

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CINQAERO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 10 mg reslizumaba (*reslizumabum*) (10 mg/ml).

Katrs 2,5 ml flakons satur 25 mg reslizumaba.

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg reslizumaba.

Reslizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas, ko ražo peles mielomas šūnās (NS0), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 2,5 ml flakons satur 0,05 mmol (1,15 mg) nātrija.

Katrs 10 ml flakons satur 0,20 mmol (4,6 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs līdz viegli dūmakaini opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir 5,5. Šķīdumā var būt proteīnu daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CINQAERO ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem kā papildterapija smagas eozinofilās astmas ārstēšanai, ko neizdodas pietiekami kontrolēt ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām plus citām zālēm uzturošai terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

CINQAERO drīkst parakstīt ārsti ar pieredzi iepriekš minētās indikācijas diagnostikā un ārstēšanā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Devas

CINQAERO ievada intravenozas infūzijas veidā reizi četrās nedēļās.

*Pacienti, kuru ķermeņa masa ir **zem** 35 kg vai **virs** 199 kg*

Ieteicamā deva ir 3 mg/kg ķermeņa masas. Tilpums (ml), kas nepieciešams no flakona(-iem), tiek aprēķināts šādi: 0,3 x pacienta ķermeņa masa (kg).

*Pacienti, kuru ķermeņa masa ir **no** 35 kg **līdz** 199 kg*

Ieteicamā deva tiek iegūta, izmantojot 1. tabulā norādīto flakonu dozēšanas shēmu. Ieteicamā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un tā ir jāpielāgo tikai tad, ja novērotas būtiskas izmaiņas ķermeņa masā.

1. tabula. Flakonu dozēšanas shēma* pacientiem ar ķermeņa masu no 35 kg līdz 199 kg

Ķermeņa masa (kg)	Reslizumaba kopējā deva (mg)	Flakonu skaits**	
		Flakoni ar 10 ml koncentrāta (100 mg reslizumaba)	Flakoni ar 2,5 ml koncentrāta (25 mg reslizumaba)
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

* Šajā dozēšanas shēmā izmantota maksimālā deva 3 mg/kg.
 ** Jālieto nominālais flakonu tilpums (10 ml vai 2,5 ml katram flakonam).
 *** Pacienti, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 188 kg, nav pētīti.

Ārstēšanas ilgums

CINQAERO ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Lēmums turpināt terapiju jāapsver vismaz reizi gadā, izvērtējot slimības smagumu un paasinājumu kontroli.

Izlaista deva

Ja reslizumaba infūzija plānotajā datumā ir izlaista, zāļu lietošana jāatsāk, cik drīz vien iespējams, ievadot zāles paredzētajā devā un dozēšanas režīmā. Nelietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Dati par reslizumaba lietošanu pacientiem vecākiem par 75 gadiem ir ierobežoti. Pamatojoties uz reslizumaba līdzīgo iedarbību pacientiem pēc 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar pacientiem vecumā no 18 līdz <65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

CINQAERO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 17 gadiem, nav pierādīta.

Dati par bērniem vecumā līdz 11 gadiem nav pieejami. Pašlaik pieejamie dati par pusaudžiem aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Šīs zāles ir paredzētas tikai intravenozai infūzijai. Zāles nedrīkst lietot subkutāni, iekšķīgi vai intramuskulāri.

Atbilstošais koncentrāta tilpums jāpievieno infūzijas maisam, kas satur 50 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

Šīs zāles nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā vai kā neatšķaidītu koncentrātu.

Infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam novēro paaugstinātas jutības reakciju pret reslizumabu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Norādījumi par lietošanu

1. CINQAERO jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš zina, kā rīkoties paaugstinātas jutības reakciju, tostarp anafilaktisko reakciju, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacients jānovēro infūzijas laikā un atbilstošu laiku pēc infūzijas. Pacientus jāapmāca atpazīt nopietnu alerģisko reakciju simptomus.
2. Ja šķīdums infūzijām ir uzglabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasniegt istabas temperatūru (15°C - 25°C).
3. Šķīdums infūzijām jāievada intravenozi 20 - 50 minūšu laikā. Infūzijas laiks var atšķirties atkarībā no kopējā infūzijas tilpuma.
4. Šķīdumu nedrīkst ievadīt infūzijā vienlaicīgi ar citām zālēm, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu. Nav veikti fizikālās vai bioķīmiskās saderības pētījumi, lai izvērtētu reslizumaba ievadīšanu vienlaicīgi ar citām zālēm.
5. Infūzijai jāizmanto infūzijas komplekts ar sistēmā integrētu, sterilu, apirogēnu, vienreizējas lietošanas filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju (poru lielums 0,2 µm). CINQAERO ir saderīgs ar poliētersulfona (PES), polivinilidēna fluorīda (PVDF), neilona, celulozes acetāta (CA) infūzijas sistēmā integrētiem filtriem ar zemu proteīnu piesaistes spēju.
6. Pēc infūzijas beigām izskalojiet infūzijas sistēmu ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, lai pārliecinātos, ka ievadīts viss CINQAERO šķīdums infūzijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Reslizumabu nedrīkst lietot akūtu astmas paasinājumu ārstēšanai.

Terapijas laikā var novērot ar astmu saistītus simptomus vai astmas paasinājumus. Pacientiem jāiesaka vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja pēc terapijas uzsākšanas astma joprojām netiek kontrolēta vai slimības gaita pasliktinās.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas vai ar lietošanu saistītas reakcijas

Saistībā ar reslizumaba lietošanu ziņots par akūtām sistēmiskām reakcijām, tostarp anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas infūzijas laikā vai 20 minūšu laikā pēc tās beigām. Nepieciešams veikt pacientu novērošanu reslizumaba ievadīšanas laikā un atbilstošu laiku pēc tās. Anafilaktiskās reakcijas gadījumā reslizumaba infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana; ārstēšana ar reslizumabu jāizbeidz pavisam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Parazitārās (helmtu) infekcijas

Eozinofilie leukocīti var būt iesaistīti imunoloģiskā atbildes reakcijā pēc dažu helmintu invāzijas. Pacientiem ar pastāvošu helmintu invāziju jāsaņem atbilstoša ārstēšana pirms reslizumaba terapijas uzsākšanas. Ja pacienti inficējas reslizumaba terapijas laikā un viņiem nav vērojama atbildes reakcija pēc prettārpu medikamentu lietošanas, jāapsver īslaicīga terapijas pārtraukšana.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 4,6 mg nātrija 10 ml flakonā (1,15 mg nātrija 2,5 ml flakonā), kas ir līdzvērtīgi 0,23% (0,06%) no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli reslizumaba klīniskie mijiedarbības pētījumi nav veikti. *In vitro* pētījumu dati norāda, ka nav sagaidāma IL-5 un reslizumaba ietekme uz CYP1A2, 3A4 vai 2B6 aktivitāti. Ņemot vērā reslizumaba īpašības, mijiedarbība nav sagaidāma. Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina, ka lietošana vienlaicīgi ar leukotriēnu antagonistiem vai sistēmiskajiem kortikosteroīdiem neietekmē reslizumaba farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Reslizumaba vienlaicīga lietošana ar citiem imūnsupresantiem, izņemot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus (*oral corticosteroids*, OCS), nav pētīta; šī iemesla dēļ reslizumaba drošuma un efektivitātes profils šiem pacientiem nav zināms.

Reslizumaba lietošana pacientiem, kuri saņēmuši dzīvās vakcīnas, nav pētīta. Dati par infekcijas sekundāru transmisiju reslizumaba lietotājiem no personām, kura saņēmušas dzīvo vakcīnu, vai par atbildes reakciju pēc jaunas imunizācijas reslizumaba lietošanas laikā nav pieejami.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par reslizumaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumi) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no CINQAERO lietošanas grūtniecības laikā. Reslizumabam ir garš eliminācijas pusperiods (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas ir jāņem vērā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai reslizumabs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par reslizumaba izdalīšanos pienā. Pirmajās pāris dienās pēc dzimšanas māte var nodot jaundzimušajam antivielas ar pienu. Šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku bērniem, kuri tiek baroti ar krūti. Vēlāk CINQAERO var lietot barojot bērnu ar krūti, ja tas nepieciešams.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pieejamie dati no neklīniskajiem pētījumiem neliecina par ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CINQAERO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (aptuveni 2% pacientu) un anafilaktiskā reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu) (mazāk nekā 1% pacientu).

Pacientu īpatsvars, kuriem kontrolēto klīnisko pētījumu laikā terapija tika pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ, bija 1% gan reslizumaba 3 mg/kg grupā, gan placebo grupā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

2. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas placebo kontrolētos astmas pētījumos, kuros pacienti līdz 52 nedēļām ilgi saņēma reslizumabu intravenozi 3 mg/kg devā. Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam (biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Anafilaktiska reakcija*
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk	Mialģija*
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs*

*Skatīt apakšsadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anafilaktiska reakcija

Tāda nopietna nevēlama blakusparādība kā anafilaktiskā reakcija tika ziņota un saistīta ar reslizumaba lietošanu 3 pacientiem (0,19%) placebo kontrolētos un atklāta tipa astmas klīnisko pētījumu laikā. Šīs reakcijas tika novērotas 20 minūšu laikā pēc reslizumaba infūzijas vai to laikā un par tām tika ziņots, jau pēc otrās reslizumaba devas. Tās pilnībā izzuda bez atlikušās iedarbības, saņemot standarta ārstēšanu. Reakcijas izpausmes ietvēra ādas vai gļotādas bojājumus, aizdusu, sēkšanu, kuņģa-zarnu trakta simptomus un drebuļus. Minētajos gadījumos terapija tika pārtraukta. Pazīmju un simptomu pārklāšanās dēļ nebija iespējams visos gadījumos atšķirt anafilaktisko reakciju no citām paaugstinātas jutības reakcijām un ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mialģija

Placebo kontrolētos astmas pētījumos mialģija tika ziņota 0,97% pacientu (10 no 1028) grupā, kas saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā, salīdzinot ar 0,55% pacientu (4 no 730) placebo grupā.

Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

Kreatīnfosfokināzes paaugstināšanās asinīs bija pārejoša un asimptomātiska un neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu.

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos 6 no 1028 pacientiem (0,6%), kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā, ziņoja par vismaz vienu ļaundabīgu audzēju, kamēr placebo grupā par ļaundabīgu audzēju ziņoja 2 no 730 pacientiem (0,3%). Ar reslizumabu ārstētajiem pacientiem novērotie audzēji bija dažādas dabas, un to izcelsmē nenovēroja noteikta veida audu pārsvaru.

Pediatriskā populācija

Zāļu lietošanas pieredze pediatrikajā populācijā ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati neliecināja par reslizumaba drošuma profila atšķirībām pediatrikajā populācijā, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā ziņotā deva, kas vienu reizi tika ievadīta intravenozi, bija 12,1 mg/kg, un pacientam nenovēroja nekādas klīniskas sekas. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot pacientu, lai sekotu blakusparādību pazīmēm un simptomiem un nodrošinātu atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citas sistēmiskas zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R03DX08

Darbības mehānisms

Reslizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielā (IgG4, κ) pret cilvēka interleikīnu 5 (IL-5). Reslizumabs specifiski saistās ar IL-5 un bloķē IL-5 piesaistīšanos tā receptoram uz šūnas virsmas. IL-5 ir nozīmīgs citokīns, kas ietekmē cilvēka eozinofilo leukocītu diferenciāciju, nobriešanu, piesaisti un aktivizāciju. Reslizumabs piesaistās cilvēka IL-5 ar pikomolāru afinitāti, nomācot tā bioloģisko funkciju; tā rezultātā mazinās eozinofilo leukocītu dzīvildze un aktivitāte.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz eozinofilajiem leukocītiem krēpās

Reslizumaba ietekme pacientiem ar astmu un palielinātu eozinofilo leukocītu daudzumu krēpās (vismaz 3%) tika pētīta 15 nedēļas ilgā II fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, lietojot reslizumabu 3 mg/kg devā. Terapijas beigās eozinofilo leukocītu skaits krēpās tika noteikts pētījuma apakšgrupā, kurā ietilpa 38 pieauguši pacienti. Šajā pētījumā reslizumaba grupā eozinofilo leukocītu procentuālais daudzums krēpās ārstēšanas beigās samazinājās par 82%, salīdzinot ar vidējo sākotnējo vērtību 17,4% (standarta novirze: 15,9%).

Ietekme uz eozinofilo leukocītu skaitu asinīs

I un II klīniskajā pētījumā, lietojot reslizumabu 3 mg/kg devā, novēroja eozinofilo leukocītu skaita samazināšanos asinīs pēc pirmās devas un šī iedarbība saglabājās terapijas 52 nedēļu periodā bez tahifilakses (pierašanas) pazīmēm. Apkopotajos datos vidējais eozinofilo leukocītu skaits sākuma stāvoklī placebo un reslizumaba grupās bija $655 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=476$) un $654 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=477$), bet 52. nedēļā šis rādītājs bija attiecīgi $514 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=405$) un $61 \mu\text{l}^{-1}$ ($n=407$). Reslizumaba lietotājiem, kuri piedalījās pētījuma 90 dienu pēcpārbaudes novērtējumā, novēroja eozinofilo leukocītu skaita tuvošanos sākuma stāvokļa līmenim ($394 \mu\text{l}^{-1}$, $n=36$). Eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās asinīs bija saistīta ar reslizumaba līmeni.

Lietojot reslizumabu, netika novērotas eozinofilo leukocītu samazināšanās atšķirības pacientiem ar pozitīvām antivielām pret reslizumabu un pacientiem bez antivielām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskās efektivitātes pārskats

Reslizumaba efektivitāti eozinofilās astmas (eozinofilie leukocīti asinīs $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) ārstēšanā vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (I līdz III pētījums) 16 līdz 52 nedēļu garumā, iesaistot 1268 pacientus ar vidēji smagu vai smagu astmu, ko neizdevās pietiekami kontrolēt ar vidējām vai lielām inhalējamo kortikosteroīdu (*inhaled corticosteroids*, ICS) devām (vismaz $440 \mu\text{g}$ flutikazona propionāta vai ekvivalenta dienā) ar vai bez citas astmas kontroles terapijas; iepriekš veikta stabila alergēnu imūnterapija bija atļauta.

I un II bija 52 nedēļas ilgi randomizēti, placebo kontrolēti pētījumi ar pacientiem, kuriem pēdējo divpadsmit mēnešu laikā bija novērots vismaz viens astmas paasinājums, kas bija jāārstē ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Tika atļauta OCS lietošana uzturošās devās (līdz 10 mg prednizona ekvivalenta dienā). Pacienti saņēma 13 placebo vai reslizumaba 3 mg/kg devas reizi 4 nedēļās.

III pētījums bija 16 nedēļu ilgs randomizēts, placebo kontrolēts pētījums. Šajā pētījumā pacientiem nebija īpašu nosacījumu par astmas paasinājumiem anamnēzē. Uzturoša OCS terapija nebija atļauta. Pacienti saņēma četras placebo vai reslizumaba 0,3 mg/kg vai 3 mg/kg devas reizi 4 nedēļās.

3. tabulā attēlots I, II un III pētījuma pacientu demogrāfiskais un sākuma stāvokļa raksturojums.

3. tabula. I – III astmas pētījuma pacientu demogrāfiskais un sākuma stāvokļa raksturojums

Demogrāfiskais vai sākuma stāvokļa raksturojums	I pētījums (n=489)	II pētījums (n=464)	III pētījums (n=315)
Demogrāfiskie dati			
Vidējais vecums, gadi	46,65	46,97	43,89
Vidējais astmas ilgums, gadi	19,28	18,41	20,35
Plaušu funkcionālie testi			
Vidējais paredzamais FEV ₁ ^a pirms bronhodilatatora lietošanas, %	64,31	69,21	70,14
Eozinofilo leukocītu skaits			
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs sākuma stāvoklī, μl^{-1}	660	649	614
Paasinājumi anamnēzē			
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā	1,99	1,94	2,03
Pacientu īpatsvars GINA 4. un 5. posmā^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pacienti ar refraktāru astmu^d			
%	34	31	NP ^b

^a FEV₁=forsētas izelpas tilpums 1 sekundē

^b NP=nav pieejams

^c GINA klasifikācijas pamatā ir Pasaules Astmas iniciatīvas (*Global Initiative for Asthma*, GINA) definīcija:

GINA 4. posma pacienti saņēma vidējas vai lielas ICS devas plus citu astmas kontroles terapiju.

GINA 5. posma pacienti saņēma OCS kā papildu uzturošo terapiju.

^d Procentuālais pacientu daudzums ar refraktāru astmu (pamatojoties uz Amerikas Torakālās biedrības [*American Thoracic Society*, ATS]/Eiropas Respiratorās biedrības [*European Respiratory Society*, ERS] 2000. g. darba grupas refraktārās astmas definīciju) I un II pētījumā tika noteikts *post hoc* analīzē.

I un II pētījums

Primārais efektivitātes rādītājs I un II pētījumā bija astmas paasinājumu biežums katram pacientam 52 nedēļu terapijas periodā. Abos pētījumos astmas paasinājums tika definēts kā astmas gaitas pasliktināšanās, kad bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās:

- 1) sistēmisko kortikosteroīdu lietošana vai pastiprināta ICS lietošana 3 vai vairāk dienas; un/vai
- 2) ar astmu saistīta neatliekama ārstēšana, kas ietver vismaz vienu no šiem nosacījumiem: neplānota vizīte pie veselības aprūpes speciālista smidzinātāja terapijai vai cita veida steidzamai ārstēšanai, lai novērstu astmas simptomu pasliktināšanos; vizīte neatliekamās palīdzības nodaļā ar astmu saistītai ārstēšanai; vai ar astmu saistīta hospitalizācija.

Vispārējā populācija

I un II pētījumā pacientiem, kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā, novēroja nozīmīgu astmas paasinājumu skaita samazināšanos (attiecīgi 50% un 59%) salīdzinājumā ar placebo (skatīt 4. tabulu). Vispārējā samazināšanās bija 54%.

4. tabula. Astmas paasinājumu biežums 52 nedēļu ārstēšanas periodā – I un II pētījums, integrētie dati (I un II pētījums) vispārējai populācijai un GINA 4. un 5. posma apakšgrupā)

	Ārstēšanas grupas (n)	Astmas paasinājumu biežums ^a	% samazināšanās
Dati atbilstoši pētījumam			
I pētījums	Reslizumabs 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
II pētījums	Reslizumabs 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Kopumā I un II pētījums			
Vispārējā populācija	Reslizumabs 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
GINA 4. un 5. posma apakšgrupa	Reslizumabs 3 mg/kg (n=383)	0,85	56%
	95% TI ^b	(0,64; 1,12)	
	Placebo (n=380)	1,95	
	95% TI	(1,50; 2,53)	
^a Biežums pielāgots stratifikācijas faktoriem (OCS lietošana sākuma stāvoklī un ģeogrāfiskais reģions).			
^b TI = ticamības intervāls.			

Pacientu apakšgrupā, kurai bija nepieciešami OCS terapijas kursi astmas paasinājumu kontrolei, reslizumabs samazināja astmas paasinājumu biežumu I un II pētījumā attiecīgi par 56% (p<0,0001) un 60% (p<0,0001). Ar astmas paasinājumiem saistītu hospitalizācijas vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu skaits I un II pētījumā, kas nebija statistiski nozīmīga, lietojot reslizumabu 3 mg/kg devā, samazinājās (attiecīgi par 34% [p=0,2572] un 31% [p=0,4020]).

Pacientu īpatsvars, kuriem nenovēroja astmas paasinājumus 52 nedēļu ārstēšanas periodā, I un II pētījumā bija lielāks reslizumaba 3 mg/kg grupā (62% un 75%) salīdzinājumā ar placebo grupu (46% un 55%).

Pacienti ar smagu eozinofilu astmu

I un II pētījumā smaga eozinofilā astma tika definēta kā pacienti GINA 4. un 5. posmā (vidējas vai lielas ICS devas [≥ 400 µl flutikazona propionāta] plus cita kontroles terapija ar vai bez uzturošās OCS terapijas) ar eozinofilu leukocītu skaitu asinīs ≥ 400 µl⁻¹ ārstēšanas sākumā. I un II pētījumā 763 pacientu kohorta atbilda šim kritērijam. Primārās efektivitātes rezultāti ir parādīti 4. tabulā. Kopumā I un II pētījumā pacientiem, kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā, novēroja nozīmīgu astmas paasinājumu biežuma samazināšanos (56% GINA 4. un 5. posma apakšgrupā) salīdzinājumā ar placebo.

Reslizumaba 3 mg/kg devas iedarbība, lietojot reizi 4 nedēļās, saskaņā ar sekundāro mērķa kritēriju vērtējumu, ieskaitot FEV₁, astmas dzīves kvalitātes anketu (*Asthma Quality of Life Questionnaire*,

AQLQ), Astmas kontroles anketu (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) un astmas simptomu lietderības indeksu (*Asthma Symptom Utility Index*, ASUI) apliecina reslizumaba 3 mg/kg devas efektivitāti salīdzinājumā ar placebo. Uzlabojumi tika novēroti jau 4 nedēļas pēc pirmās reslizumaba devas (AQLQ pēc 16 nedēļām) un saglabājās 52. nedēļā.

FEV₁, ACQ un AQLQ rezultāti vispārējai populācijai un GINA 4. un 5. posma apakšgrupai ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Ārstēšanas atšķirības vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, vērtējot atsevišķus sekundāros efektivitātes rādītājus – integrētie dati (I un II pētījums) vispārējai populācijai un GINA 4. un 5. posma apakšgrupai)

Efektivitātes kritērijs ^a	Vispārējā populācija		GINA 4. un 5. posma apakšgrupa	
	16 nedēļu laikā	52 nedēļu laikā	16 nedēļu laikā	52 nedēļu laikā
FEV ₁ (ml)				
Vidējā atšķ. (95% TI) ^b (p-vērtība)	117 (73; 160) (p<0,0001)	110 (66; 154) (p<0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Vidējā atšķ. (95% TI) (p-vērtība)	-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				
Vidējā atšķ. (95% TI) (p-vērtība)	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 Norādītas ārstēšanas atšķirības starp placebo un reslizumaba 3 mg/kg grupu ar pielāgotām vidējām vērtībām noteiktā laika periodā katrai terapijas grupai, izņemot pārmaiņas 16. nedēļā AQLQ rādītājā, jo tas bija pirmais AQLQ vērtējuma laika punkts.				
^b TI = ticamības intervāls.				

Pacienti ar smagu refraktāru eozinofilo astmu

Reslizumabs izraisīja nozīmīgu astmas paasinājumu biežuma samazināšanos refraktāras astmas pacientu populācijā (59%) un nerefektāras astmas populācijā (49%), salīdzinot ar placebo. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji apstiprināja šos rezultātus, un tie atbilda vispārējai populācijai.

III pētījums

Primārais mērķa kritērijs bija FEV₁ pārmaiņas 16. nedēļu laikā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. III pētījumā pacientiem, kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā, novēroja nozīmīgi lielāku FEV₁ pieaugumu no sākuma stāvokļa salīdzinājumā ar placebo (ārstēšanas atšķirība: 160 ml, p=0,0018). FEV₁ uzlabošanu novēroja 4 nedēļas pēc pirmās reslizumaba devas saņemšanas.

Imunogenitāte

III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga 16 līdz 52 nedēļas, konstatēja bieži pārejošu reslizumaba antivielu veidošanos zemā titrā 53 no 983 astmas pacientiem (5%), kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā. Atklāta tipa III fāzes pagarinājuma pētījumā bieži pārejošas antivielas pret reslizumabu zemā titrā tika konstatētas 49 no 1014 astmas pacientiem (5%), kuri saņēma reslizumabu 3 mg/kg devā līdz 36 mēnešiem. Tiek uzskatīts, ka antivielas pret reslizumabu neietekmē reslizumaba sistēmisko iedarbību. Antivielas neietekmēja klīnisko farmakodinamiku, efektivitāti vai drošumu.

Etniskā piederība

Saskaņā ar populācijas farmakokinētisko analīzi reslizumaba farmakokinētika dažādām etniskajām grupām (baltajai rasei, melnajai rasei un aziātiem) būtiski neatšķīrās. Dati par drošumu, lietojot pacientiem, kuri nepieder pie baltās rases, ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus CINQAERO vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar astmu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

39 pediatriskās populācijas astmas pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem pēc nejaušības principa saņēma reslizumabu 0,3 mg/kg, reslizumabu 3 mg/kg devā vai placebo, piedaloties divos 52 nedēļas ilgos paasinājuma pētījumos (I un II pētījums) un vienā 16 nedēļas ilgā plaušu funkciju pētījumā (III pētījums). I un II pētījumā varēja piedalīties tikai pacienti ar vismaz vienu astmas paasinājumu anamnēzē, kas bija jāārstē ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem iepriekšējā gadā pirms dalības pētījumā. Astmas paasinājumus vērtēja tikai paasinājumu pētījumos (I un II pētījums: reslizumabs 3 mg/kg [n=14] un placebo [n=11]). Šajā vecuma grupā netika novērota ārstēšanas ietekme uz astmas paasinājumiem (astmas paasinājumu biežuma attiecība [reslizumabs/placebo] bija 2,09). Ņemot vērā nelielo parauga lielumu un sākuma stāvokļa nelīdzsvarotību, pamatojoties uz apakšgrupu analīzi, nav iespējams izdarīt secinājumus par iedarbīgumu uz astmu pediatriskā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zāļu maksimālo koncentrāciju serumā, kas ir apmēram 80 µg/ml, parasti novēro infūzijas beigās. Reslizumaba maksimālā koncentrācija serumā galvenokārt pazeminās bifāziskā veidā. Pēc vairākām devām reslizumaba koncentrācija serumā uzkrājas apmēram 1,5 līdz 1,9 reizes. Lietojot reslizumabu 0,3 mg/kg līdz 3,0 mg/kg lielā devā, netika novērota novirze no devas atkarīgas farmakokinētikas. Individuālā mainība maksimālās un vispārējās iedarbības gadījumā ir apmēram 20-30%.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, nav sagaidāma cirkulējošo reslizumaba antivielu ietekme uz reslizumaba sistēmisko iedarbību.

Izkliede

Reslizumaba izklijes tilpums ir aptuveni 5 l, kas liecina par minimālu izklijedi ekstravaskulāros audos.

Biotransformācija

Tiek uzskatīts, ka proteolītiskie enzīmi sadala reslizumabu mazos peptīdos un aminoskābēs tāpat kā citas monoklonālās antivielas. Tā kā reslizumabs piesaistās šķīstošam mērķim, paredzams lineārs klīrenss, kas nav mērķa mediēts.

Eliminācija

Reslizumaba klīrenss ir aptuveni 7 ml/stundā. Reslizumaba eliminācijas pusperiods ir aptuveni 24 dienas.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Reslizumaba farmakokinētika pieaugušiem pacientiem (18-65 gadi; n=759) līdzinājās datiem par gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem; n=30).

Pediatriskā populācija

Sistēmiskās iedarbības līmenis pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem (neieskaitot) (n=15) pārklājās ar citu grupu rezultātiem, lai gan mediānā vērtība bija nedaudz mazāka nekā pieaugušajiem pacientiem (18-65 gadu vecumā; n=759) un gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem; n=30).

Dzimums

Netika novērotas nozīmīgas reslizumaba farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Etniskā piederība

Saskaņā ar populācijas farmakokinētisko analīzi reslizumaba farmakokinētika dažādām etniskajām grupām (baltajai rasei, melnajai rasei un aziātiem) būtiski neatšķīrās.

Aknu darbības traucējumi

Reslizumaba lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Nav sagaidāma tieša aknu funkcijas ietekme uz reslizumaba farmakokinētiku, jo antivielu likvidēšanās pamatā notiek katabolisma ceļā. Veicot populācijas farmakokinētisko analīzi, pacientus sadalīja grupās atkarībā no aknu funkcijas sākuma stāvoklī. Vairumam pacientu bija normāli ($n=766$, apmēram 95%) vai nedaudz paaugstināti rezultāti aknu darbības testos (vai nu pirmajā gadījumā kopējā bilirubīna līmenis virs normas augšējās robežas [*upper limit of normal*, NAR], bet mazāks vai vienāds ar $1,5 \times \text{NAR}$ vai, otrajā gadījumā, aspartātaaminotransferāzes līmenis virs ULN un kopējā bilirubīna līmenis mazāks vai vienāds ar NAR; $n=35$, apmēram 4%). Šajās grupās netika novērotas nozīmīgas reslizumaba farmakokinētiskās atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

Reslizumabs ir anti viela ar 147 kilodaltonus lielu molekulmasu, tādēļ ekskrecija urīnā nav sagaidāma. Vairumam pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē bija normāla nieru funkcija (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [*estimated glomerular filtration rate*, aGF $\bar{A}$]) lielāks vai vienāds ar 90 ml/min/1,73 m²; $n=294$, apmēram 37%), viegli nieru darbības traucējumi (aGF $\bar{A}$ 60-89 ml/min/1,73 m²; $n=446$, apmēram 56%) vai vidēji nieru darbības traucējumi (aGF $\bar{A}$ 30-59 ml/min/1,73 m²; $n=63$, apmēram 8%). Šajās grupās netika novērotas nozīmīgas reslizumaba farmakokinētiskās atšķirības. Reslizumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Zāles pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā 9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīdumā infūzijām ir pierādīta līdz 16 stundām 2 °C-8 °C temperatūrā un 25°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos uzglabāšanas laikam

nevajadzētu pārsniegt 16 stundas 2°C-8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml koncentrāts caurspīdīgā 1. klases stikla flakonā ar poli(etilēna ko-tetrafluoretilēna) pārklājuma butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar gofrētu alumīnija gredzenu un baltu atveramu plastmasas vāciņu.

10 ml koncentrāts caurspīdīgā 1. klases stikla flakonā ar poli(etilēna ko-tetrafluoretilēna) pārklājuma butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar gofrētu alumīnija gredzenu un zilu atveramu plastmasas vāciņu.

Iepakojumā ir:

1 flakons ar 2,5 ml

2 flakoni ar 2,5 ml

1 flakons ar 10 ml

2 flakoni ar 10 ml

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

CINQAERO ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vienreizējas lietošanas flakonā. Šķīdums infūzijām ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas, un tas ir jāpagatavo aseptiskos apstākļos saskaņā ar šādiem norādījumiem.

Šķīduma infūzijām pagatavošana

1. Izņemiet CINQAERO no ledusskapja. Nekratiet flakonu.
2. Pirms lietošanas zāles vizuāli jānovērtē. Koncentrāts ir dzidrs līdz viegli dūmakaini opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Koncentrātā var būt proteīna daļiņas, kas izskatās kā caurspīdīgas vai baltas amorfas daļiņas, kas var izskatīties ar fibrozu struktūru. Proteīnu šķīdumiem tas nav nekas neparasts. Koncentrātu nedrīkst lietot, ja tas ir mainījis krāsu (izņemot gaiši dzeltenu krāsu) vai tajā redzamas svešas daļiņas.
3. Jāizmanto piemērota injekciju šļirce nepieciešamā koncentrāta tilpuma iegūšanai no flakona(-iem) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
4. Lēnām ievadiet šļirces(-ču) saturu infūziju maisā, kas satur 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām. Saudzīgi apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.
5. Atlikušais koncentrāts flakonā jāiznīcina.
6. Ieteicams šķīdumu infūzijām lietot nekavējoties pēc pagatavošanas. Pēc atšķaidīšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām CINQAERO šķīdumu var uzglabāt atdzesētu līdz 16 stundām 2°C-8°C temperatūrā (vai temperatūrā līdz 25°C, ja atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos), sargājot no gaismas.
7. CINQAERO ir saderīgs ar polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (PO) infūzijas maisiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1125/001 – 1 flakons ar 10 ml
EU/1/16/1125/002 – 1 flakons ar 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 – 2 flakoni ar 10 ml
EU/1/16/1125/004 – 2 flakoni ar 2,5 ml

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 16. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 1. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CINQAERO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
reslizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 10 mg reslizumaba.

Viens 2,5 ml flakons satur 25 mg reslizumaba.

Viens 10 ml flakons satur 100 mg reslizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

2 flakoni

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai, tikai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1125/001 1 flakons ar 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 flakons ar 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 flakoni ar 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 flakoni ar 2,5 ml

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

CINQAERO 10 mg/ml sterils koncentrāts
reslizumabum

Intravenozai lietošanai, tikai pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CINQAERO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *reslizumabum*

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CINQAERO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CINQAERO saņemšanas
3. Kā saņemt CINQAERO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CINQAERO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CINQAERO un kādam nolūkam to lieto

Kas ir CINQAERO

CINQAERO satur aktīvo vielu reslizumabu, monoklonālu antivielu jeb īpašu proteīnu, kas cilvēka organismā atpazīst un piesaistās noteiktai mērķa vielai.

Kādam nolūkam CINQAERO lieto

CINQAERO lieto smagas eozinofilās astmas ārstēšanai, kas stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt, neskatoties uz ārstēšanu ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām kopā ar citām astmas zālēm pieaugušiem pacientiem (18 gadus veciem un vecākiem). Eozinofilā astma ir astmas veids, kad pacientiem asinīs un plaušās ir pārāk liels eozinofilo leikocītu skaits. CINQAERO lieto kopā ar citām zālēm, lai ārstētu astmu (inhalējamie kortikosteroīdi plus citas astmas zāles).

Kā CINQAERO darbojas

CINQAERO bloķē interleikīna-5 darbību un samazina eozinofilo leikocītu skaitu Jūsu asinīs un plaušās. Eozinofīlie leikocīti ir baltās asins šūnas, kas iesaistās astmas izraisītajā iekaisuma procesā. Interleikīns-5 ir proteīns Jūsu organismā ar svarīgu lomu astmas izraisītajā iekaisuma procesā, jo tas aktivē eozinofilos leikocītus.

Kādas ir CINQAERO lietošanas priekšrocības

CINQAERO samazina astmas paasinājumu biežumu, atvieglo elpošanu un mazina astmas simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms CINQAERO saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt CINQAERO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret reslizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CINQAERO saņemšanas konsultējiēt ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir parazitāra infekcija vai Jūs dzīvojat reģionā, kur parazitāras infekcijas ir bieži sastopamas, vai arī ceļojat uz šādu reģionu, jo šīs zāles samazinās organisma spējas cīnīties ar noteikta veida parazitārām infekcijām.

Tāpat, konsultējiēt ar ārstu vai medmāsu, kad saņemat CINQAERO:

- ja terapijas laikā netiek sasniegta astmas kontrole vai astma pastiprinās;
- ja novērojat jebkādas alerģiskās reakcijas simptomus (nieze, elpošanas grūtības, sēkšana, drudzis, drebuļi, reibonis, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, ādas izsitumi, apsārtums vai tūska). Lietojot šīs zāles, pacientiem novērotas nopietnas alerģiskās reakcijas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles NAV paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un CINQAERO

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi šādos gadījumos:

- ja Jūs lietojat citas zāles, kas iedarbojas uz imūno sistēmu;
- ja Jūs nesen saņēmt vakcīnu vai Jums varētu būt nepieciešama vakcinācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Šo zāļu aktīvā viela var izdalīties mātes pienā, bet tikai pirmajās pāris dienās pēc dzimšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka CINQAERO ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CINQAERO satur nātriju

Šīs zāles satur 4,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 ml flakonā un 1,15 mg nātrija katrā 2,5 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,23% un attiecīgi 0,06% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā saņemt CINQAERO

Vienmēr izpildiet norādījumus tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ārsts noteiks Jums pareizo devu. Maksimālā deva ir 3 mg uz kg ķermeņa masas. CINQAERO tiks ievadīts reizi 4 nedēļās. Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums CINQAERO vēnā infūzijas (pilienu) veidā. Paredzamais infūzijas ilgums ir aptuveni 20 līdz 50 minūtes.

Ārsts vai medmāsa Jūs rūpīgi novēros infūzijas laikā un pēc infūzijas, lai pamanītu iespējamās alerģiskās reakcijas pazīmes.

Ja esat izlaidis plānoto CINQAERO devu

Ja esat izlaidis plānoto CINQAERO devu, vaicājiēt ārstam, kad paredzēts lietot nākamo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot CINQAERO

Pat ja jūtaties labāk, NEPĀRTRAUCIET ārstēšanos ar CINQAERO, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārstēšanās pārtraukšana vai apturēšana var izraisīt astmas simptomu atjaunošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

- Smagas alerģiskas reakcijas
Retākos gadījumos (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) CINQAERO lietošanas laikā vai vēlāk iespējamās smagas alerģiskas reakcijas. Ārsts vai medmāsa Jūs rūpīgi novēros, lai pamanītu iespējamo reakciju pazīmes. Tādēļ **nekavējoties** pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat jebkādas alerģiskas reakcijas simptomus (nieze, elpošanas grūtības, sēkšana, drudzis, drebuļi, reibonis, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, ādas izsitumi, apsārtums vai tūska).

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Enzīmu līmeņa paaugstināšanās Jūsu asinīs (kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Sāpes muskuļos (mialģija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontakttinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CINQAERO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona etiķetes pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CINQAERO satur

- Aktīvā viela ir reslizumabs.
Katrs ml koncentrāta satur 10 mg reslizumaba (10 mg/ml). Katrs 2,5 ml flakons satur 25 mg reslizumaba, un katrs 10 ml flakons satur 100 mg reslizumaba.
- Citas palīgvielas ir nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, saharoze un ūdens injekcijām.

CINQAERO ārējais izskats un iepakojums

CINQAERO ir dzidrs vai viegli dūmakaini opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Šķīdumā var būt daļiņas. CINQAERO ir pieejams stikla flakonos, kas satur 2,5 ml vai 10 ml.

CINQAERO ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vai 2 flakonus ar 2,5 ml, un iepakojumos, kas satur 1 vai 2 flakonus ar 10 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

CINQAERO ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vienreizējas lietošanas flakonā. Šķīdums infūzijām ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas un tas ir jāpagatavo aseptiskos apstākļos saskaņā ar šādiem norādījumiem:

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Šķīduma infūzijām pagatavošana

1. Izņemiet CINQAERO no ledusskapja. Nekratiet flakonu.
2. Pirms lietošanas zāles vizuāli jānovērtē. Koncentrāts ir dzidrs līdz viegli dūmakaini opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Koncentrātā var būt proteīna daļiņas, kas izskatās kā caurspīdīgas vai baltas amorfas daļiņas, kas var izskatīties ar fibrozu struktūru. Proteīnu šķīdumiem tas nav nekas neparasts. Koncentrātu nedrīkst lietot, ja tas ir mainījis krāsu (izņemot gaiši dzeltenu krāsu) vai tajā redzamas svešas daļiņas.

3. Jāizmanto piemērota injekciju šļirce nepieciešamā koncentrāta tilpuma iegūšanai no flakona(-iem) (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).
4. Lēnām ievadiet šļirces(-ču) saturu infūziju maisā, kas satur 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām. Saudzīgi apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.
5. Atlikušais koncentrāts flakonā jāiznīcina.
6. Ieteicams šķīdumu infūzijām lietot nekavējoties pēc pagatavošanas. Pēc atšķaidīšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām CINQAERO šķīdumu var uzglabāt atdzesētu līdz 16 stundām 2°C-8°C temperatūrā (vai temperatūrā līdz 25°C, ja atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos), sargājot no gaismas.
7. CINQAERO ir saderīgs ar polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (PO) infūzijas maisiem.

Norādījumi par lietošanu

1. CINQAERO jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš zina, kā rīkoties paaugstinātas jutības reakciju, tostarp anafilaktisko reakciju, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu zāļu aprakstā). Pacients jānovēro infūzijas laikā un atbilstošu laiku pēc infūzijas. Pacientus jāapmāca atpazīt nopietnu alerģisko reakciju simptomus.
2. Ja šķīdums infūzijām ir uzglabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasniegt istabas temperatūru (15°C-25°C).
3. Šķīdums infūzijām jāievada intravenozi 20 – 50 minūšu laikā. Infūzijas laiks var atšķirties atkarībā no kopējā infūzijas tilpuma.
4. Šķīdumu nedrīkst ievadīt infūzijā vienlaicīgi ar citām zālēm, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu. Nav veikti fizikālās vai biokīmiskās saderības pētījumi, lai izvērtētu reslizumaba ievadīšanu vienlaicīgi ar citām zālēm.
5. Infūzijai jāizmanto infūzijas komplekts ar sistēmā integrētu, sterilu, apirogēnu vienreizējas lietošanas filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju (poru lielums 0,2 µm). CINQAERO ir saderīgs ar poliētersulfona (PES), polivinilidēna fluorīda (PVDF), neilona, celulozes acetāta (CA) infūzijas sistēmā integrētiem filtriem ar zemu proteīnu piesaistes spēju.
6. Pēc infūzijas beigām izskalojiet infūzijas sistēmu ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, lai pārlicinātos, ka ievadīts viss CINQAERO šķīdums infūzijām.

Norādījumus par devām skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.