

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

CINQAERO 10 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 10 mg reslizumabu (10 mg/ml).

Každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg reslizumabu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg reslizumabu.

Reslizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v myelómových bunkách myší (NS0) rekombinantnou DNA technológiou.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 0,05 mmol (1,15 mg) sodíka.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 0,20 mmol (4,6 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Číry až mierne zahmlený opalescentný, bezfarebný až slabo žltý roztok s pH 5,5. Môžu byť prítomné bielkovinové častice.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

CINQAERO je indikovaný ako doplnková liečba dospelým pacientom s ťažkou eozinofilnou astmou neadekvátne kontrolovanou napriek vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a ďalšieho lieku pre udržiavaciu liečbu (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek CINQAERO majú predpísať lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou vyššie uvedenej indikácie (pozri časť 4.1).

### Dávkovanie

CINQAERO sa podáva vo forme intravenózneho infúzie raz za štyri týždne.

*Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 35 kg alebo vyššou ako 199 kg*

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg telesnej hmotnosti. Množstvo (v ml), ktoré je potrebné z injekčnej(-ých) liekovky(-iek) odobrať, sa vypočíta nasledovne: 0,3 x telesná hmotnosť pacienta (v kg).

*Pacienti s hmotnosťou medzi 35 kg a 199 kg*

Odporúčaná dávka sa dosiahne pomocou dávkovacieho rozvrhu na základe počtu injekčných liekoviek uvedeného v tabuľke 1 nižšie. Odporúčaná dávka je založená na telesnej hmotnosti pacienta a má sa upraviť len v prípade významnej zmeny telesnej hmotnosti.

**Tabuľka 1: Dávkovací rozvrh na základe počtu injekčných liekoviek\* pre pacientov s telesnou hmotnosťou medzi 35 kg a 199 kg**

Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka reslizumabu (mg)	Počty jednotlivých injekčných liekoviek**	
		injekčné liekovky s 10 ml koncentrátu (100 mg reslizumabu)	injekčné liekovky s 2,5 ml koncentrátu (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

\* Tento dávkovací rozvrh je založený na maximálnej dávke 3 mg/kg.  
 \*\* Musí sa použiť nominálny objem injekčných liekoviek (10 ml alebo 2,5 ml pre každú injekčnú liekovku).  
 \*\*\* Pacienti s hmotnosťou viac ako 188 kg neboli skúmaní.

#### *Dĺžka liečby*

CINQAERO je určený na dlhodobú liečbu.

Rozhodnutie pokračovať v liečbe sa má urobiť aspoň raz ročne na základe závažnosti ochorenia a stupňa kontroly exacerbácie.

#### *Vynechaná dávka*

Ak sa v plánovaný deň vynechá podanie infúzie reslizumabu, čo najskôr sa má pokračovať v podávaní s určenou dávkou a určeným dávkovacím režimom. Nesmie sa podať dvojnásobná dávka ako náhrada za vynechanú dávku.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Starší pacienti

O použití reslizumabu u pacientov starších ako 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Vychádzajúc z podobnej expozície reslizumabu pozorovanej u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku 18 až < 65 rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku CINQAERO u detí a dospievajúcich vo veku do 17 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre deti vo veku do 11 rokov. V súčasnosti dostupné údaje u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Tento liek je len na intravenózne infúzne podanie. Nesmie sa podávať subkutánnou, perorálnou ani intramuskulárnou cestou.

Do infúzneho vaku obsahujúceho 50 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa má pridať príslušné množstvo koncentráту.

Tento liek sa nesmie podávať ako bolusová injekcia ani ako neriedený koncentrát.

Ak u pacienta dôjde k reakcii z precitlivenosti na reslizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, infúzia sa musí okamžite zastaviť (pozri časť 4.4).

#### Pokyny na podávanie

1. CINQAERO má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4). Pacienta je potrebné sledovať po celý čas trvania infúzie a po primeranú dobu po jej skončení. Pacienti majú byť poučení o tom, ako spoznajú príznaky závažnej alergickej reakcie.
2. Ak sa infúzny roztok skladoval v chladničke, nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu (15 °C - 25 °C).
3. Infúzny roztok sa má podávať intravenózne počas 20 – 50 minút. Dĺžka trvania infúzie sa môže líšiť v závislosti od celkového podávaného množstva.
4. Infúzny roztok sa nemá podávať súčasne v rovnakej infúznej súprave s inými liekmi. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility hodnotiace súbežné podávanie reslizumabu s inými liekmi.
5. Na podanie infúzie sa má použiť infúzna súprava so zabudovaným, sterilným, nepyrogným, jednorazovým filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm). Liek CINQAERO je kompatibilný so zabudovanými infúznymi filtrami s nízkou afinitou k bielkovinám z polyétersulfónu (PES), polyvinylidénfluoridu (PVDF), nylonu, acetátu celulózy (CA).
6. Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu sterilným infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa podal všetok infúzny roztok lieku CINQAERO.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Reslizumab sa nemá používať na liečbu akútnych exacerbácií astmy.

Počas liečby sa môžu vyskytnúť príznaky alebo exacerbácie súvisiace s astmou. Pacientom sa má nariadiť, aby v prípade, že po začatí liečby ich astma zostane nekontrolovaná alebo sa zhorší, vyhľadali lekársku pomoc.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Reakcie z precitlivosti a reakcie súvisiace s miestom podania

V spojení s reslizumabom sa hlásili akútne systémové reakcie, vrátane anafylaktických reakcií (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa pozorovali počas podávania alebo do 20 minút po skončení infúzie. Počas podávania reslizumabu a po primeraný čas po jeho podaní sa pacienti majú sledovať. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie sa má podávanie reslizumabu okamžite zastaviť a poskytnúť náležité lekárske ošetrovanie. Podávanie reslizumabu sa musí natrvalo ukončiť (pozri časť 4.3).

#### Parazitárne (hlístové) infekcie

Eozinofily sa môžu podieľať na imunitnej odpovedi na niektoré hlístové infekcie. Pacientov s už existujúcimi hlístovými infekciami je potrebné liečiť pred začatím liečby reslizumabom. Ak sa pacient nakazí počas liečby reslizumabom a nezareaguje na liečbu proti hlístam, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 4,6 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku (1,15 mg sodíka na 2,5 ml injekčnú liekovku), čo zodpovedá 0,23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

S reslizumabom sa neuskutočnili žiadne formálne klinické interakčné štúdie. Údaje *in vitro* naznačujú, že je nepravdepodobné, aby mali IL-5 a reslizumab vplyv na aktivitu CYP1A2, 3A4 alebo 2B6. Vychádzajúc z charakteristických vlastností reslizumabu, sa interakcie neočakávajú. Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy potvrdzujú, že súbežné podávanie buď leukotriénových antagonistov, alebo systémových kortikosteroidov nemá vplyv na farmakokinetické parametre reslizumabu (pozri časť 5.2).

Reslizumab sa u pacientov súčasne užívajúcich imunosupresívne lieky okrem perorálnych kortikosteroidov (*oral corticosteroids*, OCS) neskúmal, preto je profil bezpečnosti a účinnosti reslizumabu u týchto pacientov neznámy.

Reslizumab sa neskúmal ani u pacientov očkovaných živou vakcínou. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie z osôb očkovaných živými vakcínami na pacientov liečených reslizumabom ani o odpovedi na nové očkovania u pacientov liečených reslizumabom.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití reslizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku CINQAERO počas gravidity. Reslizumab má dlhý biologický polčas (pozri časť 5.2). Toto sa má vziať do úvahy.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa reslizumab vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie reslizumabu do mlieka. U ľudí sa môžu niekoľko dní po narodení protilátky prenášať cez mlieko na novorodencov. Počas tohto krátkeho obdobia nemôže byť riziko pre novorodencov vylúčené. Po tomto období sa môže liek CINQAERO používať počas dojčenia, ak je to vhodné.

## Fertilita

O ľudskej plodnosti neexistujú žiadne údaje. Dostupné neklinické údaje nesvedčia o vplyve na fertilitu.

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

CINQAERO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi (približne 2 % pacientov) a anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4) (menej než 1 % pacientov).

Podiel pacientov, ktorí počas kontrolovaných klinických štúdií prerušili liečbu v dôsledku akejkoľvek nežiaducej reakcie, bol na úrovni 1 % pre skupinu s 3 mg/kg reslizumabu aj pre skupinu s placebom.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas placebom kontrolovaných štúdií astmy s liečbou trvajúcou až 52 týždňov a s dávkou 3 mg/kg podávanou intravenózne boli pri reslizumabe hlásené nasledovné nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>	menej časté	anafylaktická reakcia*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	menej časté	myalgia*
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	časté	Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi*

\*Pozri odsek „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Anafylaktická reakcia*

Počas placebom kontrolovaných a otvorených štúdií astmy asa hlásila závažná nežiaduca reakcia – anafylaktická reakcia, ktorá sa považovala za súvisiacu s reslizumabom u 3 pacientov (0,19 %). Tieto reakcie sa pozorovali počas alebo do 20 minút po skončení infúzie reslizumabu a hlásili sa už pri druhej dávke reslizumabu. Tieto reakcie úplne vymizli pomocou štandardnej liečby bez reziduálneho účinku. Medzi ich prejavy patrili kožné a slizničné komplikácie, dyspnoe, pískavé dýchanie, gastrointestinálne príznaky a triaška. Tieto prípady viedli k prerušeniu liečby. Vzhľadom na spoločné znaky prejavov a príznakov nebolo možné vo všetkých prípadoch rozlíšiť medzi anafylaktickou reakciou, inou reakciou z precitlivenosti a reakciou súvisiacou s infúziou (pozri časť 4.4).

### *Myalgia*

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách astmy sa myalgia hlásila u 0,97 % pacientov (10 z 1 028) v skupine s 3 mg/kg reslizumabu v porovnaní s 0,55 % pacientov (4 zo 730) v skupine s placebom.

### *Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi*

Zvýšené hladiny kreatíninfosfokinázy boli dočasné a asymptomatické a nevedli k prerušeniu liečby.

### Malignity

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u 6 z 1 028 pacientov (0,6 %) dostávajúcich 3 mg/kg reslizumabu hlásila aspoň jedna malígna neoplazma v porovnaní s 2 pacientami zo 730 (0,3 %) v skupine s placebom. Malignity pozorované u pacientov liečených reslizumabom boli rôznorodé a bez zoskupovania sa v určitom type tkanív.

### Pediatrická populácia

Skúsenosti s pediatrickými pacientmi sú obmedzené (pozri časť 5.1). Tieto údaje nepotvrdili rozdiel v bezpečnostnom profile reslizumabu u pediatrických pacientov v porovnaní s bezpečnostným profilom u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Najvyššia hlásená jednorazová intravenózne podaná dávka bola 12,1 mg/kg, ktorá nemala pre pacienta žiadne klinické následky. V prípade predávkovania sa odporúča u pacientov sledovať prípadné prejavy alebo príznaky nežiaducich účinkov a poskytnúť im náležitú symptomatickú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest; ATC kód: R03DX08

### Mechanizmus účinku

Reslizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG4,  $\kappa$ ) proti ľudskému interleukínu-5 (IL-5). Reslizumab sa špecificky viaže na IL-5 a narúša väzbu IL-5 na receptore jeho bunkového povrchu. IL-5 je hlavný cytokín zodpovedný za diferenciaciu, maturáciu, priťahovanie a aktiváciu ľudských eozinofilov. Reslizumab viaže ľudský IL-5 s pikomolárnou afinitou, pričom blokuje jeho biologickú funkciu, v dôsledku čoho sa znižuje prežívanie a aktivita eozinofilov.

### Farmakodynamické účinky

#### *Účinok na eozinofily v spúte*

Účinok reslizumabu u pacientov s astmou a zvýšeným počtom eozinofilov v spúte (najmenej 3 %) sa hodnotil v 15-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy 2 s 3 mg/kg reslizumabu. Hladina eozinofilov v spúte sa stanovila na konci liečby v podskupine 38 dospelých pacientov. V tejto štúdií sa percentuálny počet eozinofilov v spúte znížil oproti

priemernej východiskovej hodnote 17,4 % (štandardná odchýlka: 15,9 %) o 82 % na konci liečby v skupine s reslizumabom.

#### *Účinnok na eozinofily v krvi*

V klinických štúdiách I a II s 3 mg/kg reslizumabu sa po podaní prvej dávky pozoroval pokles počtu eozinofilov v krvi a tento pokles pretrvával do 52. týždňa liečby bez prejavov tachyfylaxie.

V súhrnných údajoch bol priemerný východiskový počet eozinofilov v liečebnej skupine s placebom  $655 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 476) a v liečebnej skupine s reslizumabom  $654 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 477). V 52. týždni bol priemerný počet eozinofilov v skupine s placebom  $514 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 405) a v skupine s reslizumabom  $61 \mu\text{l}^{-1}$  (n = 407). Počet eozinofilov sa u tých pacientov liečených reslizumabom, u ktorých sa dokončilo hodnotenie následného sledovania vykonané v 90. dni ( $394 \mu\text{l}^{-1}$ , n = 36), začal vracat' k východiskovým hodnotám. Poklesy počtu eozinofilov v krvi súviseli s hladinami reslizumabu.

Pokles počtu eozinofilov v krvi spôsobený reslizumabom u pacientov pozitívnych na protilátky proti reslizumabu sa nelíšil od poklesu u pacientov, ktorí boli na protilátky proti reslizumabu negatívni.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Prehľad klinickej účinnosti*

Účinnosť reslizumabu v prípade eozinofilnej astmy (počet eozinofilov v krvi  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie I až III) v trvaní od 16 do 52 týždňov zahrňujúcich 1 268 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou astmou neadekvátne kontrolovanou stredne vysokými až vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov (*inhaled corticosteroids*, ICS) (najmenej  $440 \mu\text{g}$  flutikazónpropionátu denne alebo zodpovedajúcej liečby) a ďalšími kontrolnými liekmi alebo bez nich. Predchádzajúca stabilná alergénová imunoterapia bola povolená.

Štúdie I a II boli 52-týždňovými, randomizovanými, placebom kontrolovanými štúdiami vykonávanými u pacientov, ktorí mali za posledných dvanásť mesiacov aspoň jednu exacerbáciu astmy vyžadujúcu použitie systémových kortikosteroidov. Udržiavacia liečba OCS (zodpovedajúca maximálne  $10 \text{ mg}$  prednizónu denne) bola povolená. Pacienti dostali buď 13 dávok placeba, alebo  $3 \text{ mg/kg}$  reslizumabu podávaných raz za 4 týždne.

Štúdia III bola 16-týždňovou, randomizovanou, placebom kontrolovanou štúdiou. V prípade tejto štúdie nebola predchádzajúca exacerbácia astmy podmienkou. Udržiavacia liečba OCS nebola povolená. Pacienti dostali štyri dávky placeba alebo  $0,3 \text{ mg/kg}$  reslizumabu, alebo  $3 \text{ mg/kg}$  reslizumabu podávaných raz za 4 týždne.

Tabuľka 3 uvádza demografické údaje a východiskové charakteristiky štúdií I, II a III.



**Tabuľka 3: Demografické údaje a východiskové charakteristiky štúdií I – III týkajúcich sa astmy**

<b>Demografický údaj alebo východisková charakteristika</b>	<b>Štúdia I (n = 489)</b>	<b>Štúdia II (n = 464)</b>	<b>Štúdia III (n = 315)</b>
<b>Demografické údaje</b>			
Priemerný vek v rokoch	46,65	46,97	43,89
Priemerná dĺžka trvania astmy v rokoch	19,28	18,41	20,35
<b>Testy funkcie pľúc</b>			
Predpokladané priemerné % predbronchodilatačného FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup>	64,31	69,21	70,14
<b>Počet eozinofilov</b>			
Priemerný východiskový počet eozinofilov v krvi, $\mu\text{l}^{-1}$	660	649	614
<b>Exacerbácie v anamnéze</b>			
Priemerný počet exacerbácií v predchádzajúcom roku	1,99	1,94	2,03
<b>Podiel pacientov liečených podľa krokov 4 a 5 GINA<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
<b>Pacienti s refraktérnou astmou<sup>d</sup></b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup> FEV<sub>1</sub> = úsilný výdychový objem za 1 sekundu.</p> <p><sup>b</sup> NA = nie je k dispozícii.</p> <p><sup>c</sup> Klasifikácia GINA je založená na definícii globálnej iniciatívy pre astmu (<i>Global Initiative for Asthma</i>, GINA):                  Pacienti liečení podľa kroku 4 GINA dostávali stredne vysoké až vysoké dávky ICS spolu s iným kontrolným liekom.                  Pacienti liečení podľa kroku 5 GINA dostávali okrem toho ako doplnkovú liečbu udržiavaciu liečbu OCS.</p> <p><sup>d</sup> Percentuálny podiel pacientov s refraktérnou astmou (podľa definície refraktérnej astmy Americkej hrudnej spoločnosti (<i>American Thoracic Society</i> [ATS]/Európskej respiračnej spoločnosti (<i>European Respiratory Society</i> [ERS], vyplývajúcej z pracovného seminára v roku 2000) zo štúdií I a II sa analyzoval <i>post hoc</i>.</p>			

#### Štúdie I a II

Primárnym meradlom účinnosti v štúdií I aj II bola frekvencia exacerbácií astmy u každého pacienta počas 52-týždňového obdobia liečby. V oboch štúdiách bola exacerbácia astmy definovaná ako zhoršenie astmy, ktoré si vyžadovalo tieto lekárske zásahy:

- 1) použitie systémových kortikosteroidov alebo zvýšenie používania ICS po dobu 3 alebo viac dní, a/alebo
- 2) urgentnú liečbu súvisiacu s astmou vrátane najmenej jednej z týchto intervencií: neplánovanej návštevy zdravotníckeho pracovníka pre liečbu rozprašovačom alebo inú naliehavú liečbu v snahe zabrániť zhoršeniu príznakov astmy, návštevy pohotovostnej lekárskej služby pre liečbu súvisiacu s astmou, alebo hospitalizácie súvisiacej s astmou.

### Celková populácia

V štúdiách I a II mali pacienti liečení 3 mg/kg reslizumabu oproti placebo značné zníženie exacerbácií astmy (50 % a 59 %, v uvedenom poradí) (pozri tabuľku 4). Celkové zníženie bolo 54 %.

**Tabuľka 4: Frekvencia exacerbácií astmy počas 52-týždňového obdobia liečby – štúdie I a II, integrované údaje (štúdie I a II) pre celkovú populáciu a podskupinu GINA 4 a 5**

	Liečebné skupiny (n)	Miera exacerbácie astmy <sup>a</sup>	% zníženie
<b>Údaje podľa štúdií</b>			
<b>Štúdia I</b>	reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	placebo (n = 244)	1,80	
<b>Štúdia II</b>	reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	placebo (n = 232)	2,12	
<b>Integrované štúdie I a II</b>			
<b>Celková populácia</b>	reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % (p < 0,0001)
	placebo (n = 476)	1,81	
<b>Podskupina GINA 4 a 5</b>	reslizumab 3 mg/kg (n = 383) 95 % IS <sup>b</sup>	0,85 (0,64; 1,12)	56 %
	placebo (n = 380) 95 % IS	1,95 (1,50; 2,53)	

<sup>a</sup> Miera upravená o faktory stratifikácie (používanie OCS pred začiatkom štúdie a zemepisná oblasť).  
<sup>b</sup> IS = interval spoľahlivosti

V podskupine pacientov, ktorí na liečbu exacerbácií astmy vyžadujú liečebné kúry OCS, sa preukázalo, že reslizumab znížil frekvenciu exacerbácií astmy o 56 % (p < 0,0001) v štúdiu I a o 60 % (p < 0,0001) v štúdiu II. Zníženie exacerbácií astmy vedúce k hospitalizácii alebo návšteve pohotovostnej lekárskej služby, ktoré nebolo štatisticky významné, sa pozorovalo pri 3 mg/kg reslizumabu (o 34 % [p = 0,2572] v štúdiu I a o 31 % [p = 0,4020] v štúdiu II).

Podiel pacientov, u ktorých počas 52-týždňového obdobia liečby nedošlo k exacerbácii astmy bol vyšší v skupine s 3 mg/kg reslizumabu (62 % v štúdiu I a 75 % v štúdiu II) v porovnaní so skupinou s placebom (46 % v štúdiu I a 55 % v štúdiu II).

### Pacienti s ťažkou eozinofilnou astmou

V štúdiách I a II bola ťažká eozinofilná astma definovaná ako akýkoľvek pacient spadajúci do krokov 4 a 5 podľa GINA (stredne vysoké až vysoké dávky ICS  $\geq 440 \mu\text{g}$  flutikazónpropionátu] spolu s iným kontrolným liekom, s udržiavacou liečbou OCS alebo bez nej) s počtom eozinofilov v krvi na úrovni  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$  na začiatku liečby. Kohorta 763 pacientov v štúdiách I a II splnila toto kritérium a primárne výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 4. V integrovaných štúdiách I a II došlo u pacientov liečených 3 mg/kg reslizumabu v porovnaní s placebom k značnému zníženiu exacerbácií astmy (56 % pre podskupinu GINA 4 a 5).

Účinok 3 mg/kg reslizumabu podávaného raz za 4 týždne na v vrátane FEV<sub>1</sub>, dotazníka o kvalite života s astmou (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ), dotazníka o kontrole astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) a pomocného indexu astmatických príznakov (*Asthma Symptom Utility Index*, ASUI) ďalej podporuje účinnosť 3 mg/kg reslizumabu v porovnaní s placebom. Zlepšenia sa pozorovali už 4 týždne po prvej dávke reslizumabu (pre AQLQ 16 týždňov) a udržali sa do 52. týždňa.

Výsledky pre FEV<sub>1</sub>, ACQ a AQLQ sú uvedené v tabuľke 5 nižšie pre celkovú populáciu a pre podskupinu GINA 4 a 5.

**Tabuľka 5: Rozdiel v liečbe v priemernej zmene vybraných sekundárnych premenných hodnôt účinnosti oproti východiskovému stavu – Integrované údaje (štúdie I a II) pre celkovú populáciu a podskupinu GINA 4 a 5**

Premenná hodnota účinnosti <sup>a</sup>	Celková populácia		Podskupina GINA 4 a 5	
	Za 16 týždňov	Za 52 týždňov	Za 16 týždňov	za 52 týždňov
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Priemerná zmena (95 % IS <sup>b</sup> ) (hodnota p)	117 (73, 160) (p < 0,0001)	110 (66, 154) (p < 0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Priemerná zmena (95 % IS) (hodnota 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				
Priemerná zmena (95 % IS) (hodnota 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)
<sup>a</sup> Tieto hodnoty predstavujú rozdiel v liečbe medzi placebom a reslizumabom 3 mg/kg zakladajúci sa na upravených priemerných hodnotách za určené časové obdobie pre každú z liečebných skupín, okrem zmeny do 16. týždňa pre AQLQ, keďže v tomto čase bol dotazník AQLQ vyhodnocovaný po prvýkrát				
<sup>b</sup> IS = interval spoľahlivosti				

#### Pacienti s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou

Reslizumab viedol k významnému zníženiu exacerbácií oproti placebo v refraktérnej populácii (59 %) aj v nerefraktérnej populácii (49 %). Výsledky boli podporované sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi a boli v súlade s výsledkami u celkovej populácie.

#### Štúdia III

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena FEV<sub>1</sub> za 16 týždňov oproti východiskovému stavu. V štúdiu III mali pacienti liečení 3 mg/kg reslizumabu výrazne väčšie zvýšenie FEV<sub>1</sub> oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom (rozdiel v liečbe: 160 ml, p = 0,0018). Zlepšenie FEV<sub>1</sub> bolo zaznamenané v 4. týždni po prvej dávke reslizumabu.

#### Imunogenita

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 v trvaní od 16 do 52 týždňov boli u 53 z celkového počtu 983 astmatických pacientov (5 %) liečených reslizumabom v dávke 3 mg/kg zistené nízkotitrové, často prechodné protilátky proti reslizumabu. V otvorenej rozširujúcej štúdiu fázy 3 boli nízkotitrové, často prechodné protilátky proti reslizumabu zistené u 49 z celkového počtu 1 014 astmatických pacientov (5 %) liečených reslizumabom v dávke 3 mg/kg do 36 mesiacov. Zdá sa, že systémová expozícia nie je protilátkami proti reslizumabu ovplyvnená. Protilátky nemali na klinické farmakodynamické parametre, účinnosť alebo bezpečnosť žiadny vplyv.

#### Etnikum

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že farmakokinetické parametre reslizumabu sa medzi etnickými skupinami (belosi, černoši a Ázijci) významne nelíšia. K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov pre populáciu inej ako bielej etnickej príslušnosti.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom CINQAERO v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s astmou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

39 pediatrických pacientov s astmou vo veku od 12 do 17 rokov bolo randomizovaných na podávanie reslizumabu v dávke 0,3 mg/kg, reslizumabu v dávke 3 mg/kg alebo placebo v rámci dvoch 52-týždňových exacerbačných štúdií (štúdie I a II) a jednej 16-týždňovej štúdie pľúcnych funkcií (štúdia III). Len v štúdiách I a II museli mať pacienti aspoň jednu exacerbáciu astmy vyžadujúcu použitie systémových kortikosteroidov v roku predchádzajúcemu vstupu do štúdie. Exacerbácie astmy boli hodnotené len v exacerbačných štúdiách (štúdie I a II: reslizumab v dávke 3 mg/kg [n = 14] a placebo [n = 11]). Pri tejto vekovej skupine nebol pozorovaný žiaden účinok liečby na exacerbáciu astmy (pomer miery exacerbácií astmy [reslizumab/placebo] na úrovni 2,09). S ohľadom na malú veľkosť vzorky a nerovnováhu vo východiskových hodnotách vyplývajúcu z analýzy podkúpín sa nedá vyvodiť žiadny záver ohľadne účinnosti liečby astmy v pediatrickej populácii.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálne sérové koncentrácie na úrovni približne 80 µg/ml sú zvyčajne pozorované na konci infúzie. Koncentrácie reslizumabu v sére obyčajne klesajú z maximálnej koncentrácie dvojfázovo. Po podaní niekoľkých dávok sa koncentrácie reslizumabu v sére nahromadia približne 1,5- až 1,9-násobne. V dávkovom rozmedzí 0,3 mg/kg až 3,0 mg/kg nebola zaznamenaná žiadna zjavná odchýlka od farmakokinetických parametrov reslizumabu úmerných dávke. Interindividuálna variabilita v maximálnej a celkovej expozícii je približne 20 – 30 %.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa systémová expozícia reslizumabu zdá byť cirkulujúcimi protilátkami proti reslizumabu neovplyvnená.

### Distribúcia

Distribučný objem reslizumabu je približne 5 l, čo svedčí o minimálnej distribúcii do extravaskulárnych tkanív.

### Biotransformácia

Rovnako ako v prípade iných monoklonálnych protilátok, predpokladá sa, že aj reslizumab sa štiepi enzymatickou proteolýzou na malé peptidy a aminokyseliny. Keďže reslizumab sa viaže na rozpustný cieľ, očakáva sa lineárny klírens nesprostredkovaný cieľom.

### Eliminácia

Klírens reslizumabu je približne 7 ml/hodinu. Biologický polčas reslizumabu je približne 24 dní.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti reslizumabu boli u dospelých (vo veku 18 - 65 rokov; n = 759) a starších pacientov (vo veku viac ako 65 rokov; n = 30) podobné.

#### *Pediatrická populácia*

Rozsah systémovej expozície u pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov (n = 15) sa prekrýval s rozsahom systémovej expozície u pacientov v ostatných skupinách, aj keď stredná hodnota bola o niečo nižšia ako u dospelých pacientov (vo veku 18 - 65 rokov; n = 759) a starších pacientov (vo veku viac ako 65 rokov; n = 30).

#### *Pohlavie*

Farmakokinetické parametre reslizumabu sa medzi mužmi a ženami výrazne nelíšili.

### *Etnikum*

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že farmakokinetické parametre reslizumabu sa medzi etnickými skupinami (belosi, černosi a Ázijci) výrazne nelíšia.

### *Porucha funkcie pečene*

Reslizumab sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmal. Neočakáva sa žiaden priamy vplyv funkcie pečene na farmakokinetické parametre reslizumabu, pretože protilátky sú eliminované hlavne katabolizmom. V populačnej farmakokinetickej analýze boli pacienti klasifikovaní podľa východiskových hodnôt pečenej testov. Väčšina pacientov mala normálne hodnoty pečenej testov (n = 766, približne 95 %) alebo mierne zvýšené hodnoty pečenej testov (v prvom prípade celkového bilirubínu, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálnych hodnôt [*upper limit of normal*, ULN] ale nižší ako alebo rovnajúci sa 1,5-násobku ULN, alebo v druhom prípade, hladiny aspartátaminotransferázy, ktorá bola vyššia ako ULN a celkového bilirubínu, ktorý bol nižší ako alebo rovnajúci sa ULN; n = 35, približne 4 %). V rámci týchto skupín sa nepozoroval žiadny významný rozdiel vo farmakokinetických parametroch reslizumabu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Reslizumab je protilátka s molekulovou hmotnosťou 147 kDa, a preto sa neočakáva, že sa vylúči močom. Väčšina pacientov v populačnej farmakokinetickej analýze mala normálnu funkciu obličiek (odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR]) vyššiu ako alebo rovnajúcu sa 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 294, približne 37 %), miernu poruchu funkcie obličiek (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 446, približne 56 %) alebo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 63, približne 8 %). V rámci týchto skupín obličkových funkcií sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch reslizumabu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa reslizumab neskúmal.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

nátriumacetát trihydrát  
ľadová kyselina octová  
sacharóza  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### Zriedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku bola preukázaná pri teplote 2 °C - 8 °C a pri teplote 25 °C v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) chráneného pred svetlom až po dobu 16 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a zvyčajne by nemali presiahnuť 16 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nepreviedlo v kontrolovaných a schválených aspetických podmienkach.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

2,5 ml koncentráту v injekčnej liekovke z číreho skla typu I uzavretej butylovou gumenou zátkou obalenou poly(etylén-co-tetrafluóretylénom) s hliníkovou obrubou a bielym plastovým vyklápacím viečkom.

10 ml koncentrátu v injekčnej liekovke z číreho skla typu I uzavretej butylovou gumenou zátkou obalenou poly(etylén-co-tetrafluóretylénom) s hliníkovou obrubou a modrým plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia:

1 injekčná liekovka s objemom 2,5 ml

2 injekčné liekovky s objemom 2,5 ml

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml

2 injekčné liekovky s objemom 10 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

CINQAERO sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu v jednorazovej injekčnej liekovke. Infúzny roztok je určený len na intravenózne použitie po zriedení a má sa pripraviť použitím aseptickéj techniky nasledovne:

##### Príprava infúzneho roztoku

1. Vyberte CINQAERO z chladničky. Injekčnú liekovku nepretrepávajúte.
2. Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Koncentrát je číry až mierne zahmlený opalescentný, bezfarebný až slabo žltý. V koncentráte môžu byť prítomné bielkovinové častice, ktoré sa javia ako priesvitné až biele amorfné častice, z ktorých niektoré môžu vyzerat' ako vláknité. Takýto vzhľad nie je pre proteínové roztoky nezvyčajný. Koncentrát sa nesmie použiť, ak je sfarbený (okrem slabo žltého sfarbenia) alebo ak sú prítomné cudzorodé častice.
3. Použitím vhodnej injekčnej striekačky sa má z injekčnej(-ých) liekovky(-iek) odobrať potrebné množstvo koncentrátu (pozri časť 4.2).
4. Pomaly vstreknite obsah injekčnej(-ých) striekačky(-iek) do infúzneho vaku obsahujúceho 50 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne obráťte vak, aby sa roztok premiešal. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
5. Všetok koncentrát, ktorý zostane v injekčnej liekovke, sa musí vyhodit'.
6. Infúzny roztok sa odporúča podávať hneď po príprave. Roztok lieku CINQAERO zriedený v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) môže byť uchovávaný v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C (alebo pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, pokiaľ sa riedenie previedlo v kontrolovaných a schválených aspetických podmienkach) chránený pred svetlom až do 16 hodín.

7. Liek CINQAERO je kompatibilný s polyvinylchloridovými (PVC) alebo polyolefínovými (PO) infúznymi vakmi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1125/001 – 1 injekčná liekovka s objemom 2,5 ml  
EU/1/16/1125/002 – 1 injekčná liekovka s objemom 10 ml  
EU/1/16/1125/003 – 2 injekčné liekovky s objemom 2,5 ml  
EU/1/16/1125/004 – 2 injekčné liekovky s objemom 10 ml

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. august 2016.  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. júna 2021.

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801-2815  
Spojené štáty americké

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

CINQAERO 10 mg/ml infúzny koncentrát  
reslizumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg reslizumabu.

Jedna 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg reslizumabu.  
Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg reslizumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: natriumacetát trihydrát , ľadová kyselina octová, sacharóza, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka  
2 injekčné liekovky

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie, len po zriedení.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1125/001 1 injekčná liekovka s 10 ml  
EU/1/16/1125/002 1 injekčná liekovka s 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 2 injekčné liekovky s 10 ml  
EU/1/16/1125/004 2 injekčné liekovky s 2,5 ml

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

CINQAERO 10 mg/ml sterilný koncentrát  
reslizumab

Intravenózne použitie, len po zriedení.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



**Písomná informácia pre používateľa**  
**CINQAERO 10 mg/ml infúzny koncentrát**  
reslizumab

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je CINQAERO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú CINQAERO
3. Ako sa podáva CINQAERO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CINQAERO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je CINQAERO a na čo sa používa**

### **Čo je CINQAERO**

CINQAERO obsahuje liečivo reslizumab, monoklonálnu protilátku, ktorý je typom bielkoviny rozoznávajúcej a viažucej cieľové látky v tele.

### **Na čo sa CINQAERO používa**

CINQAERO sa používa na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších), keď ich ochorenie nie je dobre kontrolované napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov podávaných spolu s ďalšími liekmi na liečbu astmy. Eozinofilná astma je druh astmy, pri ktorej majú pacienti v krvi alebo pľúcach príliš veľké množstvo eozinofilov. CINQAERO sa používa spolu s inými liekmi na liečbu astmy (inhalačnými kortikosteroidmi a ďalšími liekmi na astmu).

### **Ako CINQAERO pôsobí**

CINQAERO blokuje aktivitu interleukínu-5 a znižuje počet eozinofilov v krvi a pľúcach. Eozinofily sú biele krvinky, ktoré sa zúčastňujú na astmatickom zápale. Interleukín-5 je bielkovina, ktorú tvorí vaše telo a ktorá hrá kľúčovú úlohu pri zápale pri astme tým, že aktivuje eozinofily.

### **Aké sú výhody používania lieku CINQAERO**

CINQAERO znižuje frekvenciu vypuknutia astmy, pomáha vám lepšie dýchať a znižuje astmatické príznaky.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú CINQAERO**

### **CINQAERO nesmiete dostať:**

- ak ste alergický na reslizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vám podajú CINQAERO, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte parazitárnu infekciu alebo ak žijete v oblasti, kde sú bežné parazitárne infekcie, alebo ak cestujete do takejto oblasti, keďže tento liek môže oslabiť schopnosť vášho tela bojovať s niektorými druhmi parazitárnych infekcií.

Ak vám podávajú CINQAERO, tiež sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak zostane vaša astma počas liečby týmto liekom nekontrolovaná alebo sa zhorší,
- ak máte ktorýkoľvek z príznakov alergickej reakcie (napríklad svrbenie, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, horúčku, triašku, závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, kožnú vyrážku, sčervenanie alebo opuch kože). U pacientov, ktorým bol podávaný tento liek sa vyskytli závažné alergické reakcie (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).

### **Deti a dospievajúci**

Tento liek NIE je určený na používanie u detí ani dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a CINQAERO**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

To je dôležité najmä:

- ak dostávate iné lieky, ktoré majú vplyv na váš imunitný systém,
- ak ste boli nedávno očkovaní alebo ak je možné, že budete potrebovať očkovanie.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liečivo v tomto lieku môže prechádzať do ľudského mlieka, avšak len počas prvých dní po pôrode.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že CINQAERO bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **CINQAERO obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 4,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke a 1,15 mg sodíka v každej 2,5 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,23 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

## **3. Ako sa podáva CINQAERO**

Vždy postupujte podľa pokynov presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár vám vypočíta správnu dávku. Maximálna dávka je 3 mg na kg telesnej hmotnosti. CINQAERO sa podáva každé 4 týždne. CINQAERO vám podá lekár alebo zdravotná sestra vo forme infúzie do žily. Infúzia bude trvať asi 20 až 50 minút.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú počas podávania infúzie a po jej podaní pozorne sledovať, či sa nevyskytnú prejavy alergickej reakcie.

### **Ak vynecháte svoju pravidelnú dávku lieku CINQAERO**

Ak vynecháte pravidelnú dávku lieku CINQAERO, opýtajte sa svojho lekára, kedy si máte naplánovať ďalšiu liečbu.

### **Ak prestanete používať CINQAERO**

NEPRESTÁVAJTE s liečbou liekom CINQAERO, pokiaľ vám to nenariadi lekár, a to aj ak sa cítite lepšie. Prerušenie alebo ukončenie liečby týmto liekom môže spôsobiť návrat astmatických príznakov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### Závažné vedľajšie účinky

- Závažné alergické reakcie  
Počas podávania lieku CINQAERO alebo po jeho podaní sa môžu menej často vyskytnúť (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) závažné alergické reakcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú pozorne sledovať, či sa u vás nevyskytnú prejavy reakcie. **Okamžite** oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak máte ktorékoľvek z príznakov alergickej reakcie (napríklad svrbenie, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, horúčku, triašku, závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, kožnú vyrážku, sčervenanie alebo opuch kože).

##### Iné vedľajšie účinky

###### Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Zvýšenie hladiny enzýmu vo vašej krvi (kretinínfosfokinázy v krvi)

###### Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť svalov (myalgia).

##### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať CINQAERO

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### Čo CINQAERO obsahuje

- Liečivo je reslizumab.  
Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg reslizumabu (10 mg/ml). Každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg reslizumabu a každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg reslizumabu.
- Ďalšie pomocné látky sú natriumacetát trihydrát, ľadová kyselina octová, sacharóza a voda na injekciu.

**Ako vyzerá CINQAERO a obsah balenia**

CINQAERO je číry až mierne zahmlený opalescentný, bezfarebný až slabo žltý infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Môžu byť prítomné častice. CINQAERO sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách s objemom 2,5 ml alebo 10 ml.

CINQAERO je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 alebo 2 injekčné liekovky s objemom 2,5 ml a v baleniach obsahujúcich 1 alebo 2 injekčné liekovky s objemom 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

**Výrobca**

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

CINQAERO sa dodáva vo forme infúzneho koncentráту v jednorazovej injekčnej liekovke. Infúzny roztok je určený len na intravenózne použitie po zriedení a má sa pripraviť použitím aseptickkej techniky nasledovne:

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Príprava infúzneho roztoku

1. Vyberte CINQAERO z chladničky. Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
2. Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Koncentrát je číry až mierne zahmlený opalescentný, bezfarebný až slabo žltý. V koncentráte môžu byť prítomné bielkovinové častice, ktoré sa javia ako priesvitné až biele amorfné častice, z ktorých niektoré môžu vyzeráť ako vláknité. Takýto vzhľad nie je pre proteínové roztoky nezvyčajný. Koncentrát sa nesmie použiť, ak je sfarbený (okrem slabo žltého sfarbenia) alebo ak sú prítomné cudzorodé častice.
3. Použitím vhodnej injekčnej striekačky sa má z injekčnej(-ých) liekovky(-iek) odobrať potrebné množstvo koncentrátu (pozri časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku).
4. Pomaly vstreknite obsah injekčnej(-ých) striekačky(-iek) do infúzneho vaku obsahujúceho 50 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne obráťte vak, aby sa roztok premiešal. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
5. Všetok koncentrát, ktorý zostane v injekčnej liekovke sa musí vyhodiť.
6. Infúzny roztok sa odporúča podávať hneď po príprave. Roztok lieku CINQAERO zriedený v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) môže byť uchovávaný v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C (alebo pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, pokiaľ sa riedenie previedlo v kontrolovaných a schválených aspetických podmienkach) chránený pred svetlom až do 16 hodín.
7. Liek CINQAERO je kompatibilný s polyvinylchloridovými (PVC) alebo polyolefinovými (PO) infúznymi vakmi.

### Pokyny na podávanie

1. CINQAERO má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku). Pacienta je potrebné sledovať po celý čas trvania infúzie a po primeranú dobu po jej skončení. Pacienti majú byť poučení o tom, ako spoznajú príznaky závažnej alergickej reakcie.
2. Ak sa infúzny roztok skladoval v chladničke, nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu (15 °C - 25 °C).
3. Infúzny roztok sa má podávať intravenózne počas 20 – 50 minút. Dĺžka trvania infúzie sa môže líšiť v závislosti od celkového podávaného množstva.
4. Infúzny roztok sa nemá podávať súčasne v rovnakej infúznej súprave s inými liekmi. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility hodnotiace súbežné podávanie reslizumabu s inými liekmi.
5. Na podanie infúzie sa má použiť infúzna súprava so zabudovaným, sterilným, nepyrogénnym, jednorazovým filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm). Liek CINQAERO je kompatibilný so zabudovanými infúznymi filtrami s nízkou afinitou k bielkovinám z polyétersulfónu (PES), polyvinylidénfluoridu (PVDF), nylonu, acetátu celulózy (CA).
6. Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu sterilným infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa podal všetok infúzny roztok lieku CINQAERO.

Pokyny na dávkovanie sú uvedené v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku.