

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CINQAERO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml koncentrátum 10 mg reszlizumabot tartalmaz (10 mg/ml).

2,5 ml-es injekciós üvegenként 25 mg reszlizumabot tartalmaz.

10 ml-es injekciós üvegenként 100 mg reszlizumabot tartalmaz.

A reszlizumab egy humanizált monoklonális antitest, melyet egér myeloma-sejtekben (NS0), rekombináns DNS-technikával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

2,5 ml-es injekciós üvegenként 0,05 mmol (1,15 mg) nátriumot tartalmaz.

10 ml-es injekciós üvegenként 0,20 mmol (4,6 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta vagy enyhén zavaros opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű oldat, melynek pH-ja 5,5. Fehérjeszerű részecskék előfordulhatnak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CINQAERO felnőttkori súlyos eosinophiliás asthma kiegészítő kezelésére javallott olyan betegeknél, akiknél nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és egy másik, fenntartó kezelésként alkalmazott gyógyszer alkalmazása ellenére sem biztosított az asthma megfelelő tünetmentessége (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CINQAERO-t az említett javallat szerinti kórkép diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos rendelheti. (lásd 4.1 pont).

Adagolás

A CINQAERO-t intravénás infúzióban, négyhetente egyszer kell alkalmazni.

*35 kg **alatti** vagy 199 kg **feletti** betegek*

Az ajánlott adag 3 mg/testtömeg-kg. Az injekciós üveg(ek)ből szükséges térfogat (ml-ben) az alábbi módon számítható ki: $0,3 \times \text{beteg testtömege (kg-ban)}$.

*35 kg és 199 kg **közötti** betegek*

Az ajánlott adag az injekciós üveg alapú adagolási séma segítségével, az alábbi, 1. táblázat alapján kapható meg. Az ajánlott adag a beteg testtömegén alapul, és csak a testtömeg jelentős változása esetén kell módosítani.

1. táblázat: Injekciós üveg alapú adagolási séma* 35 kg és 199 kg közötti testtömegű betegek számára

Testtömeg (kg)	Reszlizumab összdózis (mg)	Az egyes injekciós üvegek száma**	
		10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegek (100 mg reszlizumab)	2,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegek (25 mg reszlizumab)
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

* Ez az adagolási séma 3 mg/kg maximális adagon alapul.
 ** Az injekciós üvegek névleges térfogatát (injekciós üvegenként 10 ml vagy 2,5 ml) kell alkalmazni.
 *** A 188 kg-nál nagyobb testtömegű betegeket nem vizsgálták.

A kezelés időtartama

A CINQAERO hosszú távú kezelésre szolgál.

A kezelés folytatásáról legalább évente dönteni kell a betegség súlyossága és az exacerbatio-mentesség mértéke alapján.

Kihagyott adag

Ha a reszlizumab infúzió a tervezett napon elmarad, beadását a lehető leghamarabb pótolni kell a javallt adag és adagolási séma szerint. A kihagyott adag pótlására tilos dupla adagot alkalmazni.

Különleges populációk

Idősek

A reszlizumab 75 évesnél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A 18 és <65 év közötti betegekkel összehasonlítva a 65 évesnél idősebb betegeknél megfigyelt hasonló reszlizumab-expozíció alapján az adag módosítása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A CINQAERO biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A legfeljebb 11 éves gyermekekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. A 12-17 év közötti serdülőkre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

Ez a gyógyszer kizárólag intravénás infúzióban adható. Subcutan, orálisan vagy intramuscularisan nem alkalmazható.

A koncentrátnum megfelelő térfogatát 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákba kell adagolni.

Ezt a gyógyszert tilos bolus injekcióban vagy hígítatlan koncentrátumként beadni.

Az infúziót azonnal le kell állítani, ha a betegnél a reszlizumabbal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenységi reakció lép fel (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

1. A CINQAERO-t túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxia ellátására felkészült egészségügyi szakember alkalmazhatja (lásd 4.4 pont). A beteget az infúzió beadása alatt és azt követően megfelelő ideig megfigyelés alatt kell tartani. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy miként ismerhetik fel a súlyos allergiás reakciók tüneteit.
2. Ha az oldatos infúziót hűtőszekrényben tárolták, felhasználás előtt hagyja szobahőmérsékletűre (15°C-25°C) melegedni.
3. Az oldatos infúziót intravénásan, 20-50 perc alatt kell beadni. Az infúzió beadási ideje a beadandó össztérfogattól függően eltérő lehet.
4. Az oldatos infúzió ugyanazon intravénás szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt nem adható be. A reszlizumab fizikai és biokémiai kompatibilitását más gyógyszerrel együtt alkalmazva nem vizsgálták.
5. Az infúzió beadásához steril, pirogénmentes, egyszer használatos, alacsony fehérjekötő képességű (0,2 µm pórusméretű) beépített szűrővel ellátott infúziós szerelékelt kell használni. A CINQAERO kompatibilis a poliéterszulfon (PES), polivinilidén-fluorid (PVDF), nylon és cellulóz-acetát (CA) anyagú, alacsony fehérjekötő képességű, beépített infúziós szűrőkkel.
6. Az infúzió beadása után az infúziós szerelékelt 9 mg/ml-es (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatos infúzióval át kell mosni, hogy a CINQAERO oldatos infúzió teljes mennyisége beadásra kerüljön.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A reszlizumab nem alkalmazható az asthma akut exacerbatióinak kezelésére.

A kezelés alatt felléphetnek asthmával összefüggő tünetek vagy exacerbációk. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy forduljon orvoshoz, amennyiben a kezelés megkezdése után asthmás tünetei továbbra is uralhatatlanok vagy súlyosbodnak.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység és a beadással összefüggő reakciók

A reszlizumabbal összefüggésben beszámoltak akut szisztémás reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról (lásd 4.8 pont). Ezeket a mellékhatásokat az infúzió közben vagy az infúzió beadása utáni 20 percen belül figyelték meg. A betegek állapotát a reszlizumab beadása alatt és azt követően megfelelő ideig ellenőrizni kell. Amennyiben anaphylaxiás reakció lép fel, a reszlizumab adását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani. A reszlizumab alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Parazitás (féreg-) fertőzések

Az eosinophil sejtek részt vehetnek egyes féregfertőzések elleni immunológiai válaszreakcióban. Az eleve féregfertőzésben szenvedő betegeket a reszlizumab terápia megkezdése előtt kezelni kell. Ha a fertőzés a reszlizumab-kezelés alatt alakul ki, és féregirtó kezelésre nem reagál, meg kell fontolni a terápia átmeneti felfüggesztését.

Nátrium tartalom

Ez a gyógyszer 4,6 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (1,15 mg nátriumot 2,5 ml-es injekciós üvegenként), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,23%-ának (0,06%-ának) felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A reszlizumabbal előírászerű interakciós klinikai vizsgálatokat nem végeztek. *In vitro* adatok alapján nem valószínű, hogy az IL-5 és a reszlizumab befolyásolja a CYP1A2, 3A4 vagy 2B6 aktivitását. A reszlizumab tulajdonságait figyelembe véve interakciók nem várhatók. A populációs farmakokinetikai elemzés eredményei megerősítették, hogy sem a leukotrién-antagonisták, sem a szisztémás kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolja a reszlizumab farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A reszlizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akik egyidejűleg az orális kortikoszteroidokon (OCS) kívül egyéb immunosuppresszív gyógyszereket szedtek, ezért a reszlizumab biztonságossági és hatásossági profilja ezeknél a betegeknél nem ismert.

A reszlizumabot nem vizsgálták élő kórokozókat tartalmazó vakcinával oltott betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok fertőzések élő kórokozókat tartalmazó vakcinával oltott egyénekről reszlizumabot kapó betegekre történő másodlagos átviteléről, illetve reszlizumabot kapó betegeknél az új immunizálásra adott válaszreakcióról.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A reszlizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozottan áll rendelkezésre információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény). Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében.

A CINQAERO alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt. A reszlizumab felezési ideje hosszú (lásd 5.2 pont). Ezt figyelembe kell venni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a reszlizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok igazolták a reszlizumab kiválasztódását az anyatejbe. Emberben a szülés utáni első néhány napban antitestek juthatnak át az anyatejjel az újszülöttbe. Ebben a rövid időszakban az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezt követően a CINQAERO alkalmazható szoptatás alatt, amennyiben indokolt.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nincsenek humán adatok. A rendelkezésre álló nem klinikai adatok alapján a termékenységre gyakorolt hatás nem valószínű.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CINQAERO nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a vér emelkedett kreatin-foszfokináz-szintje (a betegek körülbelül 2%-ánál), valamint anaphylaxiás reakció (lásd 4.4 pont) (a betegek kevesebb mint 1%-ánál).

Kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akik bármilyen nemkívánatos reakció miatt abbahagyták a vizsgálatot, egyaránt 1% volt a 3 mg/kg reszlizumabbal és a placebóval kezelt csoportban.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A reszlizumabbal összefüggésben az alábbi mellékhatásokat jelentették az asthmában végzett, placebokontrollos vizsgálatokban, melyekben legfeljebb 52 hétig 3 mg/kg dózisu kezelést alkalmaztak intravénásan. A mellékhatások felsorolását szervrendszer és gyakoriság szerint a 2. táblázat tartalmazza (gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)).

2. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Anaphylaxiás reakció*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Myalgia*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	A vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje*
*Lásd lent az „Egyes mellékhatások leírása” című bekezdést.		

Egyes mellékhatások leírása

Anaphylaxiás reakció

Asthmás betegekkel folytatott placebokontrollos és nyílt elrendezésű vizsgálatokban az anaphylaxiás reakciót mint súlyos mellékhatást 3 betegnél (0,19%) jelentették, és tekintették a reslizumabbal összefüggőnek. A reakciókat a reslizumab infúzió közben vagy a reslizumab infúzió beadása utáni 20 percben figyelték meg, és már a második reslizumab adag beadásakor jelentették. Ezek a reakciók standard kezelés mellett maradványtünetek nélkül rendeződtek. A tünetek között bőr- és nyálkahártya-érintettség, dyspnoe, sípoló légzés, gastrointestinalis tünetek és hidegrázás fordult elő. Ezekben az esetekben a kezelést leállították. A panaszok és tünetek átfedése miatt nem minden esetben volt lehetséges az anaphylaxiás reakció, az egyéb túlérzékenységi reakció és az infúzióval összefüggő reakció elkülönítése (lásd 4.4 pont).

Myalgia

Az asthmában végzett, placebokontrollos vizsgálatokban myalgiát a 3 mg/kg reslizumab csoportban a betegek 0,97%-ánál (10/1028) jelentettek, szemben a placebocsoporttal, ahol a myalgia csupán a betegek 0,55%-ánál (4/730) fordult elő.

A vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje

A vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése átmeneti volt, nem járt tünetekkel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Malignus tumorok

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a 3 mg/kg reslizumabbal kezelt 1028 beteg közül 6 betegnél (0,6%) számoltak be legalább egy malignus tumorról, ezzel szemben a placebocsoportban 730 beteg közül 2-nél (0,3%). A reslizumabbal kezelt betegeknél megfigyelt malignus tumorok jellegüket tekintve különbözőek voltak, egyik konkrét szövettani típus sem halmozódott.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a tapasztalatok korlátozottak (lásd 5.1 pont). Az adatok alapján a reslizumab biztonságossági profilja nem különbözik a gyermekgyógyászati és a felnőtt betegek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A jelentések szerint a legnagyobb, intravénásan alkalmazott egyszeri adag 12,1 mg/kg volt, és semmilyen klinikai következménnyel nem járt a beteg számára. Túlادagolás esetén ajánlott a mellékhatásokra utaló panaszok és tünetek monitorozása, és a megfelelő tüneti kezelés alkalmazása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségek gyógyszerei, egyéb szisztémás szerek obstruktív légúti betegségek ellen; ATC kód: R03DX08

Hatásmechanizmus

A reslizumab az emberi interleukin-5 (IL-5) elleni humanizált monoklonális ellenanyag (IgG4, κ). A reslizumab specifikusan kötődik az IL-5-höz, és zavarja annak sejtfelszíni receptorához történő kapcsolódását. Az IL-5 a humán eosinophil sejtek differenciálódásáért, éréséért, toborzásáért és aktiválódásáért felelős egyik kulcsfontosságú citokin. A reslizumab pikomoláris affinitással kötődik a humán IL-5-höz, blokkolva annak biológiai funkcióját, melynek következtében csökken az eosinophil sejtek túlélése és aktivitása.

Farmakodinámiás hatások

A köpet eosinophil sejteire gyakorolt hatás

A reslizumab hatását a köpetben mért eosinophil sejtszám (legalább 3%-os) emelkedésével jellemezhető asthmás betegeknek egy 15 hetes II. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, melyben a reslizumabot 3 mg/kg dózisban alkalmazták. A köpet eosinophil sejtszámát a kezelés végén, egy 38 felnőtt betegből álló alcsoportban határozták meg. E vizsgálatban a köpet eosinophil sejteinek százalékos aránya a terápia végére a reslizumab csoportban a 17,4%-os átlagos kiindulási értékhez (standard deviáció: 15,9%) képest 82%-kal csökkent.

A vér eosinophil sejteire gyakorolt hatás

Az I. és II. klinikai vizsgálatban, melyekben a reslizumabot 3 mg/kg dózisban alkalmazták, a vér eosinophil sejteinek száma az első adag után csökkent, amely hatás a kezelés 52 hete alatt tachyphylaxiára utaló jelek nélkül fennmaradt. Az összesített adatok alapján az átlagos eosinophil sejtszám kiinduláskor 655 mikroliter⁻¹ (n = 476), illetve 654 mikroliter⁻¹ (n = 477) volt a placebo-, illetve a reslizumab csoportban, majd az 52. hétre 514 mikroliter⁻¹ (n = 405), illetve 61 mikroliter⁻¹ (n = 407) értékre változott. A 90. napon végzett kontrollvizsgálaton résztvevő, reslizumabbal kezelt betegeknek azt tapasztalták, hogy az eosinophil sejtszám kezdett visszatérni a kiindulási értékre (394 mikroliter⁻¹, n = 36). A vér eosinophil sejtszámának csökkenése a reslizumab-szinttel mutatott összefüggést.

A vér eosinophil sejtszámának reslizumab hatására bekövetkező csökkenése az anti-reslizumab antitestre pozitív és negatív betegeknek nem különbözött.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai hatásosság áttekintése

A reslizumab hatásosságát eosinophiliás asthmában (vér eosinophil sejtszáma ≥ 400 mikroliter⁻¹) három, egyenként 16–52 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (I.–III. vizsgálat) keretében értékelték. A vizsgálatokban 1268, középsúlyos vagy súlyos asthmás beteg vett részt, akiknél közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok (ICS) (legalább 440 μ g flutikazon-propionát naponta, vagy ezzel egyenértékű) önmagukban vagy egyéb, az asthmás tüneteket csökkentő gyógyszerrel nem biztosítottak megfelelő tünetmentességet. A korábbi stabil allergén immunterápia megengedett volt.

Az I. és II. randomizált, placebokontrollos vizsgálatot, melyek egyaránt 52 hétig tartottak, olyan betegek bevonásával végezték, akiknél a megelőző 12 hónapban legalább egy, szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő exacerbatio előfordult. Fenntartó OCS (legfeljebb napi 10 mg prednizonnal egyenértékű orális kortikoszteroid) -kezelés megengedett volt. A betegek összesen 13 adag placebót vagy 3 mg/kg reslizumabot kaptak, 4 hetente, egyszeri adagolással.

A III. vizsgálat egy 16 hetes randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt, amely korábbi asthmás exacerbatiókra vonatkozó feltételt nem tartalmazott. Fenntartó OCS szedése nem volt megengedett. A betegek 4 hetente egyszeri adagolással négy adag placebót vagy reslizumabot kaptak, utóbbit 0,3 mg/kg vagy 3 mg/kg dózisban.

A 3. táblázat az I., II. és III. vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait tartalmazza.

3. táblázat: Az I–III. asthmában végzett vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

Demográfiai és kiindulási jellemzők	I. vizsgálat (n = 489)	II. vizsgálat (n = 464)	III. vizsgálat (n = 315)
Demográfiai jellemzők			
Életkor, átlag (év)	46,65	46,97	43,89
Asthma fennállása, átlag (év)	19,28	18,41	20,35
Légzésfunkciós vizsgálatok			
Bronchodilatátor előtti FEV ₁ ^a , átlag (elvárt érték %-a)	64,31	69,21	70,14
Eosinophil sejtszámok			
Vér kiindulási átlagos eosinophil sejtszáma (mikroliter ⁻¹)	660	649	614
Exacerbatiós anamnézis			
Exacerbatiók átlagos száma a megelőző évben	1,99	1,94	2,03
GINA 4., illetve 5. lépcső szerint kezelt betegek aránya^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Refrakter asthmás betegek^d			
%	34	31	NA ^b
^a FEV ₁ = erőltetett kilégzési térfogat egy másodperc alatt ^b NA = nincs adat ^c A GINA-klasszifikáció a Globális Asthma Kezdeményezés (Global Initiative for Asthma, GINA) meghatározásain alapul: GINA 4. lépcső szerinti betegek: közepes vagy nagy dózisu ICS és egyéb asthmás tüneteket csökkentő gyógyszer; GINA 5. lépcső szerinti betegek: kiegészítő terápiaként fenntartó OCS. ^d A refrakter asthmás betegek százalékos arányának meghatározása (az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság [American Thoracic Society, ATS] / Európai Tüdőgyógyász Társaság [European Respiratory Society, ERS] 2000. évi műhelymunka (workshop) meghatározása alapján) az I. és a II. vizsgálatban <i>post hoc</i> elemzéssel történt.			

I. és II. vizsgálat

Az elsődleges hatásossági paraméter az I. és II. vizsgálatban egyaránt az egyes betegeknél az 52 hetes kezelési időszak alatt bekövetkező asthmás exacerbatiók gyakorisága volt. Az asthmás exacerbatiót mindkét vizsgálatban az asthma olyan súlyosbodásaként határozták meg, amely az alábbi orvosi beavatkozásokat tette szükségessé:

- 1) szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása vagy az ICS használatának fokozódása három vagy több napig, és/vagy
- 2) asthmával összefüggő sürgősségi ellátás, beleértve az alábbiak közül legalább egyet: nem tervezett vizit porlasztós kezelés vagy egyéb sürgős kezelés céljából, az asthmás tünetek súlyosbodásának megelőzése céljából; sürgősségi vizit asthmával összefüggő ellátás céljából; vagy asthmával összefüggő hospitalizáció.

Teljes populáció

Az I. és II. vizsgálatban a 3 mg/kg reszlizumabot kapó betegeknek a placebo csoport tagjaihoz képest az asthmás exacerbációk szignifikáns (50%, illetve 59%) csökkenése volt megfigyelhető (lásd 4. táblázat). Az összesített csökkenés 54% volt.

4. táblázat: Az asthmás exacerbációk gyakorisága az 52 hetes kezelési időszak során – I. és II. vizsgálat, a teljes populációra és a GINA 4 és 5 alcsoportra vonatkozó összesített adatok (I. és II. vizsgálat)

	Kezelési kar (n)	Asthma exacerbációs ráta ^a	%-os csökkenés
Adatok vizsgálatonként			
I. vizsgálat	Reszlizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
II. vizsgálat	Reszlizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
I. és II. vizsgálat összesítve			
Teljes populáció	Reszlizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
GINA 4. és 5. alcsoport	Reszlizumab 3 mg/kg (n = 383)	0,85	56%
	95% CI ^b	(0,64, 1,12)	
	Placebo (n = 380)	1,95	
	95% CI	(1,50, 2,53)	
^a Stratifikációs faktorok (kiindulási OCS használat és földrajzi régió) szerint korrigált ráta.			
^b CI = konfidencia-intervallum			

Az I. és a II. vizsgálatban az asthmás exacerbációk során OCS kezelést igénylő betegek alcsoportjában a reszlizumab 56%-kal (p<0,0001), illetve 60%-kal (p<0,0001) csökkentette az asthma exacerbációs rátát. Úgyszintén csökkent a hospitalizációval vagy sürgősségi vizittel végződő asthmás exacerbációk száma a 3 mg/kg dózisú reszlizumabot kapó betegeknek, ami nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű (34% [p = 0,2572], illetve 31% [p = 0,4020]; I. és II. vizsgálat).

Az I. és II. vizsgálatban az 52 hetes kezelési időszak alatt exacerbációtól mentes betegek aránya magasabb volt a 3 mg/kg reszlizumabbal kezelt csoportban (62%, illetve 75%), mint a placebo csoportban (46%, illetve 55%).

Súlyos eosinophiliás asthmás betegek

Az I. és II. vizsgálatban súlyos eosinophiliás asthmásnak tekintettek minden olyan beteget, akinek a kezelése a GINA 4. vagy 5. lépcső szerint történt (közepes vagy nagy dózisú ICS ≥ 440 μ g flutikazon-propionát] és egyéb asthmás tüneteket csökkentő gyógyszer, fenntartó OCS-sel vagy anélkül), és a terápia kezdetén meghatározott eosinophil sejtszám a vérben ≥ 400 mikroliter⁻¹ volt. Az I. és II. vizsgálatba bevont betegek közül összesen 763 fő felelt meg ezen kritériumoknak; az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozó eredmények a 4. táblázatban láthatók. Az összesített I. és II. vizsgálatban 3 mg/kg reszlizumabot kapó betegeknek az asthmás exacerbációk a placebohoz képest szignifikánsan csökkentek (56%, GINA 4 és 5 alcsoport).

A 4 hetente egyszer alkalmazott 3 mg/kg reszlizumab másodlagos végpontokon, köztük a FEV₁-en, valamint az Asthma életminőség kérdőíven (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), az Asthma tünetmentesség kérdőíven (Asthma Control Questionnaire, ACQ) és az Asthmás tünet hasznossági indexen (Asthma Symptom Utility Index, ASUI) mért hatása szintén alátámasztotta a 3 mg/kg dózisú reszlizumab placebohoz viszonyított hatásosságát. Már 4 héttel a reszlizumab első adagja után javulást figyeltek meg (AQLQ a 16. héten), ami az 52. hétig fennmaradt.

Az alábbi 5. táblázat mutatja be a FEV₁, az ACQ és az AQLQ eredményeket a teljes populáció, valamint a GINA 4. és 5. alcsoport esetében.

5. táblázat: Kezelési különbség egyes másodlagos hatásossági végpontok kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása tekintetében – A teljes populációra és a GINA 4 és 5 alcsoportra vonatkozó összesített adatok (I. és II. vizsgálat)

	Teljes populáció		GINA 4 és 5 alcsoport	
Hatásossági változó ^a	16 hét alatt	52 hét alatt	16 hét alatt	52 hét alatt
FEV ₁ (ml)				
Átlagos különbség (95% CI) ^b (p-érték)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Átlagos különbség (95% CI) (p-érték)	-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				
Átlagos különbség (95% CI) (p-érték)	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 Az értékek a placebo és a 3 mg/kg reszlizumab közötti terápiás különbség korrigált átlagértékének felelnek meg az adott időszakra vonatkozóan, kivéve az AQLQ 16. hétig bekövetkező változása, ami az AQLQ első értékelési időpontja volt.				
^b CI = konfidencia-intervallum				

Súlyos eosinophiliás asthmában szenvedő betegek

A reszlizumab placebohoz képest az asthma exacerbatiók szignifikáns csökkenését eredményezte a refrakter populációban (59%) és a nem refrakter populációban (49%). Az eredményeket alátámasztották a másodlagos hatásossági végpontok, valamint összhangban voltak a teljes populáció eredményeivel.

III. vizsgálat

Az elsődleges végpont a FEV₁ kiindulási értékhez viszonyított változása volt 16 hét alatt. A III. vizsgálatban a 3 mg/kg reszlizumabot kapó betegeknél a kiindulási értékhez képest szignifikánsan nagyobb mértékben nőtt a FEV₁, mint a placeboval kezelt betegeknél (kezelési különbség: 160 ml, p = 0,0018). A FEV₁ javulása a reszlizumab első adagja után 4 héttel megfigyelhető volt.

Immunogenitás

A 16–52 hetes III. fázisú placebokontrollos vizsgálatokban alacsony titerű, gyakran átmeneti anti-reszlizumab antitesteket mutattak ki a 3 mg/kg reszlizumabbal kezelt 983 asthmás beteg közül 53-nál (5%). Egy nyílt, III. fázisú kiterjesztéses vizsgálatban alacsony titerű, gyakran átmeneti anti-reszlizumab antitesteket mutattak ki a legfeljebb 36 hónapig 3 mg/kg reszlizumabbal kezelt 1014 asthmás beteg közül 49 főnél (5%). Az anti-reszlizumab antitestek jelenléte úgy tűnik, hogy nem befolyásolja a szisztémás reszlizumab-expozíciót. Az antitestek nem befolyásolják a klinikai farmakodinámiás, hatásossági és biztonságossági jellemzőket.

Etnikum

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a reszlizumab farmakokinetikája jelentősen nem különbözik az egyes (fehér, fekete és ázsiai) etnikai csoportokban. A nem fehér etnikai populációkra vonatkozó biztonságossági adatok korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a CINQAERO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asthma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Két, 52 hetes exacerbációs vizsgálat (I. és II. vizsgálat) és egy, 16 hetes légzésfunkciós vizsgálat (III. vizsgálat) részeként összesen 39, 12–17 év közötti asthmás gyermek és serdülő kapott randomizáltan 0,3 mg/kg vagy 3 mg/kg dózisú reszlizumabot vagy placebót. Csak az I. és II. vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknél a vizsgálatba való belépést megelőző egy évben legalább egy, szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asthma exacerbatio zajlott. Az asthma exacerbációit csak az exacerbációs vizsgálatokban értékelték (I. és II. vizsgálat: reszlizumab 3 mg/kg [n = 14] és placebo [n = 11]). Az asthma exacerbációira gyakorolt terápiás hatás ebben az életkorban nem volt kimutatható (asthma exacerbációs rátaarány [reszlizumab/placebo] 2,09). Figyelembe véve az alcsoport elemzésből eredő kis mintaméretet és a kiindulási jellemzők kiegyensúlyozatlan eloszlását, az asthma elleni hatásosságra vonatkozóan nem vonható le következtetés gyermekeknél és serdülőknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az infúzió befejezésekor körülbelül 80 mikrogramm/ml szérumszűcskoncentráció mérhető. A reszlizumab szérumszűcskoncentrációjának csökkenése a szűcsértékről rendszerint bifázisos módon történik. Többszöri adagolást követően a reszlizumab szérumszűcskoncentrációja körülbelül 1,5–1,9-szeresére emelkedik. A reszlizumab dózisarányos farmakokinetikájában a 0,3 mg/kg és 3,0 mg/kg közötti dózistartományban lényeges eltérés nem volt kimutatható. A szűcs- és összesített expozíció egyének közötti variabilitása körülbelül 20–30%.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a reszlizumab szisztémás expozícióját a keringő anti-reszlizumab antitestek vélhetően nem befolyásolják.

Felszívódás

A reszlizumab megoszlási térfogata körülbelül 5 l, ami az extravascularis szövetekben való minimális eloszlásra utal.

Biotranszformáció

Hasonlóan a többi monoklonális antitesthez, a reszlizumab is vélhetően enzimátikus proteolízis útján bomlik le kisebb peptidekre és aminosavakra. Mivel a reszlizumab szolubilis célmolekulához kötődik, lineáris, nem a célmolekula által mediált clearance várható.

Elimináció

A reszlizumab clearance-e körülbelül 7 ml/h. A reszlizumab felezési ideje körülbelül 24 nap.

Különleges populációk

Idősek

A reszlizumab farmakokinetikája hasonló volt felnőtteknél (életkor: 18-65 év; n = 759) és idősebb betegeknél (életkor: >65 év; n = 30).

Gyermekek és serdülők

A 12 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegeknel (n = 15) megfigyelhető szisztémás expozíció mértéke átfedést mutatott az egyéb korcsoportokra jellemző expozícióval, bár a medián érték valamivel alacsonyabb volt, mint a felnőtt (életkor: 18-65 év; n = 759) és időskorú (életkor: >65 év; n = 30) betegeknel.

Nem

A reszlizumab farmakokinetikája jelentősen nem különbözött férfiaknál és nőknél.

Etnikum

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a reszlizumab farmakokinetikája jelentősen nem különbözik az egyes (fehér, fekete és ázsiai) etnikai csoportokban.

Májkárosodás

A reszlizumabot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknel. Nem várható, hogy a májműködés közvetlenül befolyásolná a reszlizumab farmakokinetikáját, mivel az antitestek elsődlegesen katabolizmus útján bomlanak le. Populációs farmakokinetikai elemzés során a betegeket a kiindulási májfunkciós értékeik alapján osztályozták. A betegek többsége (n = 766, körülbelül 95%) normál vagy enyhén emelkedett májfunkciós értékkel bírt (ez mindkét esetet jelentette, az első esetben a normálérték felső határát meghaladó, de a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nem magasabb összbilirubin vagy – a második esetben – a normálérték felső határát meghaladó aszpartát-aminotranszferáz és a normálérték felső határát nem meghaladó összbilirubin állt fenn; n = 35, körülbelül 4%). A reszlizumab farmakokinetikája jelentősen nem különbözött ezekben a csoportokban.

Vesekárosodás

A reszlizumab egy 147 kDa molekulatömegű monoklonális antitest, amely ezért várhatóan nem választódik ki a vizelettel. A populációs farmakokinetikai elemzésben résztvevő betegek többsége normál vesefunkciójú (becsült glomerularis filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR]) ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 294, körülbelül 37%), enyhe vesekárosodásban szenvedő (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n = 446, körülbelül 56%) vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n = 63, körülbelül 8%) volt. A reszlizumab farmakokinetikája számottevően nem különbözött az eltérő vesefunkciójú betegek csoportjaiban. A reszlizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát
Jégecet
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Hígított gyógyszer

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitása 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid infúziós oldatban, 2°C – 8°C közötti, illetve 25°C hőmérsékleten, fénytől védve, igazoltan legfeljebb 16 óráig marad meg.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős, de ez szokásos esetben 2°C - 8°C hőmérsékleten nem haladhatja meg a 16 órát, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2,5 ml koncentrátum színtelen, I. típusú injekciós üvegben, poli(etilén-ko-tetrafluór-etilén) bevonatú butilgumi dugóval, alumínium rollnizott kupakkal és lepattintható fehér műanyag kupakkal lezárva.

10 ml koncentrátum színtelen, I. típusú injekciós üvegben, poli(etilén-ko-tetrafluór-etilén) bevonatú butilgumi dugóval, alumínium rollnizott kupakkal és lepattintható kék műanyag kupakkal lezárva.

Kiszerelés:

- 1 darab 2,5 ml-es injekciós üveg
- 2 darab 2,5 ml-es injekciós üveg
- 1 darab 10 ml-es injekciós üveg
- 2 darab 10 ml-es injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A CINQAERO koncentrátum oldatos infúzióhoz egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba. Az oldatos infúzió hígítást követően kizárólag intravénásan adható be, és az aszepszis szabályait betartva az alábbi módon készítendő el:

Az oldatos infúzió elkészítése

1. Vegye ki a CINQAERO-t a hűtőszekrényből. Ne rázza fel az injekciós üveget.
2. A gyógyszert felhasználás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni. A koncentrátum tiszta vagy enyhén zavaros opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű. Fehérjeszerű részecskék előfordulhatnak a koncentrátumban, melyek áttetsző vagy fehér, amorf, esetenként rostszerű részecskék formájában láthatók. Fehérjetartalmú oldatoknál ez megszokott jelenség. A koncentrátumot nem szabad felhasználni, ha elszíneződött (kivéve, ha halványsárga), vagy ha idegen részecskéket tartalmaz.
3. A szükséges mennyiségű koncentrátumot megfelelő injekciós fecskendővel kell kiszívni az injekciós üveg(ek)ből (lásd 4.2 pont).

4. A fecskendő(k) tartalmát lassan adagolja egy infúziós zsákba, amely 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmaz. A zsákot óvatosan forgatva elegyítse az oldatot. A gyógyszer 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat kivételével más gyógyszerrel nem keverhető.
5. Az injekciós üvegben maradó koncentrátumot meg kell semmisíteni.
6. Az oldatos infúziót elkészítés után ajánlott azonnal felhasználni. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban hígított CINQAERO-oldat hűtve, 2°C - 8°C közötti (vagy ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt, 25°C-ot nem meghaladó) hőmérsékleten, fénytől védve, legfeljebb 16 órán át tárolható.
7. A CINQAERO polivinilklorid (PVC) és poliolefin (PO) infúziós zsákokkal kompatibilis.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1125/001 - 1 darab 10 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/002 - 1 darab 2,5 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/003 - 2 darab 10 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/004 - 2 darab 2,5 ml-es injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. augusztus 16.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. június 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CINQAERO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
reszlizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 10 mg reszlizumabot tartalmaz.

2,5 ml-es injekciós üvegenként 25 mg reszlizumabot tartalmaz.
10 ml-es injekciós üvegenként 100 mg reszlizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát-trihidrát, jégcet, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg
2 injekciós üveg

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra, kizárólag hígítást követően.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1125/001 1 darab 10 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/002 1 darab 2,5 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/003 2 darab 10 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1125/004 2 darab 2,5 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CINQAERO 10 mg/ml steril koncentrátum
reszlizumab

Intravénás alkalmazásra, kizárólag hígítást követően.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CINQAERO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz reszlizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CINQAERO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél a CINQAERO-t
3. Hogyan alkalmazzák a CINQAERO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CINQAERO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CINQAERO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CINQAERO?

A CINQAERO a reszlizumab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy monoklonális ellenanyag, vagyis olyan típusú fehérje, amely egy specifikus célmolekulát ismer fel a szervezetben, és ahhoz kötődik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CINQAERO?

A CINQAERO súlyos eozinofil asztma kezelésére alkalmazható olyan felnőtt betegeknél (18 éves kortól), akiknél nem megfelelő az asztmás tünetek megelőzése (az úgynevezett asztmakontroll) a nagy dózisban, belégzés útján alkalmazott (inhalációs) kortikoszteroidokkal és egy másik asztma elleni gyógyszerrel végzett kezelés ellenére. Az eozinofil asztma az asztma egyik formája, amelyre az jellemző, hogy a vérben, illetve a tüdőben túl sok eozinofil sejt található. A CINQAERO-t más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák az asztma kezelésére (inhalációs kortikoszteroidok egyéb asztma elleni gyógyszerekkel együtt).

Hogyan hat a CINQAERO?

A CINQAERO gátolja az interleukin-5 hatását, és csökkenti a vérben és a tüdőben található eozinofil sejtek számát. Az eozinofil sejtek a fehérvérsejtek közé tartoznak, és az asztmás gyulladásban vesznek részt. Az interleukin-5 egy fehérje, amit a szervezet termel, és az eozinofil sejtek aktiválása révén kulcsszerepet játszik az asztmában tapasztalható gyulladásban.

Milyen előnyökkel jár a CINQAERO alkalmazása?

A CINQAERO csökkenti az asztma fellángolásainak gyakoriságát, könnyíti a légzést és enyhíti az asztmás tüneteket.

2. Tudnivalók, mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél a CINQAERO-t

Nem kaphatja a CINQAERO-t:

- ha allergiás a reszlizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt elkezdik alkalmazni Önnél a CINQAERO-t:

- ha a parazitafertőzése van, vagy ha olyan területen él, ahol gyakoriak a parazitafertőzések, vagy ha ilyen térségbe utazik, mivel ez a gyógyszer gyengítheti a szervezet bizonyos parazitafertőzések elleni védekezőképességét.

Szintén beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a CINQAERO alkalmazása során:

- ha az asztmás tünetei a gyógyszerrel folytatott kezelés során nem javulnak vagy rosszabbodnak;
- ha bármilyen, allergiás reakcióra utaló tünetet (például viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, láz, hidegrázás, szédülés, fejfájás, hányinger, hányás, hasi panaszok, bőrkiütés, bőrpír vagy bőrduzzanat) észlel. Ezt a gyógyszert kapó betegeknél előfordultak súlyos allergiás reakciók (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében NEM alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a CINQAERO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen fontos:

- ha az immunrendszerre ható egyéb gyógyszereket szed;
- ha a közelmúltban oltást kapott, vagy a közeljövőben valószínűleg oltásra lesz szüksége.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdik alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert.

A gyógyszer hatóanyaga bejuthat az anyatejbe, de csak a születés utáni első néhány napban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a CINQAERO befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A CINQAERO nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 4,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, illetve 1,15 mg nátriumot tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,23%-ának, illetve 0,06%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan alkalmazzák a CINQAERO-t?

Mindig pontosan tartsa be a kezelőorvosa utasításait. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az adag az Ön testtömegétől függ. A megfelelő adagot kezelőorvosa fogja kiszámítani. A készítmény maximális adagja 3 mg testtömeg-kilogrammonként. A CINQAERO-t 4 hetente fogja kapni. A CINQAERO-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vénás infúzióban adja be Önnek. Az infúzió körülbelül 20–50 percet vesz igénybe.

Az allergiás reakció lehetősége miatt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió után gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát.

Ha kihagyta a CINQAERO tervezett adagját

Ha kihagyta a CINQAERO egy tervezett adagját, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikor kaphatja a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a CINQAERO alkalmazását

NE hagyja abba a CINQAERO-kezelést, hacsak kezelőorvosa így nem rendelkezik, akkor sem, ha jobban érzi magát. A kezelés megszakítása vagy abbahagyása miatt kiújulhatnak az asztmás tünetei.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

- Súlyos allergiás reakciók
A CINQAERO alkalmazása közben vagy azután nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél) előfordulhatnak súlyos allergiás reakciók. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gondosan ellenőrizni fogja Önnél a reakcióra utaló tüneteket.
Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen, allergiás reakcióra utaló tünetet (például: viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, láz, hidegrázás, szédülés, fejfájás, hányinger, hányás, hasi panaszok, bőrkiütés, bőrpír vagy bőrduzzanat) észlel.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél)

- Egy enzim (vér kreatin-foszfokináz) szintjének megemelkedése a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél)

- Izomfájdalom (mialgia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CINQAERO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CINQAERO?

- A készítmény hatóanyaga a reszlizumab.
1 ml koncentrátum 10 mg reszlizumabot tartalmaz (10 mg/ml). 2,5 ml-es injekciós üvegenként 25 mg reszlizumabot tartalmaz és 10 ml-es injekciós üvegenként 100 mg reszlizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, jégecet, szacharóz és injekcióhoz való víz.

Milyen a CINQAERO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CINQAERO tiszta vagy enyhén zavaros opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). Részecskék előfordulhatnak. A CINQAERO 2,5 ml vagy 10 ml tartalmú injekciós üvegben kerül forgalomba.

A CINQAERO 1 vagy 2 darab 2,5 ml-es injekciós üveget vagy 1 vagy 2 darab 10 ml-es injekciós üveget tartalmazó csomagolási egységben kerül kereskedelmi forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.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

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A CINQAERO koncentrátum oldatos infúzióhoz egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba. Az oldatos infúzió kizárólag hígítást követően, intravénásan adható be, és az aszepszis szabályait betartva az alábbi módon készítendő el:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Az oldatos infúzió elkészítése

1. Vegye ki a CINQAERO-t a hűtőszekrényből. Ne rázza fel az injekciós üveget.
2. A gyógyszer felhasználás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni. A koncentrátum tiszta vagy enyhén zavaros opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű. Fehérjeszerű részecskék előfordulhatnak a koncentrátumban, melyek áttetsző vagy fehér, amorf, esetenként rostszerű részecskék formájában láthatók. Fehérjetartalmú oldatoknál ez megszokott jelenség. A koncentrátumot nem szabad felhasználni, ha elszíneződött (kivéve, ha halványsárga), vagy ha idegen részecskéket tartalmaz.
3. A szükséges mennyiségű koncentrátumot megfelelő injekciós fecskendővel kell kiszívni az injekciós üveg(ek)ből (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontjában).
4. A fecskendő(k) tartalmát lassan adagolja egy infúziós zsákba, amely 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmaz. A zsákot óvatosan forgatva elegyítse az oldatot. A gyógyszer 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat kivételével más gyógyszerrel nem keverhető.
5. Az injekciós üvegben maradó koncentrátumot meg kell semmisíteni.
6. Az oldatos infúziót elkészítés után ajánlott azonnal felhasználni. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban hígított CINQAERO-oldat hűtve, 2°C - 8°C közötti (vagy ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt, 25°C-ot nem meghaladó) hőmérsékleten, fénytől védve, legfeljebb 16 órán át tárolható.
7. A CINQAERO polivinilklorid (PVC) és poliolefin (PO) infúziós zsákokkal kompatibilis.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

1. A CINQAERO-t túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxia ellátására felkészült egészségügyi szakember alkalmazhatja (lásd az Alkalmazási előírás 4.4 pontját). A beteget az infúzió beadása alatt és azt követően megfelelő ideig megfigyelés alatt kell tartani. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy miként ismerhetik fel a súlyos allergiás reakciók tüneteit.
2. Ha az oldatos infúziót hűtőszekrényben tárolták, felhasználás előtt hagyja szobahőmérsékletűre (15°C - 25°C) melegedni.
3. Az oldatos infúziót intravénásan, 20–50 perc alatt kell beadni. Az infúzió beadási ideje a beadandó össztérfogattól függően eltérő lehet.
4. Az oldatos infúzió ugyanazon intravénás szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt nem adható be. A reszlizumab fizikai és biokémiai kompatibilitását más gyógyszerrel együtt alkalmazva nem vizsgálták.
5. Az infúzió beadásához steril, pirogénmentes, egyszer használatos, alacsony fehérjekötő képességű (0,2 µm pórusméretű) beépített szűrővel ellátott infúziós szerelékelt kell használni. A CINQAERO kompatibilis a poliéterszulfon (PES), polivinilidén-fluorid (PVDF), nylon és cellulóz-acetát (CA) anyagú, alacsony fehérjekötő képességű, beépített infúziós szűrőkkel.
6. Az infúzió beadása után az infúziós szerelékelt 9 mg/ml-es (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatos infúzióval át kell mosni, hogy a CINQAERO oldatos infúzió teljes mennyisége beadásra kerüljön.

Az adagolási utasítást lásd az Alkalmazási előírás 4.2. pontjában.