

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CINQAERO 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 10 mg reslizumabi (*Reslizumabum*) (10 mg/ml).

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 25 mg reslizumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg reslizumabi.

Reslizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiire müeloomrakkudest (NS0) rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 0,05 mmol (1,15 mg) naatriumi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 0,20 mmol (4,6 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge kuni kergelt hägune, küütleiv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,5. Võib sisaldada valkaine osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CINQAERO on näidustatud täiendava ravina raske eosinofiilse astmaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei allu piisavalt ravile vaatamata suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide ja sellega koosmanustatava säilitusravimi kasutamisele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CINQAERO't peavad määrama eespool nimetatud näidustusel diagnoosimis- ja ravikogemust omavad arstid (vt lõik 4.1).

Annustamine

CINQAERO't manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord iga nelja nädala järel.

*Patsiendid kehakaaluga **alla** 35 kg või **üle** 199 kg*

Soovitav annus on 3 mg kehakaalu kg kohta. Viaalidest võetav vajalik kogus (ml) tuleb välja arvestada järgmiselt: 0,3 x patsiendi kehakaal (kg).

*Patsiendid kehakaalu **vahemikus** 35...199 kg*

Soovitava annuse saamiseks tuleb järgida allolevas tabelis 1 toodud viaalipõhist annustamisskeemi. Soovitav annus põhineb patsiendi kehakaalul ja seda võib kohandada ainult juhul, kui kehakaalus esineb märkimisväärsed muutusi.

Tabel 1. Viaalipõhine annustamisskeem* patsientidele kehakaalu vahemikus 35...199 kg

Kehakaal (kg)	Reslizumabi koguanus (mg)	Kummagi viaali arv**	
		10 ml kontsentradi viaalid (100 mg reslizumabi)	2,5 ml kontsentradi viaalid (25 mg reslizumabi)
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
* See annustamisskeem põhineb maksimumannusel 3 mg/kg.			
** Tuleb kasutada viaalide (10 ml või 2,5 ml viaali kohta) nominaalmahte.			
*** Üle 188 kg kaaluvaid patsiente ei uuritud.			

Ravi kestus

CINQAERO on ette nähtud pikaajaliseks raviks.

Otsus ravi jätkamise kohta tuleb teha vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemiste ravile allumise põhjal.

Vahelejäänud annus

Kui plaanitud kuupäeval jääb reslizumabi infusioon vahele, tuleb määratud annuse ja raviskeemiga jätkata esimesel võimalusel. Vahelejäänud annust ei tohi kompenseerida kahekordse annuse manustamisega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Reslizumabi kasutamise kohta üle 75 aasta vanustel patsientidel on andmed piiratud. Põhinedes üle 65-aastastel patsientidel täheldatud reslizumabi ekspositsioonil, mis sarnanes 18...< 65 aasta vanuste omaga, ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

CINQAERO ohutus ja efektiivsus kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Kuni 11 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad. Antud hetkel teadaolevad andmed 12...17 aasta vanuste noorukite kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Ravim on ainult intravenoosseks infundeerimiseks. Seda ei tohi manustada subkutaanselt, suukaudselt ega intramuskulaarselt.

Nõuetekohane kogus kontsentraati tuleb dispenseerida infusioonikotti, mis sisaldab 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Ravimit ei tohi manustada boolussüstena ega lahjendamata kontsentraadina.

Infundeerimine tuleb kohe lõpetada, kui patsiendil tekib ülitundlikkusreaktsioon reslizumabi või mis tahes abiaine vastu (vt lõik 4.4).

Juhised manustamiseks

1. CINQAERO't peab manustama tervishoiutöötaja, kes on kohe valmis osutama abi ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia korral (vt lõik 4.4). Patsienti tuleb jälgida kogu infusiooni vältel ja nõuetekohase aja jooksul pärast infundeerimist. Patsienti tuleb juhendada ära tundma raskete allergiliste reaktsioonide sümptomeid.
2. Kui infusioonilahust hoitakse külmkapis, laske sel soojeneda toatemperatuurini (15...25 °C).
3. Infusioonilahust tuleb infundeerida intravenoosselt 20...50 minuti vältel. Infusiooniaeg võib erineda infundeeritavast üldkogusest sõltuvalt.
4. Infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt muude ravimpreparaatidega. Reslizumabi ja muude ravimpreparaatide koosmanustamise kohta ei ole läbi viidud ühtegi füüsilise või biokeemilise sobivuse uuringut.
5. Infundeerimiseks tuleb kasutada infusioonikomplekti, millel on voolikulisene steriilne mittepürogeenne ühekordselt kasutatav madala valgusiduvusega filter (poori suurus 0,2 µm). CINQAERO't võib kasutada polüetersulfoonist (PES), polüvinüülidenfluoriidist (PVDF), nailonist, tselluloosatsetaadist (CA), madala valgusiduvusega voolikulisest infusioonifiltritega.
6. Kogu CINQAERO infusioonilahuse manustamise tagamiseks loputage pärast infusiooni lõpetamist infusioonikomplekt läbi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) steriilse infusioonilahusega.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reslizumabi ei tohi kasutada astma raskete ägenemiste raviks.

Ravi ajal võib ilmneda astmaga seotud sümptomeid või ägenemisi. Patsiente tuleb juhendada pöörduma arsti poole, kui pärast ravi alustamist puudub astma üle endiselt kontroll või kui haigus süveneb.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus- ja manustamisega seotud reaktsioonid

Reslizumabiga seoses on teatatud ägedatest süsteemsetest reaktsioonidest, sh anafülaktilised reaktsioonid (vt lõik 4.8). Neid kõrvaltoimeid täheldati infusiooni ajal või 20 minuti jooksul pärast selle lõpetamist. Patsiente tuleb jälgida reslizumabi manustamise ajal ja nõuetekohase aja jooksul pärast manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb reslizumabi manustamine kohe lõpetada ja osutada asjakohast meditsiinilist abi; reslizumabravi tuleb alatiseks ära jätta (vt lõik 4.3).

Parasitaarinfektsioonid (helminidid)

Eosinofiilid võivad osaleda mõne helmintide põhjustatud infektsiooni immunoloogilises vastuses. Olemasoleva parasitaarinfektsiooniga patsiente tuleb ravida enne reslizumabravi alustamist. Kui patsient nakatub reslizumabravi ajal ja haigus ei allu helmintidevastasele ravile, tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 4,6 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis (1,15 mg naatriumi ühes 2,5 ml viaalis), mis on võrdne 0,23%-ga (0,06%) WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid kliinilisi koostoimete uuringuid ei ole reslizumabiga läbi viidud. *In vitro* andmed näitavad, et IL-5 ja reslizumab tõenäoliselt ei mõjuta CYP1A2, 3A4 ega 2B6 aktiivsust. Reslizumabi omadustel põhinevates ravimite koostoimedes ei eeldata. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused kinnitavad, et ei leukotrieenide antagonistide ega süsteemse toimega kortikosteroidide samaaegne kasutamine ei mõjuta reslizumabi farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Reslizumabi ei ole uuritud patsientidel, kes võtavad samaaegselt muid immunosupressante peale suukaudsete kortikosteroidide, seetõttu on reslizumabi ohutus- ja efektiivsusprofiil nende patsientide puhul teadmata.

Reslizumabi ei ole uuritud elusvaktsiine saavatel patsientidel. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarse ülekande kohta elusvaktsiine saavatele inimestele reslizumabi saavatele patsientidele või reslizumabi saavate patsientide vastusest uutele immuniseerimistele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reslizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Ettevaatusena on parem vältida CINQAERO kasutamist raseduse ajal. Reslizumabil on pikk poolväärtusaeg (vt lõik 5.2). Sellega tuleb arvestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas reslizumab eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et reslizumab eritub piima. Imikud võivad esimeste sünnijärgsete päevade jooksul saada koos rinnapiimaga ka antikehi. Selle lühikese ajaperioodi jooksul ei saa riski imikule välistada. Pärast seda võib CINQAERO't vajadusel kasutada ka imetamise ajal.

Fertiilsus

Andmed inimeste fertiilsuse kohta puuduvad. Saadolevad mittekliinilised andmed ei näita toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CINQAERO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres (ligikaudu 2% patsientidest) ja anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.4) (vähem kui 1% patsientidest).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli patsientide osakaal, kes katkestasid ravi mis tahes kõrvaltoime tõttu, 1% nii 3 mg/kg reslizumabi rühmas kui platseeborühmas.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Platseebo kontrolliga astmauuringutes, kus kuni 52 nädalat kestnud ravi vältel manustati ravimit intravenoosselt annuses 3 mg/kg, on teatatud järgmistest reslizumabi kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis 2 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa (esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	aeg-ajalt	anafülaktiline reaktsioon*
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	aeg-ajalt	müalgia*
<i>Uuringud</i>	sage	kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres*

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Anafülaktiline reaktsioon

Platseebo kontrolliga ja avatud astmauuringute ajal teatati raskest kõrvaltoimest anafülaktilisest reaktsioonist ja seda peeti reslizumabiga seotuks 3 patsiendil (0,19%). Neid reaktsioone täheldati reslizumabi infusiooni ajal või 20 minuti jooksul pärast infusiooni lõpetamist ja sellest teatati juba reslizumabi teise annuse manustamise ajal. Need taandusid täielikult standardse raviga ilma mingit järeltoimet avaldamata. Ilmingud hõlmasid naha või limaskestade haaratust, düspnoed, vilistavat hingamist, seedetrakti sümptomeid ja külmavärinaid. Nendel juhtudel ravi lõpetati. Nähtude ja sümptomite kattumise tõttu ei saanud kõigil juhtudel eristada anafülaktilist reaktsiooni, muud ülitundlikkusreaktsiooni ja infundeerimisega seotud reaktsiooni (vt lõik 4.4).

Müalgia

Müalgia teatati 0,97% patsientidest (10 patsienti 1028-st) platseebo kontrolliga astmauuringute reslizumabi 3 mg/kg annuse rühmas võrreldes 0,55%-ga patsientidest (4 patsienti 730-st) platseebo rühmas.

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres oli mööduv ja asümptomaatiline ega viinud ravi katkestamiseni.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes teatati kuuel patsiendil 1028-st (0,6%), kes said 3 mg/kg reslizumabi, vähemalt ühest pahaloomulisest kasvajast; platseeborühmas esines neid kahel patsiendil 730-st (0,3%). Reslizumabravi saanud patsientidel täheldatud pahaloomulised kasvaja olid loomult erinevad ja ei kogunenud kindlat tüüpi kudedesse.

Lapsed

Kogemused lastega on piiratud (vt lõik 5.1). Andmed ei näidanud reslizumabi ohutusprofiili erinevust lastel võrreldes täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on suurimast intravenoosselt manustatud üksikannusest 12,1 mg/kg ja see ei põhjustanud patsiendile mingeid kliinilisi tagajärgi. Üleannustamise korral soovitatakse patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja osutada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX08

Toimemehhanism

Reslizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha (IgG4, κ) inimese interleukiin-5 (IL-5) vastu. Reslizumab seondub spetsiifiliselt IL-5-ga ja mõjutab IL-5 seondumist selle rakupinna retseptoriga. IL-5 on peamine tsütokiin, mis vastutab inimese eosinofiilide diferentseerumise, küpsemise, värbamise ja aktiveerimise eest. Reslizumab seondub pikomolaarse afiinsusega inimese IL-5-ga, blokeerides selle bioloogilise funktsiooni, mille tagajärjel väheneb eosinofiilide elulemus ja aktiivsus.

Farmakodünaamilised toimed

Toime röga eosinofiilidele

Reslizumabi toimet astmaga patsientidel, kellel on suurenenud eosinofiilide sisaldus rögas (vähemalt 3%), hinnati 15-nädalases II faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus reslizumabi 3 mg/kg annusega. Eosinofiilide sisaldust rögas mõõdeti 38 täiskasvanuga alarühmas ravi lõpus. Selles uuringus vähenes reslizumabi rühmas röga eosinofiilide osakaal ravi alguse keskmise väärtusega 17,4% (standardhälve 15,9%) võrreldes ravi lõpetamise ajaks 82%.

Toime vere eosinofiilidele

I ja II kliinilises uuringus reslizumabi 3 mg/kg annusega täheldati vere eosinofiilide sisalduse vähenemist pärast esimest annust ja see püsis 52 ravinädala jooksul ilma tahhüfülaksia nähtudeta. Koondandmete järgi olid keskmised eosinofiilide sisaldused platseebo ja reslizumabravi rühmades ravi alguses $655 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 476) ja $654 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 477) ning 52. nädalal $514 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 405) ja $61 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 407). Eosinofiilide sisaldus hakkas liikuma ravi alguse näitajate suunas neil reslizumabi saanud patsientidel, kes osalesid 90-päevase järelkontrolli hindamisel ($394 \mu\text{l}^{-1}$, n = 36). Vere eosinofiilide sisalduse vähenemine oli seotud reslizumabi sisaldusega.

Reslizumabist tulenev vere eosinofiilide sisalduse vähenemine patsientidel, kes olid positiivsed reslizumabivastaste antikehade suhtes, ei erinenud patsientidest, kes olid negatiivsed reslizumabivastaste antikehade suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse ülevaade

Reslizumabi efektiivsust eosinofiilse astma korral (vere eosinofiilide sisaldus $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus (I...III uuring) kestusega 16...52 nädalat, mis hõlmasid 1268 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske astma, mis ei allunud piisavalt inhaleeritavate kortikosteroidide (vähemalt 440 μg flutikasoonpropionaati ööpäevas või sellega võrdväärset ravimit) keskmisele kuni suurele annusele koos muude baasravimitega või ilma nendeta; eelnev stabiilne allergeenspetsiifiline immuunravi oli lubatud.

I ja II uuring olid 52-nädalased randomiseeritud platseebo kontrolliga uuringud patsientidel, kellel oli olnud viimase kaheteistkümne kuu jooksul vähemalt üks astma ägenemine, mis nõudis süsteemse toimega kortikosteroidi kasutamist. Lubatud oli säilitusravi suukaudsete kortikosteroididega (prednisooni ekvivalenti kuni 10 mg ööpäevas). Patsiendid said kas 13 annust platseebot või reslizumabi 3 mg/kg manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

III uuring oli 16-nädalane randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring. Selle uuringu puhul ei olnud eelnevat astma ägenemise esinemise nõuet. Säilitusravi suukaudsete kortikosteroididega ei olnud lubatud. Patsiendid said kas neli annust platseebot või reslizumabi annuses 0,3 mg/kg või 3 mg/kg manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

Tabelis 3 on esitatud demograafilised andmed ja I, II ning III uuringu algnäitajad.

Tabel 3. I...III astmauuringu demograafilised ja algnäitajad

Demograafiline või algnäitaja	I uuring (n = 489)	II uuring (n = 464)	III uuring (n = 315)
Demograafilised andmed			
Vanus, keskmine aastates	46,65	46,97	43,89
Astma kestus, keskmine aastates	19,28	18,41	20,35
Kopsufunktsiooni analüüsid			
FEV ₁ ^a enne bronhilõõgasti kasutamist, eeldatav keskmine %	64,31	69,21	70,14
Eosinofiilidesisaldus			
Keskmine vere eosinofiilide sisalduse algnäitaja, µl ⁻¹	660	649	614
Ägenemiste anamnees			
Keskmine ägenemiste arv eelnend aastal	1,99	1,94	2,03
Patsientide osakaal, kes saavad GINA 4. ja 5. raviastme ravi^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
Refraktaarse astmaga patsiendid^d			
%	34	31	NA ^b
^a FEV ₁ = forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>) ^b NA = ei ole saadaval ^c GINA klassifikatsioon põhineb ülemaailmse astmaorganisatsiooni <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) definitsioonil: GINA 4. raviastme patsiendid said keskmise kuni suure annuse suukaudset kortikosteroidi ja lisaks mõnda muud baasravimit. GINA 5. raviastme patsiendid said lisaks täiendava säilitusravimina suukaudset kortikosteroidi. ^d I ja II uuringus osalenud refraktaarse astmaga [<i>American Thoracic Society</i> (ATS) / <i>European Respiratory Society</i> (ERS) 2000. aasta seminari refraktaarse astma definitsiooni järgi] patsientide osakaalu analüüsi <i>post hoc</i> .			

I ja II uuring

Nii I kui ka II uuringu peamine efektiivsusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus igal individuaalsel patsiendil 52-nädalase raviperioodi vältel. Mõlemas uuringus määratleti astma ägenemisena astma süvenemist, mis vajas järgnevalt nimetatud meditsiinilist sekkumist:

- 1) süsteemse toimega kortikosteroidide kasutamine või suukaudse kortikosteroidravi suurenenud kasutamine 3 päeva või kauem ja/või
- 2) astmaga seotud erakorraline ravi, sh vähemalt üks järgnevalt nimetatutest: erakorraline visiit tervishoiutöötaja juurde nebulisaatorravi saamiseks või muu erakorralise ravi saamine astmasümptomite süvenemise vältimiseks, erakorralise meditsiini osakonna külastus astmaga seotud ravi saamiseks või astmaga seotud hospitaliseerimine.

Kõik patsiendirühmad

I ja II uuringus reslizumabi 3 mg/kg annusega ravitud patsientidel vähenesid astma ägenemised oluliselt (vastavalt 50% ja 59%) võrreldes platseeboga (vt tabel 4). Üldiselt vähenesid ägenemised 54%.

Tabel 4. Astma ägenemiste sagedus 52-nädalase raviperioodi vältel – I ja II uuring, koondandmed kõigis patsiendirühmades (I ja II uuring) ja alarühmas GINA 4 ja 5

	Ravirühmad (n)	Astma ägenemise määr ^a	Vähenemise %
Andmed uuringute kaupa			
I uuring	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 244)	1,80	
II uuring	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 232)	2,12	
I ja II uuringu koondandmed			
Kõik patsiendirühmad	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 476)	1,81	
Alarühm GINA 4 ja 5	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383)	0,85	56%
	95% CI ^b	(0,64; 1,12)	
	Platseebo (n 380)	1,95	
	95% CI	(1,50; 2,53)	
^a Määr on kohandatud, võttes arvesse stratifitseerimistegureid (suukaudsete kortikosteroidide kasutamine enne ravi alustamist ja geograafiline piirkond).			
^b CI = usaldusvahemik			

Patsientide alarühmas, kus vajati astma ägenemise kontrollimiseks ravikuure suukaudse kortikosteroidiga, ilmnes I ja II uuringus astma ägenemiste vähenemine reslizumabi kasutamisel vastavalt 56% (p < 0,0001) ja 60% (p < 0,0001) võrra. Reslizumabi 3 mg/kg annuse puhul täheldati hospitaliseerimist või erakorralise meditsiini osakonna külastust nõudvate astma ägenemiste statistiliselt mitteolulist vähenemist (I ja II uuringus vastavalt 34% [p = 0,2572] ja 31% [p = 0,4020]).

I ja II uuringus oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud astma ägenemisi 52-nädalase raviperioodi ajal, suurem reslizumabi 3 mg/kg annuse rühmas (vastavalt 62% ja 75%) võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 46% ja 55%).

Raske eosinofiilse astmaga patsiendid

I ja II uuringus on raske eosinofiilse astmaga patsiendid määratletud kui patsiendid, kes kuuluvad GINA 4. ja 5. astmesse (keskmine kuni suur annus suukaudset kortikosteroidi $\geq 440 \mu\text{g}$ flutikasoonpropionaati] koos mõne muu baasravimiga, kas koos säilitusravimina kasutatava suukaudse kortikosteroidiga või ilma selleta) ja kellel on ravi alguses vere eosinofiilide sisaldus $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$. I ja II uuringus vastas sellele kriteeriumile 763 patsiendist koosnev rühm ning esmased efektiivsuse tulemusnäitajad on toodud tabelis 4. I ja II uuringu integreeritud tulemuste kohaselt vähenesid reslizumabi 3 mg/kg annuse saanud patsientidel astma ägenemised oluliselt (56% GINA 4. ja 5. astme alarühmas) võrreldes platseeboga.

Üks kord iga 4 nädala järel manustatava reslizumabi 3 mg/kg annuse toime teistele tulemusnäitajatele, sh FEV₁, astma elukvaliteedi küsimustik (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ), astmakontrolli küsimustik (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) ja astmasümptomite väärtusindeks (*Asthma Symptom Utility Index*, ASUI), toetab veelgi reslizumabi 3 mg/kg annuse efektiivsust võrreldes platseeboga. Paranemise märke täheldati juba 4. nädalal pärast reslizumabi esimest annust (AQLQ 16. nädalal) ja need püsisid kuni 52. nädalani.

FEV₁-väärtused, ACQ ja AQLQ tulemused kõigis patsiendirühmades ja alarühmas GINA 4 ja 5 on välja toodud allolevas tabelis 5.

Tabel 5. Ravierinevus teiseste efektiivsusmuutujate keskmises muutuses võrreldes ravi algusega – koondandmed kõigis patsiendirühmades (I ja II uuring) ja alarühmas GINA 4 ja 5

Efektiivsus- muutuja ^a	Kõik ravirühmad		Alarühm GINA 4 ja 5	
	16 nädala vältel	52 nädala vältel	16 nädala vältel	52 nädala vältel
FEV ₁ (ml)				
Keskmine erinevus (95% CI) ^b (p-väärtus)	117 (73; 160) (p < 0,0001)	110 (66; 154) (p < 0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Keskmine erinevus (95% CI) (p-väärtus)	-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				
Keskmine erinevus (95% CI) (p-väärtus)	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 Väärtused viitavad platseebo ja reslizumabi 3 mg/kg ravierinevusele; hindamise aluseks on võetud kohandatud keskmised väärtused iga ravirühma kohta määratud ajaperioodi jooksul, v.a AQLQ skoori muutus 16. nädalaks, mis oli AQLQ hindamise esimene ajapunkt.				
^b CI = usaldusvahemik				

Raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsiendid

Reslizumab andis astma ägenemiste esinemissageduse vähendamisel platseeboga võrreldes olulisi tulemusi nii refraktaarset astmat põdevate patsientide ravirühmas (59%) kui mitterefraktaarse astma ravirühmas (49%). Tulemusi, mis olid kooskõlas kõigi patsiendirühmadega, kinnitasid ka teisesed tulemusnäitajad.

III uuring

Esmane tulemusnäitaja oli FEV₁-väärtuse muutus 16. nädala vältel võrreldes ravi algusega. III uuringus suurenesid reslizumabi 3 mg/kg annuse saanud patsientidel FEV₁-väärtused võrreldes ravi algusega oluliselt rohkem võrreldes platseeboga (ravierinevus: 160 ml, p = 0,0018). FEV₁-väärtuste paranemist täheldati 4 nädalat pärast reslizumabi esimest annust.

Immunogeensus

16...52 nädalat kestnud III faasi platseebo kontrolliga uuringutes täheldati madala tiitriga, sageli lühiaegseid reslizumabivastaseid antikehi 53 astmapatsiendil 983-st (5%), kes said reslizumabi annuses 3 mg/kg. Avatud III faasi jätku-uuringus tuvastati madala tiitriga, sageli lühiajalisi reslizumabivastaseid antikehi 49 astmapatsiendil 1014-st (5%), kes said reslizumabi annuses 3 mg/kg kuni 36 kuu vältel. Reslizumabivastased antikehad ei näi mõjutavat reslizumabi plasmakontsentratsiooni. Antikehadel puudus toime kliinilisele farmakodünaamikale, efektiivsusele ja ohutusele.

Etniline päritolu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et reslizumabi farmakokineetika ei erine oluliselt etniliste rühmade lõikes (valgenahalised, mustanahalised ja aasialased). Mittevalgete etniliste rühmade kohta on andmed piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada CINQAERO'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

39 astmat põdevat 12...17-aastast last randomiseeriti saama reslizumabi annuses 0,3 mg/kg, reslizumabi annuses 3 mg/kg või platseebot kahes 52-nädalases ägenemiste uuringus (I ja II uuring) ning ühes 16-nädalases kopsufunktsiooni uuringus (III uuring). Vaid I ja II uuringus pidi patsientidel olema olnud aasta jooksul enne uuringusse kaasamist vähemalt üks astma ägenemine, mis vajab süsteemse kortikosteroidi kasutamist. Astma ägenemisi hinnati ainult ägenemiste uuringutes (I ja II uuring: reslizumab 3 mg/kg [n = 14] ja platseebo [n = 11]). Ravitoimet astma ägenemistele selles vanuserühmas ei täheldatud (astma ägenemise määr [reslizumab/platseebo] oli 2,09). Kuna ravirühmad olid väikesed ja alarühma analüüside tõttu ei olnud ravieelsed näitajad tasakaalus, ei saa teha järeldusi astmaravi efektiivsuse kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Infusiooni lõpus on täheldatud maksimaalsed seerumikontsentratsioonid tüüpiliselt ligikaudu 80 µg/ml. Reslizumabi plasmakontsentratsioon langeb maksimaalselt tasemelt üldiselt kahefaasiliselt. Pärast mitut annust kumuleerub reslizumabi seerumikontsentratsioon ligikaudu 1,5...1,9-kordseks. Annusevahemikus 0,3...3,0 mg/kg ei täheldatud nähtavat kõrvalekallet reslizumabi annusega proportsionaalsest farmakokineetikast. Erinevused maksimaalsete ja üldkontsentratsioonide vahel erinevatel isikutel on ligikaudu 20...30%.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei näi tsirkuleerivad reslizumabivastased antikehad mõjutavat reslizumabi plasmakontsentratsiooni.

Jaotumine

Reslizumabi jaotusruumala on ligikaudu 5 l, mis viitab minimaalsele jaotumisele ekstravaskulaarsetesse kudedesse.

Biotransformatsioon

Nagu muude monoklonaalsete antikehade puhul, eeldatakse, et reslizumab lagundatakse ensümaatilise proteolüüsi käigus väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks. Kuna reslizumab seondub lahustuva sihtmärgiga, eeldatakse lineaarset kliirensit ilma sihtmärgi vahendusega.

Eritumine

Reslizumabi kliirens on ligikaudu 7 ml/tunnis. Reslizumabi poolväärtusaeg on ligikaudu 24 päeva.

Patsientide erirühmad

Eakad

Reslizumabi farmakokineetika oli sarnane täiskasvanud (18...65 aasta vanused, n = 759) ja eakatel patsientidel (üle 65 aasta vanused, n = 30).

Lapsed

Plasmakontsentratsioonide vahemikud patsientidel vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat (n = 15) ja muudes vanuserühmades kattusid, kuigi nende mediaanväärtus oli veidi väiksem kui täiskasvanud patsientidel (18...65 aasta vanused, n = 759) ja eakatel patsientidel (üle 65 aasta vanused, n = 30).

Sugu

Reslizumabi farmakokineetika ei erinenud oluliselt meessoost ja naissoost patsientidel.

Etniline päritolu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et reslizumabi farmakokineetika ei erine oluliselt etniliste rühmade lõikes (valgenahalised, mustanahalised ja aasialased).

Maksafunktsiooni kahjustus

Reslizumabi ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Maksafunktsiooni otsest mõju reslizumabi farmakokineetikale ei eeldata, sest katabolism põhimõtteliselt eemaldab antikehad. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis klassifitseeriti patsiendid ravieelse maksafunktsiooni taseme järgi. Enamikul patsientidest olid maksafunktsiooni analüüsides näitajad normaalsed (n = 766, ligikaudu 95%) või veidi suurenenud (kas, esimesel juhul, üldbilirubiin üle normi ülempiiri [ULN], aga 1,5 korda ULN või alla selle või, teisel juhul, aspartaataminotransferaas suurem kui ULN ja üldbilirubiin väiksem kui ULN või sellega võrdne; n = 35, ligikaudu 4%). Olulist erinevust reslizumabi farmakokineetikas nende rühmade lõikes ei täheldatud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Reslizumab on antikeha, mille molekularmass on 147 kDa, ja seetõttu ei eeldata selle eritumist uriiniga. Enamikul populatsiooni farmakokineetika analüüsis osalenud patsientidest oli normaalne neerufunktsioon (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr [eGFR]) võrdne 90 ml/min/1,73 m² või üle selle; n = 294, ligikaudu 37%), kerge neerufunktsiooni kahjustus (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²; n = 446, ligikaudu 56%) või mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; n = 63, ligikaudu 8%). Märkimisväärsed erinevusi reslizumabi farmakokineetikas nende neerufunktsiooni rühmade lõikes ei täheldatud. Reslizumabi ei ole uuritud raske neerufunktsiooni kahjustusega ega lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühdraat
Jää-äädikhape
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Lahjendatud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud 16 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ja kuni 25 °C, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses, kaitstult valguse eest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimi kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 16 tundi temperatuuril 2 kuni 8 °C, väljaarvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml kontsentrati läbipaistvas I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud polü(etüleen-ko-tetrafluoroetüleen)-kattega butüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud alumiiniumümbrisega ja eemaldatava valge plastkatttega.

10 ml kontsentrati läbipaistvas I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud polü(etüleen-ko-tetrafluoroetüleen)-kattega butüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud alumiiniumümbrisega ja eemaldatava sinise plastkatttega.

Pakendi suurused:

üks 2,5 ml viaal
kaks 2,5 ml viaali
üks 10 ml viaal
kaks 10 ml viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

CINQAERO't tarnitakse infusioonilahuse kontsentratsioonina ühekordselt kasutatavas viaalis. Infusioonilahus on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist ja see tuleb valmistada aseptilistes tingimustes järgmiselt.

Infusioonilahuse valmistamine

1. Võtke CINQAERO külmkapist välja. Ärge loksutage viaali.
2. Ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kontsentrati on selge kuni kergelt hägune, küütleval, värvitu kuni kergelt kollakas. Kontsentratis võib olla valkaine osakesi, mis on poolläbipaistvad kuni valged amorfseid osakesed, millest mõned võivad näida kiulised. See on valkaine osakesi sisaldavate lahuste puhul tavaline. Kontsentrati ei tohi kasutada, kui see on omandanud värvuse (v.a kergelt kollakas) või kui see sisaldab võõrkehi.
3. Kontsentrati vajaliku koguse võtmiseks viaali(de)st tuleb kasutada sobivat süstalt (vt lõik 4.2).
4. Dispenseerige süstla (süstalde) sisu aeglaselt infusioonikotti, mis sisaldab 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber. Seda ravimpreparaati ei tohi segada muude ravimpreparaatidega, v.a naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega.
5. Kogu viaali allesjäänud kontsentrati tuleb hävitada.
6. Infusioonilahust soovitatakse manustada kohe pärast valmistamist. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses lahjendatud CINQAERO lahuseid võib hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C (või mitte üle 25 °C, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes), valguse eest kaitstult kuni 16 tundi.
7. CINQAERO't tohib kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist (PO) infusioonikottidega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1125/001 – üks 10 ml viaal
EU/1/16/1125/002 – üks 2,5 ml viaal
EU/1/16/1125/003 – kaks 10 ml viaali
EU/1/16/1125/004 – kaks 2,5 ml viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1. juunil 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CINQAERO 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
reslizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 10 mg reslizumabi.

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 25 mg reslizumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg reslizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaattri hüdraat, jää-äädikhape, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

2 viaali

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne, ainult pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1125/001 üks 10 ml viaal
EU/1/16/1125/002 üks 2,5 ml viaal
EU/1/16/1125/003 kaks 10 ml viaali
EU/1/16/1125/004 kaks 2,5 ml viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CINQAERO 10 mg/ml steriilne kontsentraat
reslizumabum

Intravenoosne, ainult pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CINQAERO 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat reslizumab (*Reslizumabum*)

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CINQAERO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse CINQAERO't
3. Kuidas CINQAERO't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CINQAERO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CINQAERO ja milleks seda kasutatakse

Mis on CINQAERO

CINQAERO sisaldab toimeainet reslizumabi, monoklonaalset antikeha ehk teatud tüüpi valku, mis tuvastab teatud sihtained kehas ja seondub nendega.

Milleks CINQAERO't kasutatakse

CINQAERO't kasutatakse raske eosinofiilse astma ravimiseks täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad), kelle haigus ei allu hästi ravile vaatamata suurtes annustes inhaleeritavate kortikosteroidide ja muude astmaravimite manustamisele. Eosinofiilne astma on astma tüüp, kus patsientide veres ja kopsudes on liiga palju eosinofiile. CINQAERO't kasutatakse astma ravimiseks koos muude ravimitega (inhaleeritavad kortikosteroidid ja muud astmaravimid).

Kuidas CINQAERO toimib

CINQAERO blokeerib interleukiin-5 aktiivsust ja vähendab eosinofiilide arvu teie veres ja kopsudes. Eosinofiilid on valged vererakud, mis on seotud astmaatilise põletikuga. Interleukiin-5 on teie organismis toodetav valk, millel on oluline osa astmaatilises põletikus, aktiveerides eosinofiile.

Mis kasu on CINQAERO kasutamisest

CINQAERO vähendab teie astma ägenemiste sagedust, aitab teil paremini hingata ja vähendab astma sümptomeid.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse CINQAERO't

Teile ei või manustada CINQAERO't:

- kui olete reslizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse CINQAERO't, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on parasiitnakkus või kui te elate piirkonnas, kus parasiitide põhjustatud infektsioonid on sagedased või kui te reisite sellisesse piirkonda, kuna see ravim võib häirida teie organismi võimet võidelda teatud tüüpi parasiitnakkustega.

Kui teile manustatakse CINQAERO't, pidage samuti nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teie astma ei allu ravile või süveneb selle ravimiga ravimise ajal;
- kui teil esineb mõni allergilise reaktsiooni sümptom (nt sügelus, hingamisraskused, vilistav hingamine, palavik, värisemine, pearinglus, peavalu, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, naha lööve, punetus või turse). Seda ravimit saavatel patsientidel on esinenud raskeid allergilisi reaktsioone (vt lõik 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Lapsed ja noorukid

See ravim EI OLE ette nähtud kasutamiseks alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja CINQAERO

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

See on eriti oluline:

- kui te saate muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi;
- kui olete hiljuti vaktsineeritud või kui te tõenäoliselt vajate vaktsineerimist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Selle ravimi toimeaine eritub ainult esimeste sünnitusjärgsete päevade jooksul rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CINQAERO ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

CINQAERO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 4,6 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 10 ml viaalis ja 1,15 mg naatriumi ühes 2,5 ml viaalis. See on võrdne vastavalt 0,23% ja 0,06%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas CINQAERO't manustatakse

Järgige alati juhiseid täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Annus sõltub teie kehakaalust. Arst selgitab välja teile sobiva annuse. Maksimaalne annus on 3 mg kehakaalu kg kohta. CINQAERO't manustatakse iga nelja nädala järel. Arst või meditsiiniõde manustab teile CINQAERO't infusioonina (tilgutiga) veeni. Infusioon kestab ligikaudu 20...50 minutit.

Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid tähelepanelikult infusiooni ajal ja pärast seda allergiliste reaktsioonide tekkimise suhtes.

Kui CINQAERO plaanitud annus jääb manustamata

Kui CINQAERO plaanitud annus jääb manustamata, pidage nõu oma arstiga järgmise ravikorra plaanimise suhtes.

Kui te lõpetate CINQAERO kasutamise

ÄRGE lõpetage CINQAERO-ravi enne, kui arst palub seda teha, isegi kui tunnete ennast paremini. Selle ravimiga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada astmasümptomite naasmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

- Rasked allergilised reaktsioonid
CINQAERO manustamise ajal või pärast seda võib aeg-ajalt esineda raskeid allergilisi reaktsioone (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st). Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid tähelepanelikult reaktsioonide tekkimise suhtes. Teatage **kohe** oma arstile või meditsiiniõele, kui teil esineb mõni allergilise reaktsiooni sümptom (nt sügelus, hingamisraskused, vilistav hingamine, palavik, värisemine, pearinglus, peavalu, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, nahalööve, punetus või turse).

Muud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Teatud ensüümi sisalduse suurenemine teie veres (vere kreatiinfosfokinaas).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Lihasevalu (müalgia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CINQAERO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CINQAERO sisaldab

- Toimeaine on reslizumab.

Üks ml kontsentrati sisaldab 10 mg reslizumabi (10 mg/ml). Üks 2,5 ml viaal sisaldab 25 mg reslizumabi ja üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg reslizumabi.

- Teised abiained on naatriumatsetaattrihüdraat, jää-äädikhape, sahharoos ja süstevesi.

Kuidas CINQAERO välja näeb ja pakendi sisu

CINQAERO on selge kuni kergelt hägune, küütlelev, värvitu kuni kergelt kollakas infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat). Võib sisaldada tahkeid osakesi. CINQAERO't tarnitakse 2,5 ml või 10 ml klaasviaalis.

CINQAERO on saadaval pakendites, milles on üks või kaks 2,5 ml viaali ja pakendites, milles on üks või kaks 10 ml viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

CINQAERO't tarnitakse infusioonilahuse kontsentraadina ühekordselt kasutatavas viaalis. Infusioonilahus on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist ja see tuleb valmistada aseptilistes tingimustes järgmiselt.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusioonilahuse valmistamine

1. Võtke CINQAERO külmkapist välja. Ärge loksutage viaali.
2. Ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kontsentraat on selge kuni kergelt hägune, küütleiv, värvitu kuni kergelt kollakas. Kontsentraadis võib olla valkaine osakesi, mis on poolläbipaistvad kuni valged amorfesed osakesed, millest mõned võivad näida

- kiulised. See on valkaine osakesi sisaldavate lahuste puhul tavaline. Kontsentraati ei tohi kasutada, kui see on omandanud värvuse (v.a kergelt kollakas) või kui see sisaldab võõrkehi.
3. Kontsentraadi vajaliku koguse võtmiseks viaali(de)st tuleb kasutada sobivat süstalt (vt Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).
 4. Dispenseerige süstla (süstalde) sisu aeglaselt infusioonikotti, mis sisaldab 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber. Seda ravimpreparaati ei tohi segada muude ravimpreparaatidega, v.a naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahus.
 5. Kogu viaali allesjäänud kontsentraat tuleb hävitada.
 6. Infusioonilahust soovitatakse manustada kohe pärast valmistamist. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses lahjendatud CINQAERO lahuseid võib hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C (või mitte üle 25 °C, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes), valguse eest kaitstult kuni 16 tundi.
 7. CINQAERO't tohib kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist (PO) infusioonikottidega.

Juhised manustamiseks

1. CINQAERO't peab manustama tervishoiutöötaja, kes on kohe valmis osutama abi ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia korral (vt ravimi omaduste kokkuvõte lõik 4.4). Patsienti tuleb jälgida kogu infusiooni vältel ja nõuetekohase aja jooksul pärast infundeerimist. Patsienti tuleb juhendada ära tundma raskete allergiliste reaktsioonide sümptomeid.
2. Kui infusioonilahust hoitakse külmkapis, laske sel soojeneda toatemperatuurini (15...25 °C).
3. Infusioonilahust tuleb infundeerida intravenoosselt 20...50 minuti vältel. Infusiooniaeg võib erineda infundeeritavast üldkogusest sõltuvalt.
4. Infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt muude ravimpreparaatidega. Reslizumabi ja muude ravimpreparaatide koosmanustamise kohta ei ole läbi viidud ühtegi füüsilise või biokeemilise sobivuse uuringut.
5. Infundeerimiseks tuleb kasutada infusioonikomplekti, millel on voolikuisene, steriilne, mittepürogeenne, ühekordselt kasutatav, madala valgusiduvusega filter (poori suurus 0,2 µm). CINQAERO't võib kasutada polüetersulfoonist (PES), polüvinüülidenfluoriidist (PVDF), nailonist, tselluloosatsetaadist (CA), madala valgusiduvusega voolikuisest infusioonifiltritega.
6. Kogu CINQAERO infusioonilahuse manustamise tagamiseks loputage pärast infusiooni lõpetamist infusioonikomplekt läbi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) steriilse infusioonilahusega.

Annustamisjuhised vt Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.