i nieopornej na leczenie (49%). Wyniki potwierdziły drugorzędowe punkty końcowe skuteczności i były zgodne z wynikami dla ogólnej populacji.

Badanie III

Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana od punktu początkowego przez 16 tygodni w zakresie FEV₁. W badaniu III u pacjentów, którzy otrzymywali reslizumab w dawce 3 mg/kg, wystąpiło znaczne zwiększenie FEV₁ od punktu początkowego w porównaniu z placebo (różnica w leczeniu: 160 ml, p=0,0018). Poprawę odnotowano w zakresie FEV₁ po 4 tygodniach od podania pierwszej dawki reslizumabu.

Immunogenność

W kontrolowanych placebo badaniach fazy III, trwających od 16 do 52 tygodni, u 53 z 983 pacjentów z astmą (5%), otrzymujących reslizumab w dawce 3 mg/kg, wykryto przeciwciała przeciwko reslizumabowi o niskim mianie, często przejściowe. W otwartym badaniu rozszerzającym fazy III przeciwciała przeciwko reslizumabowi o niskim mianie, często przejściowe, wykryto u 49 z 1 014 pacjentów z astmą (5%), którzy otrzymywali reslizumab w dawce 3 mg/kg przez okres do 36 miesięcy. Wydaje się, że przeciwciała przeciwko reslizumabowi nie mają wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową na reslizumab. Przeciwciała nie miały wpływu na kliniczną farmakodynamikę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania.

Pochodzenie etniczne

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że farmakokinetyka reslizumabu różni się nieznacznie między grupami etnicznymi (rasa biała, czarna i azjatycka). Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w grupach osób nienależących do rasy białej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego CINQAERO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w astmie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

39 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z astmą, w wieku od 12 do 17 lat, przydzielono losowo do otrzymywania reslizumabu w dawce 0,3 mg/kg, reslizumabu w dawce 3 mg/kg lub placebo jako część dwóch 52-tygodniowych badań zaostrzeń (badania I i II) i jednego 16-tygodniowego badania czynności płuc (badanie III). Tylko w badaniach I i II wymagane było, aby u pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowego kortykosteroidu w ciągu roku przed włączeniem do badania. Zaostrzenia astmy oceniano tylko w badaniach zaostrzeń (badania I i II: reslizumab w dawce 3 mg/kg [n=14] i placebo [n=11]). Dla tej grupy wiekowej nie zaobserwowano wpływu leczenia na zaostrzenia astmy (wskaźnik częstości zaostrzeń astmy [reslizumab/placebo] wynoszący 2,09). Biorąc pod uwagę małą wielkość próby i dysproporcję w punkcie początkowym wynikającą z analizy podgrupy, nie udało się wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących skuteczności w leczeniu astmy w populacji dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szczytowe stężenie w surowicy wynoszące około 80 µg/ml jest zazwyczaj obserwowane pod koniec infuzji. Stężenie reslizumabu w surowicy zwykle zmniejsza się od szczytowego w sposób dwufazowy. Po wielokrotnym podaniu dawki stężenie reslizumabu w surowicy akumuluje się około 1,5- do 1,9-krotnie. W zakresie dawek od 0,3 mg/kg do 3,0 mg/kg nie odnotowano widocznego odchylenia od farmakokinetyki reslizumabu proporcjonalnej do dawki. Zmienność międzyosobnicza ekspozycji szczytowej i ogólnej wynosi około 20-30%.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wydaje się, że krążące we krwi przeciwciała przeciwko reslizumabowi nie mają wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową na reslizumab.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji reslizumabu wynosi około 5 l, co wskazuje na minimalną dystrybucję do tkanek pozanaczyniowych.

Metabolizm

Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych, uważa się, że reslizumab ulega rozkładowi przez proteolizę enzymatyczną na małe peptydy i aminokwasy. Ponieważ reslizumab wiąże się z rozpuszczalnymi komórkami docelowymi, oczekiwany jest klirens liniowy bez udziału komórek docelowych.

Eliminacja

Klirens reslizumabu wynosi około 7 ml/godzinę. Okres półtrwania reslizumabu wynosi około 24 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka reslizumabu była podobna u dorosłych (18-65 lat; n=759) i pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat; n=30).

Dzieci i młodzież

Zakres ekspozycji ogólnoustrojowych u pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat (n=15) był zbliżony do zakresu innych grup, chociaż mediana była nieznacznie mniejsza niż u dorosłych pacjentów (w wieku 18-65 lat; n=759) i pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat; n=30).

Płeć

Farmakokinetyka reslizumabu nie różniła się znacznie między mężczyznami a kobietami.

Pochodzenie etniczne

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że farmakokinetyka reslizumabu różni się nieznacznie między grupami etnicznymi (rasa biała, czarna i azjatycka).

Zaburzenia czynności wątroby

Reslizumabu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie oczekuje się bezpośredniego wpływu czynności wątroby na farmakokinetykę reslizumabu, ponieważ przeciwciała są głównie usuwane przez katabolizm. W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów sklasyfikowano według początkowych poziomów czynności wątroby. Większość pacjentów miała prawidłową czynność wątroby (n=766, około 95%) lub łagodnie podwyższone wyniki badań czynności wątroby (w pierwszym przypadku, stężenie całkowitej bilirubiny powyżej górnej granicy normy [GGN], ale mniejsze lub równe 1,5-krotności GGN lub, w drugim przypadku, aminotransferaza asparaginianowa większa niż GGN i stężenie całkowitej bilirubiny mniejsze lub równe GGN; n=35, około 4%). Wśród tych grup nie obserwowano znacznej różnicy farmakokinetyki reslizumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Reslizumab jest przeciwciałem o masie cząsteczkowej 147 kDaltonów i dlatego nie oczekuje się jego wydalania z moczem. Większość pacjentów w analizie farmakokinetyki populacyjnej miała prawidłową czynność nerek (szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego [eGFR]) większa lub równa 90 ml/min/1,73 m²; n=294, około 37%), łagodne zaburzenia czynności nerek (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n=446, około 56%) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n=63, około 8%). Wśród tych grup czynności nerek nie obserwowano znaczącej różnicy farmakokinetyki reslizumabu. Reslizumabu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Rozcieńczony produkt leczniczy.

Stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu wykazano przez 16 godzin w temperaturze 2°C-8 °C i w temperaturze 25°C w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji w przypadku ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie był podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem, które nie mogą przekraczać 16 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,5 ml koncentratu w przezroczystej fiołce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem pokrytym kopolimerem etyleny z politetrafluoroetylenem z gumy butylowej z owiniętym pierścieniem aluminiowym i plastikowym zdejmowanym białym wieczkiem.

10 ml koncentratu w przezroczystej fiołce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem pokrytym kopolimerem etyleny z politetrafluoroetylenem z gumy butylowej z owiniętym pierścieniem aluminiowym i plastikowym zdejmowanym niebieskim wieczkiem.

Opakowania zawierają:

1 fiołkę o pojemności 2,5 ml

2 fiołki o pojemności 2,5 ml

1 fiołkę o pojemności 10 ml

2 fiołki o pojemności 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy CINQAERO jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w jednorazowej fiołce. Roztwór do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego po rozcieńczeniu. Należy go przygotować w następujący sposób, przestrzegając zasad aseptyki:

Przygotowanie roztworu do infuzji

1. Wyjąć produkt leczniczy CINQAERO z lodówki. Nie wstrząsać fiołki.
2. Produkt leczniczy należy ocenić wzrokowo przed użyciem. Koncentrat jest przezroczysty do lekko mętnie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego. Koncentrat może zawierać cząstki białkowe, które wyglądają jak półprzezroczyste lub białe, amorficzne cząstki, niektóre z nich mogą mieć wygląd włóknisty. Nie jest to niezwykle w przypadku roztworów białkowych. Koncentratu nie wolno używać, jeśli występują w nim zabarwione (z wyjątkiem bladożółtych) lub obce cząstki.

3. Należy użyć odpowiedniej strzykawki do wstrzykiwań w celu pobrania potrzebnej ilości koncentratu z fiołki (fiołek) (patrz punkt 4.2).
4. Powoli wstrzyknąć zawartość strzykawki (strzykawek) do worka do infuzji zawierającego 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Delikatnie odwrócić worek w celu wymieszania roztworu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.
5. Wszelkie resztki koncentratu w fiołce należy usunąć.
6. Zalecane jest podanie roztworu do infuzji niezwłocznie po przygotowaniu. Roztwory produktu leczniczego CINQAERO w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji można przechowywać przez 16 godzin w lodówce w temperaturze 2°C-8°C (lub poniżej 25°C, jeśli rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych), chroniąc przed światłem.
7. Produkt leczniczy CINQAERO można stosować z workami do infuzji wykonanymi z polichlorku winylu (PCV) lub poliolefinu (PO).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1125/001 - 1 fiołka o pojemności 10 ml
EU/1/16/1125/002 - 1 fiołka o pojemności 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 - 2 fiołki o pojemności 10 ml
EU/1/16/1125/004 - 2 fiołki o pojemności 2,5 ml

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 sierpnia 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 czerwca 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Stany Zjednoczone Ameryki

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CINQAERO, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
reslizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg reslizumabu.

Jedna fiolka 2,5 ml zawiera 25 mg reslizumabu.

Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg reslizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

2 fiolki

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, wyłącznie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1125/001 1 fiolka 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 fiolka 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 fiolki 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 fiolki 2,5 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CINQAERO, 10 mg/ml, koncentrat jałowy
reslizumab

Podanie dożylnie, wyłącznie po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CINQAERO, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji reslizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CINQAERO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku CINQAERO
3. Jak podaje się lek CINQAERO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CINQAERO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CINQAERO i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek CINQAERO

Lek CINQAERO zawiera substancję czynną reslizumab, monoklonalne przeciwciało, rodzaj białka, które rozpoznaje i wiąże się z określonymi docelowymi substancjami w organizmie.

W jakim celu stosuje się lek CINQAERO

Lek CINQAERO jest stosowany w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), których choroba jest niewystarczająco kontrolowana pomimo leczenia kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innymi lekami na astmę. Astma eozynofilowa jest rodzajem astmy, w którym pacjenci mają za dużo eozynofili we krwi i w płucach. Lek CINQAERO stosuje się razem z innymi lekami w celu leczenia astmy (kortykosteroidy wziewne plus inny lek na astmę).

Jak działa lek CINQAERO

Lek CINQAERO hamuje aktywność interleukiny 5 i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i płucach pacjenta. Eozynofile są białymi krwinkami uczestniczącymi w stanie zapalnym w astmie. Interleukina 5 jest białkiem wytwarzanym przez organizm, odgrywającym kluczową rolę w stanie zapalnym w astmie poprzez aktywację eozynofili.

Jakie są korzyści ze stosowania leku CINQAERO

Lek CINQAERO zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, pomaga w oddychaniu i łagodzi objawy astmy.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku CINQAERO

Kiedy nie wolno otrzymać leku CINQAERO

- jeśli pacjent ma uczulenie na reslizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku CINQAERO należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występuje zakażenie pasożytnicze lub jeśli pacjent mieszka w obszarze, w którym częste są zakażenia pasożytnicze, lub podróżuje do takiego regionu, ponieważ lek ten będzie zakłócać zdolność organizmu pacjenta do zwalczania określonych rodzajów zakażeń pasożytniczych.

Przyjmując lek CINQAERO należy również omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli astma nadal będzie niekontrolowana lub pogorszy się w czasie leczenia tym lekiem;
- jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z objawów reakcji alergicznej (np. świąd, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, gorączka, dreszcze, zawroty głowy, ból głowy, nudności, wymioty, dolegliwości brzucha, wysypka skórna, zaczerwienienie lub obrzęk). U pacjentów otrzymujących ten lek wystąpiły poważne reakcje alergiczne (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież

Ten lek NIE jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek CINQAERO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie ważne:

- jeśli pacjent otrzymuje inne leki mające wpływ na układ odpornościowy;
- jeśli pacjent niedawno otrzymał szczepionkę lub może potrzebować szczepionki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Substancja czynna tego leku może przenikać do mleka ludzkiego, ale tylko w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mało prawdopodobne jest, że lek CINQAERO będzie mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek CINQAERO zawiera sól

Lek zawiera 4,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce o pojemności 10 ml i 1,15 mg sodu w każdej fiołce o pojemności 2,5 ml. Odpowiada to odpowiednio 0,23% i 0,06% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak podaje się lek CINQAERO

Należy zawsze przestrzegać instrukcji podanych przez lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się lekarza.

Dawka zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz ustali dawkę odpowiednią dla pacjenta. Maksymalna dawka to 3 mg na kg masy ciała. Lek CINQAERO będzie podawany co 4 tygodnie. Lek CINQAERO będzie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci infuzji (kroplówki) do żyły. Infuzja będzie trwać około 20 do 50 minut.

Lekarz lub pielęgniarka będą dokładnie obserwować pacjenta w czasie i po infuzji pod kątem oznak reakcji alergicznej.

Pominięcie zastosowania zaplanowanej dawki leku CINQAERO

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki leku CINQAERO należy zapytać lekarza, kiedy będzie wyznaczone następne leczenie.

Przerwanie stosowania leku CINQAERO

NIE przerywać leczenia lekiem CINQAERO, chyba że zaleci to lekarz, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej. Przerwanie lub zakończenie leczenia tym lekiem może spowodować nawrót objawów astmy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

- Poważne reakcje alergiczne
Poważne reakcje alergiczne występują niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) podczas otrzymywania leku CINQAERO lub potem. Lekarz lub pielęgniarka będą dokładnie obserwować pacjenta pod kątem oznak reakcji. Należy *natychmiast* powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z objawów reakcji alergicznej (np. świąd, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, gorączka, dreszcze, zawroty głowy, ból głowy, nudności, wymioty, dolegliwości brzucha, wysypka skórna, zaczerwienienie lub obrzęk).

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Wzrost stężenia pewnego enzymu we krwi (kinazy kreatynowej we krwi).

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Ból mięśni (mialgia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CINQAERO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CINQAERO

- Substancją czynną leku jest reslizumab.

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg reslizumabu (10 mg/ml). Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 25 mg reslizumabu, a każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg reslizumabu.

- Pozostałe substancje pomocnicze to: sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek CINQAERO i co zawiera opakowanie

Lek CINQAERO jest przezroczystym do lekko mętnie opalizującym, bezbarwnym do bladożółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Może zawierać cząstki. Lek CINQAERO jest dostarczany w szklanych fiolkach o pojemności 2,5 ml lub 10 ml.

Lek CINQAERO jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 fiolki o pojemności 2,5 ml i w opakowaniach zawierających 1 lub 2 fiolki o pojemności 10 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy CINQAERO jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w jednorazowej fiolce. Roztwór do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego po rozcieńczeniu. Należy go przygotować w następujący sposób, przestrzegając zasad aseptyki:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przygotowanie roztworu do infuzji

1. Wyjąć produkt leczniczy CINQAERO z lodówki. Nie wstrząsać fiołki.
2. Produkt leczniczy należy ocenić wzrokowo przed użyciem. Koncentrat jest przezroczysty do lekko mętnie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego. Koncentrat może zawierać cząstki białkowe, które wyglądają jak półprzezroczyste lub białe, amorficzne cząstki, niektóre z nich mogą mieć wygląd włóknisty. Nie jest to niezwykle w przypadku roztworów białkowych. Koncentratu nie wolno używać, jeśli występują w nim zabarwione (z wyjątkiem bladożółtych) lub obce cząstki.
3. Należy użyć odpowiedniej strzykawki do wstrzykiwań w celu pobrania potrzebnej ilości koncentratu z fiołki (fiołek) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego).
4. Powoli wstrzyknąć zawartość strzykawki (strzykawkę) do worka do infuzji zawierającego 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Delikatnie odwrócić worek w celu wymieszania roztworu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.
5. Wszelkie resztki koncentratu w fiolce należy usunąć.
6. Zalecane jest podanie roztworu do infuzji niezwłocznie po przygotowaniu. Roztwory produktu leczniczego CINQAERO w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji można przechowywać przez 16 godzin w lodówce w temperaturze 2°C-8°C (lub poniżej 25°C, jeśli rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych), chroniąc przed światłem.
7. Produkt leczniczy CINQAERO można stosować z workami do infuzji wykonanymi z polichlorku winylu (PCV) lub poliolefinu (PO).

Instrukcja podawania

1. Produkt leczniczy CINQAERO powinien być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego przygotowaną do leczenia reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego). Pacjenta należy obserwować w trakcie infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu. Pacjentów należy poinformować, w jaki sposób rozpoznawać objawy poważnych reakcji alergicznych.
2. W przypadku przechowywania roztworu do infuzji w lodówce należy odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową (15°C-25°C).
3. Roztwór do infuzji należy podawać w postaci infuzji dożylną przez 20 – 50 minut. Czas infuzji może się różnić w zależności od całkowitej objętości do infuzji.
4. Roztworu do infuzji nie należy podawać przez tę samą linię dożylną jednocześnie z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności fizycznej lub biochemicznej w celu oceny możliwości jednoczesnego podawania reslizumabu z innymi produktami leczniczymi.
5. Do infuzji należy stosować zestaw infuzyjny z wewnętrznym, jałowym, niepirogennym, jednorazowym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek (wielkość porów 0,2 µm). Produkt leczniczy CINQAERO można stosować z wewnętrznymi filtrami infuzyjnymi o niskiej zdolności wiązania białek, wykonanymi z polieterosulfonu (PES), polifluorku winylidenu (PVDF), nylonu, acetylocelulozy (CA).
6. Po zakończeniu infuzji należy przepłukać zestaw do infuzji sterylnym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji w celu upewnienia się, że podano całość roztworu do infuzji CINQAERO.

Instrukcje dawkowania, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.