ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CINQAERO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține reslizumab 10 mg (10 mg/ml).

Fiecare flacon a 2,5 ml conține reslizumab 25 mg.
Fiecare flacon a 10 ml conține reslizumab 100 mg.

Reslizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs în celule de mielom de la șoarece (NS0) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon a 2,5 ml conține sodiu 0,05 mmol (1,15 mg).
Fiecare flacon a 10 ml conține sodiu 0,20 mmol (4,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede până la ușor lăptoasă opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH 5,5. Pot fi prezente particule de natură proteică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CINQAERO este indicat ca terapie adăugată la pacienți adulți cu astm bronșic eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei doze mari de corticosteroizi, împreună cu un alt medicament indicat pentru tratamentul de întreținere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

CINQAERO trebuie prescris de medici cu experiență în diagnosticul și tratamentul indicației menționate mai sus (vezi pct. 4.1).

Doze

CINQAERO se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la patru săptămâni.

*Pacienți **cu greutatea sub** 35 kg sau **peste** 199 kg*
Doza recomandată este de 3 mg/kg de greutate corporală. Volumul (în ml) necesar din flacon (flacoane) trebuie calculat după cum urmează: 0,3 x greutatea corporală a pacientului (în kg).

*Pacienți **cu greutatea cuprinsă între** 35 kg și 199 kg*
Doza recomandată se obține utilizând schema de administrare a dozelor în funcție de flacon din Tabelul 1 de mai jos. Doza recomandată se bazează pe greutatea corporală a pacientului și trebuie ajustată numai în cazul unor modificări semnificative ale greutății corporale.

Tabelul 1: Schema de administrare a dozelor în funcție de flacon* pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 35 kg și 199 kg

Greutatea corporală (kg)	Doza totală de reslizumab (mg)	Număr de flacoane din fiecare categorie**	
		Flacoane cu concentrat 10 ml (100 mg reslizumab)	Flacoane cu concentrat 2,5 ml (25 mg reslizumab)
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

* Această schemă de administrare a dozelor se bazează pe o doză maximă de 3 mg/kg.
** Trebuie utilizat volumul nominal al flacoanelor (10 ml sau 2,5 ml pentru fiecare flacon).
*** Nu s-au efectuat studii la pacienții cu greutatea corporală peste 188 kg.

Durata tratamentului
CINQAERO este indicat pentru tratament pe termen lung.

Decizia de a continua terapia trebuie luată cel puțin anual, pe baza severității bolii și a controlului nivelului de exacerbare.

Doză omisă
Dacă perfuzia cu reslizumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Sunt disponibile date limitate privind utilizarea reslizumabului la pacienți cu vârsta peste 75 ani. Pe baza expunerii la reslizumab similare observate la pacienți cu vârsta peste 65 ani, comparativ cu cea observată la pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 ani, nu se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea CINQAERO la copii și adolescenți cu vârsta până la 17 ani nu au fost stabilite.
Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta până la 11 ani. Datele disponibile în prezent referitoare la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acest medicament este indicat numai pentru administrare sub formă de perfuzie intravenoasă. Acesta nu trebuie administrat pe cale subcutanată, orală sau intramusculară.

Volumul adecvat de concentrat trebuie transferat într-o pungă de perfuzie care conține 50 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Acest medicament nu trebuie administrat prin injectare în bolus sau sub formă de concentrat nediluat.

Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul manifestă o reacție de hipersensibilitate la reslizumab sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni de administrare
1. CINQAERO trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății pregătit pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia (vezi pct. 4.4). Pacientul trebuie ținut sub observație pe durata perfuziei și pe o perioadă de timp adecvată după aceea. Pacienții trebuie instruiți cum să recunoască simptomele de reacții alergice grave.
2. Dacă soluția perfuzabilă a fost păstrată la frigider, aceasta trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (15°C-25°C).
3. Soluția perfuzabilă trebuie perfuzată intravenos în decurs de 20-50 minute. Timpul de perfuzare poate varia în funcție de volumul total care trebuie perfuzat.
4. Soluția perfuzabilă nu trebuie perfuzată concomitent prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică sau biochimică privind evaluarea administrării concomitente a reslizumabului împreună cu alte medicamente.
5. Pentru perfuzie trebuie utilizat un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, pentru utilizare unică, cu legare redusă a proteinelor, montat pe linie (dimensiunea porilor de 0,2 µm). CINQAERO este compatibil cu filtre de perfuzie montate pe linie, cu legare redusă a proteinelor, din polietersulfonă (PES), fluorură de polivinil (PVDF), nailon, acetat de celuloză (CA).
6. La terminarea perfuziei, se spală setul de perfuzie cu o soluție perfuzabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura faptul că a fost administrată întreaga soluție perfuzabilă CINQAERO.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reslizumabul nu trebuie utilizat pentru tratarea exacerbărilor acute ale astmului bronşic.

În timpul tratamentului pot apărea simptome sau exacerbări asociate astmului bronşic. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă astmul bronşic nu este menţinut sub control sau se agravează după începerea tratamentului.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și reacții asociate administrării

S-au raportat reacții sistemice acute, incluzând reacții anafilactice, în asociere cu reslizumabul (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse au fost observate în timpul perfuziei sau în interval de 20 minute după terminarea acesteia. Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării reslizumabului și pentru un interval de timp adecvat după terminarea acesteia. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea reslizumabului trebuie oprită imediat și trebuie furnizat tratament medical adecvat; tratamentul cu reslizumab trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.3).

Infecții parazitare (helmintice)

Eozinofilele pot fi implicate în răspunsul imunologic la unele infecții helmintice. Pacienții cu infecții helmintice preexistente trebuie tratați înainte de începerea tratamentului cu reslizumab. Dacă pacientul contractează o infecție în timpul tratamentului cu reslizumab și nu răspunde la tratamentul antihelmintic, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a terapiei.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 4,6 mg sodiu pe flacon de 10 ml (1,15 mg sodiu pe flacon de 2,5 ml) echivalent cu 0,23% (0,06%) din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice specifice privind interacțiunile cu reslizumab. Datele *in vitro* indică faptul că este puțin probabil ca IL-5 și reslizumabul să afecteze activitatea CYP1A2, 3A4 sau 2B6. Pe baza caracteristicilor reslizumabului, nu se preconizează interacțiuni. Rezultatele analizei farmacocinetice populaționale confirmă faptul că utilizarea concomitentă fie a antagoniștilor de leucotriene, fie a corticosteroizilor sistemici nu afectează farmacocinetica reslizumabului (vezi pct. 5.2).

Reslizumabul nu a fost studiat la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente imunosupresoare, altele decât corticosteroizii orali (CSO); prin urmare, profilul de siguranță și eficacitate al reslizumabului la acești pacienți nu este cunoscut.

Reslizumabul nu a fost studiat la pacienții cărora li se administrează vaccinuri cu virusuri vii. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției de la persoane cărora li se administrează vaccinuri cu virusuri vii la pacienții cărora li se administrează reslizumab sau privind răspunsul la noi imunizări la pacienții cărora li se administrează reslizumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea reslizumabului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.
Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea CINQAERO în timpul sarcinii. Reslizumabul are un timp de înjumătățire lung (vezi pct. 5.2). Acest lucru trebuie luat în considerare.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă reslizumabul se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția reslizumabului în lapte. La om, în primele câteva zile după naștere, se pot transfera anticorpi la nou-născuți, prin lapte. În această perioadă scurtă, nu se poate exclude un risc pentru sugar. Ulterior, CINQAERO poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează existența unui efect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

CINQAERO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportată cel mai frecvent sunt creșterea concentrației plasmatice de creatin-fosfokinază (aproximativ 2% dintre pacienți) și reacția anafilactică (vezi pct. 4.4) (la mai puțin de 1% dintre pacienți).

În timpul studiilor clinice controlate, proporția de pacienți care au încetat participarea din cauza unei reacții adverse a fost de 1%, atât pentru grupul cu 3 mg/kg de reslizumab, cât și pentru grupul cu placebo.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse la administrarea reslizumabului în cadrul studiilor clinice pentru astm bronșic controlate cu placebo, timp de până la 52 săptămâni de tratament cu o doză de 3 mg/kg administrată intravenos. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în Tabelul 2, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); și foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacţii adverse

Aparate, sisteme și organe	**Frecvența**	**Reacția adversă**
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie*
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea concentrațiilor plasmatice de creatin-fosfokinază*
*Vezi subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacție anafilactică
S-a raportat reacția adversă gravă de reacție anafilactică, care a fost considerată a fi asociată reslizumabului la 3 pacienți (0,19%) în timpul studiilor controlate cu placebo și în regim deschis, pentru astm bronșic. Aceste reacții au fost observate în timpul sau în interval de 20 minute de la terminarea perfuziei cu reslizumab și au fost raportate chiar de la a doua doză de reslizumab. Acestea

s-au remis complet cu tratament standard, fără efecte reziduale. Manifestările au inclus afectare cutanată sau a mucoaselor, dispnee, wheezing, simptome gastro-intestinale și frisoane. Aceste cazuri au determinat oprirea tratamentului. Din cauza unei suprapuneri a semnelor și simptomelor, nu a fost posibil să se facă diferența în toate cazurile între o reacție anafilactică, altă reacție de hipersensibilitate și o reacție asociată perfuziei (vezi pct. 4.4).

Mialgie
S-a raportat mialgie la 0,97% dintre pacienți (10 din 1028) în grupul cu reslizumab 3 mg/kg din cadrul studiilor pentru astm bronşic controlate cu placebo, comparativ cu 0,55% dintre pacienți (4 din 730) din grupul cu placebo.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de creatin-fosfokinază
Creșterile concentrațiilor plasmatice de creatin-fosfokinază au fost tranzitorii și asimptomatice și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Patologii maligne

În studiile clinice controlate cu placebo, 6 din 1028 pacienți (0,6%) cărora li s-au administrat 3 mg/kg de reslizumab au prezentat cel puțin un neoplasm malign raportat, comparativ cu 2 din 730 pacienți (0,3%) din grupul cu placebo. Patologiile maligne observate la pacienții tratați cu reslizumab au fost diferite ca natură și nu a predominat un anumit tip de țesut.

Copii și adolescenți

Experiența la pacienții copii și adolescenți este limitată (vezi pct. 5.1). Datele nu au indicat nicio diferență între profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți comparativ cu cel la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

S-a raportat că doza unică maximă administrată intravenos a fost de 12,1 mg/kg și nu a avut consecințe clinice pentru pacient. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat în vederea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și să i se administreze tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru boli obstructive ale căilor aeriene, alte medicamente sistemice pentru boli obstructive ale căilor aeriene; codul ATC: R03DX08

Mecanism de acțiune

Reslizumabul este un anticorp monoclonal umanizat (IgG4, κ) împotriva interleukinei-5 umane (IL-5). Reslizumabul se leagă în mod specific de IL-5 și interferă cu legarea IL-5 de receptorul său de pe suprafața celulară. IL-5 este o citokină esențială, responsabilă pentru diferențierea, maturizarea, recrutarea și activarea eozinofilelor umane. Reslizumabul leagă IL-5 umană cu afinitate picomolară, blocând funcția biologică a acesteia; în consecință, supraviețuirea și activitatea eozinofilelor sunt reduse.

Efecte farmacodinamice

Efectul asupra eozinofilelor din spută
Efectul reslizumabului la pacienții cu astm bronșic și număr crescut de eozinofile în spută (cel puțin 3%) a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 15 săptămâni, efectuat cu reslizumab 3 mg/kg. Numărul de eozinofile din spută a fost determinat la un subset de 38 pacienți adulți, la sfârșitul tratamentului. În cadrul acestui studiu, procentul de eozinofile din spută a scăzut de la valoarea medie de la momentul inițial, de 17,4% (abaterea standard: 15,9%), cu 82% până la sfârșitul tratamentului în grupul cu reslizumab.

Efectul asupra eozinofilelor din sânge
În studiile clinice I și II efectuate cu reslizumab 3 mg/kg s-au observat scăderi ale numărului de eozinofile sanguine, în urma administrării primei doze, care s-au menținut pe perioada a 52 săptămâni de tratament, fără semne de tahifilaxie. În cadrul datelor cumulate, numărul mediu de eozinofile a fost de 655 μl^{-1} (n = 476) și 654 μl^{-1} (n = 477) pentru grupurile de tratament cu placebo și cu reslizumab la momentul inițial, și de 514 μl^{-1} (n = 405) și 61 μl^{-1} (n = 407) la săptămâna 52. Eozinofilele au început să revină la valoarea de la momentul inițial la pacienții tratați cu reslizumab la care s-a efectuat o evaluare după 90 zile de urmărire (394 μl^{-1}, n = 36). Scăderile numărului de eozinofile sanguine au fost asociate cu concentrațiile de reslizumab.

Reducerea numărului de eozinofile sanguine în urma administrării reslizumabului la pacienții cu rezultat pozitiv la anticorpii anti-reslizumab nu au fost diferită de cea înregistrată la pacienții cu rezultat negativ la anticorpii anti-reslizumab.

Eficacitate și siguranță clinică

Prezentarea generală a eficacității clinice
Eficacitatea reslizumabului în tratamentul astmului bronşic eozinofilic (număr de eozinofile sanguine $\geq$ 400 μl^{-1}) a fost evaluată în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (studiile I-III), cu durate cuprinse între 16 și 52 săptămâni, care au inclus 1268 pacienți cu astm bronșic moderat până la sever, controlat în mod inadecvat cu corticosteroizi inhalatori (CSI) în doză medie până la crescută (cel puțin 440 µg de propionat de fluticazonă zilnic sau echivalent), cu sau fără alte medicamente de control; era permisă imunoterapia anterioară stabilă pentru alergeni.

Studiile I și II au fost studii randomizate, controlate cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuate la pacienți cu cel puțin o exacerbare a astmului bronșic, care a necesitat utilizarea de corticosteroizi sistemici într-un interval anterior de douăsprezece luni. Era permis tratamentul de întreținere cu CSO (până la 10 mg pe zi de echivalent de prednison). Pacienților li s-au administrat fie 13 doze de placebo, fie reslizumab 3 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Studiul III a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni. Pentru acest studiu nu era necesar ca pacienții să fi prezentat o exacerbare a astmului bronşic. Nu era permis tratamentul de întreținere cu CSO. Pacienților li s-au administrat fie patru doze de placebo, fie reslizumab 0,3 mg/kg sau 3 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Tabelul 3 prezintă caracteristicile demografice și de la momentul inițial din studiile I, II și III.

Tabelul 3: Caracteristicile demografice și de la momentul inițial din studiile I-III pentru astmul bronşic

Caracteristica demografică sau de la momentul inițial	Studiul I (nr = 489)	Studiul II (nr = 464)	Studiul II (nr = 315)
Date demografice			
Vârsta, media în ani	46,65	46,97	43,89
Durata astmului, media în ani	19,28	18,41	20,35
Rezultatele la testele funcției pulmonare			
VEF_1[a] prebronhodilatator, % mediu anticipat	64,31	69,21	70,14
Valorile numărului de eozinofile			
Numărul mediu de eozinofile din sânge de la momentul inițial, μl^{-1}	660	649	614
Istoricul exacerbărilor			
Numărul mediu de exacerbări din anul anterior	1,99	1,94	2,03
Procentele de pacienți în etapele GINA 4 și 5[c]			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pacienți cu astm bronşic refractar[d]			
%	34	31	ND[b]

[a] VEF_1 = volum expirator forțat în 1 secundă
[b] ND = nedisponibil
[c] Clasificarea GINA se bazează pe definiția Global Initiative for Asthma (GINA) (Inițiativa Globală pentru Astm):
Pacienților în etapa GINA 4 li s-au administrat CSI în doză medie până la crescută, plus un alt medicament de control.
Pacienților în etapa GINA 5 li s-au administrat în plus, ca terapie adjuvantă, CSO de întreținere.
[d] În cadrul studiilor I şi II, procentul de pacienți cu astm bronşic refractar (pe baza definiției astmului bronşic refractar, conform seminarului 2000 al American Thoracic Society [ATS] (Societatea Americană pentru Afecţiuni Toracice)/ European Respiratory Society [ERS] (Societatea Europeană pentru Afecțiuni Respiratorii)) a fost analizat post-hoc.

Studiile I și II
Măsura eficacităţii primare pentru studiile I și II a fost reprezentată de frecvența exacerbărilor astmului bronşic pentru fiecare pacient, în perioada de tratament de 52 săptămâni. În ambele studii, o exacerbare a astmului bronşic a fost definită ca o agravare a astmului bronşic, care a necesitat următoarea intervenție medicală.
1) utilizarea de corticosteroizi sistemici sau o creștere a utilizării tratamentului cu CSI timp de 3 sau mai multe zile, și/sau
2) tratament de urgență asociat astmului bronşic, incluzând cel puțin una dintre următoarele: o vizită neprogramată la profesionistul lor din domeniul sănătății pentru tratament pe bază de nebulizator sau alt tratament de urgență, pentru prevenirea agaravării simptomelor de astm bronşic; o vizită la o

unitate de primiri urgențe pentru tratament asociat astmului bronşic sau spitalizare asociată astmului bronşic.

Populația generală
În studiile I și II, pacienții cărora li s-a administrat reslizumab 3 mg/kg au prezentat reduceri semnificative ale exacerbărilor astmului bronşic (50% și respectiv 59%) comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Reducerea globală a fost de 54%.

Tabelul 4: Frecvența exacerbărilor astmului în perioada de tratament de 52 săptămâni - studiile I și II, date integrate (studiile I și II) pentru populația globală și subgrupurile GINA 4 și 5

	Grupurile de tratament (n)	**Rata exacerbărilor astmului[a]**	**% reducere**
Date în funcție de studiu			
Studiul I	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Studiul II	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Studiile I și II integrate			
Populația globală	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Subgrupurile GINA 4 și 5	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383) IÎ 95%[b]	0,85 (0,64, 1,12)	56%
	Placebo (n = 380) IÎ 95%	1,95 (1,50, 2,53)	

[a] Rata ajustată pentru factori de stratificare (utilizarea CSO la momentul inițial și regiunea geografică).
[b] IÎ = Interval de încredere

La un subset de pacienți la care au fost necesare cicluri de tratament cu CSO pentru managementul exacerbărilor astmului bronşic, s-a demonstrat că reslizumabul a redus frecvența exacerbărilor astmului bronşic cu 56% (p<0,0001) și, respectiv, cu 60% (p<0,0001) în studiul I și studiul II. La utilizarea de reslizumab 3 mg/kg s-a observat o reducere a exacerbărilor astmului bronşic care conduc la spitalizare sau la vizite în unitatea de primiri urgențe (34% [p = 0,2572] și 31% [p = 0,4020], care nu a fost semnificativă statistic, în studiul I și respectiv studiul II.

Procentul de pacienți la care nu a apărut o exacerbare a astmului bronşic în perioada de tratament de 52 săptămâni a fost mai crescut în grupul de tratament cu reslizumab 3 mg/kg (62% și 75%) comparativ cu grupul cu placebo (46% și 55%) în studiile I și respectiv II.

Pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever
În studiile I și II, un caz de astm bronșic eozinofilic sever este definit drept orice pacient din subgrupurile GINA 4 și 5 (doză medie până la crescută de CSI [≥ 440 µg de propionat de fluticazonă] plus un alt medicament de control, cu sau fără menținerea CSO) cu un număr de eozinofile în sânge ≥ 400 μl^{-1} la începerea tratamentului. Acest criteriu a fost îndeplinit de o cohortă de 763 pacienți din studiile I și II; rezultatul primar privind eficacitatea este prezentat în Tabelul 4. În studiile I și II

integrate, pacienții cărora li s-a administrat reslizumab 3 mg/kg au prezentat reduceri semnificative ale exacerbărilor astmului bronşic (56% pentru subgrupurile GINA 4 și 5) comparativ cu placebo.

Efectul reslizumabului 3 mg/kg administrat la interval de 4 săptămâni asupra criteriilor finale de evaluare secundare, incluzând VEF_1, Chestionarul privind calitatea vieții pentru astm (Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)), Chestionarul privind controlul astmului (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) și Indicele de utilitate privind simptomele de astm bronşic (Asthma Symptom Utility Index (ASUI)) susține în continuare eficacitatea reslizumabului 3 mg/kg comparativ cu placebo. S-au observat îmbunătățiri începând chiar de la 4 săptămâni după prima doză de reslizumab, (AQLQ la 16 săptămâni) care au fost menținute până în săptămâna 52.

Rezultatele pentru VEF_1, ACQ și AQLQ sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos pentru populația globală și subgrupurile GINA 4 și 5.

Tabelul 5: Diferența între tratamente privind modificarea medie față de momentul inițial a variabilelor secundare de eficacitate selectate - Date integrate (studiile I și II) pentru populația globală și subgrupurile GINA 4 și 5

	Populația globală		**Subgrupurile GINA 4 și 5**	
Variabilă de eficacitate[a]	**Timp de 16 săptămâni**	**Timp de 52 săptămâni**	**Timp de 16 săptămâni**	**Timp de 52 săptămâni**
VEF_1 (ml)				
Dif. medie (IÎ 95%[b]) (valoarea p)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Dif. medie (IÎ 95%) (valoarea p)	-0,232 (-0,325, -0,139)	-0,250 (-0,343, -0,156)	-0,321 (-0,424, -0,218)	-0,330 (-0,433, -0,226)
AQLQ				
Dif. medie (IÎ 95%) (valoarea p)	0,226 (0,094, 0,359) (p < 0,0001)	0,272 (0,155, 0,388) (p < 0,0001)	0,295 (0,151, 0,438)	0,346 (0,219, 0,473)

[a] Valorile reprezintă diferența între tratamente între placebo și reslizumab 3 mg/kg pe baza mediilor ajustate pentru perioada specificată pentru fiecare grup de tratament, cu excepția modificării AQLQ până la săptămâna 16, care a fost primul moment specific de evaluare a AQLQ.
[b] IÎ = Interval de încredere.

Pacienți cu astm bronşic eozinofilic refractar sever
Reslizumabul a determinat reduceri semnificative ale exacerbărilor astmului bronșic față de placebo la populația refractară (59%) și nerefractară (49%). Rezultatele au fost susținute de criteriile finale secundare de evaluare a eficacității și au fost în concordanță cu cele pentru populația globală.

Studiul III
Criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial la 16 săptămâni a VEF_1. În studiul III, pacienții cărora li s-a administrat reslizumab 3 mg/kg au prezentat creșteri semnificativ mai mari ale VEF_1 față de momentul inițial, comparativ cu placebo (diferența între tratamente: 160 ml, p = 0,0018). S-au observat ameliorări ale VEF_1 la 4 săptămâni, după prima doză de reslizumab.

Imunogenitate
În studiile de fază 3 controlate cu placebo, cu o durată de 16 până la 52 săptămâni, s-au detectat titruri joase, frecvent tranzitorii, de anticorpi anti-reslizumab, la 53 dintre cei 983 pacienți cu astm bronşic (5%), la care s-a administrat reslizumab 3 mg/kg. Într-un studiu de extensie de fază 3, în regim deschis, s-au detectat titruri joase, frecvent tranzitorii, de anticorpi anti-reslizumab, la 49 dintre cei 1014 pacienți cu astm bronşic (5%), cărora li s-a administrat reslizumab 3 mg/kg timp de până la 36 luni. Expunerea sistemică la reslizumab nu pare să fie afectată de anticorpii anti-reslizumab. Anticorpii nu au avut niciun impact asupra farmacodinamicii, eficacității sau siguranței clinice.

Etnia
Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că farmacocinetica reslizumabului nu este semnificativ diferită între grupele etnice (rasă albă, neagră și asiatică). Datele privind siguranța la populațiile de rasă non-albă sunt limitate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu CINQAERO la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în astmul bronşic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

39 pacienți copii și adolescenți cu astm bronşic, cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg sau placebo, ca parte a două studii cu durata de 52 săptămâni, pentru exacerbări (studiile I și II) și un studiu cu durata de 16 săptămâni, pentru funcția pulmonară (studiul III). Numai în studiile I și II, era necesar ca pacienții să manifeste cel puțin o exacerbare a astmului bronşic, care să necesite utilizarea de corticosteroizi sistemici în anul anterior intrării în studiu. Exacerbările astmului bronşic au fost evaluate numai în studiile pentru exacerbări (studiile I și II: reslizumab 3 mg/kg [n = 14] și placebo [n = 11]). Nu s-a observat niciun efect al tratamentului asupra exacerbărilor astmului bronşic la această grupă de vârstă (raportul ratelor de exacerbare a astmului bronşic [reslizumab/placebo] de 2,09). Date fiind mărimea redusă a eșantionului și dezechilibrele de la momentul inițial rezultate din analiza de subgrup, nu se poate trage nicio concluzie cu privire la eficacitatea în tratamentul astmului bronșic la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La sfârșitul perfuziei se observă în mod obişnuit concentrații serice maxime de aproximativ 80 µg/ml. Concentrațiile serice de reslizumab scad în general de la nivelul maxim în mod bifazic. În urma administrării de doze multiple, concentrațiile serice de reslizumab se acumulează de aproximativ 1,5 până la 1,9 ori. Nu s-a observat nicio abatere evidentă de la farmacocinetica proporțională cu doza a reslizumabului, în intervalul de doze cuprins între 0,3 mg/kg şi 3,0 mg/kg. Variabilitatea inter-individuală din punct de vedere al expunerii maxime și globale este de aproximativ 20-30%.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, expunerea sistemică la reslizumab pare să nu fie afectată de anticorpii anti-reslizumab circulanţi.

Distribuție

Reslizumabul are un volum de distribuție de aproximativ 5 l, ceea ce indică o distribuție minimă către țesuturile extravasculare.

Metabolizare

Similar altor anticorpi monoclonali, se consideră că reslizumabul este degradat prin proteoliză enzimatică în mici peptide și aminoacizi. Având în vedere faptul că reslizumabul se leagă de o țintă solubilă, se preconizează un clearance liniar nemediat de țintă.

Eliminare

Clearance-ul reslizumabului este de aproximativ 7 ml/oră. Reslizumabul are un timp de înjumătățire de aproximativ 24 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica reslizumabului a fost similară la adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani; n = 759) și la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani; n = 30).

Copii și adolescenți
Intervalul expunerii sistemice la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani (n = 15) s-a suprapus cu cel din alte grupuri, însă valoarea mediană a fost ușor mai scăzută decât la pacienții adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani; n = 759) și la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani; n = 30).

Sexul
Farmacocinetica reslizumabului nu a fost semnificativ diferită între bărbați și femei.

Etnia
Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că farmacocinetica reslizumabului nu este semnificativ diferită între grupele etnice (rasă albă, neagră și asiatică).

Insuficiență hepatică
Reslizumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se anticipează niciun efect direct al funcției hepatice asupra farmacocineticii reslizumabului, deoarece anticorpii sunt eliminați în principal prin catabolizare. În cadrul unei analize de farmacocinetică populațională, pacienții au fost clasificați pe baza nivelurilor funcției hepatice la momentul inițial. Majoritatea pacienților au prezentat valori normale ale rezultatelor testelor funcționale hepatice (n = 766, aproximativ 95%) sau valori ușor crescute ale rezultatelor testelor funcționale hepatice (fie, în primul caz, bilirubina totală peste limita superioară a valorilor normale [LSVN], dar mai mică sau egală cu 1,5 ori LSVN, fie, în al doilea caz, aspartat-aminotransferaza mai mare decât LSVN și bilirubina totală mai mică sau egală cu LSVN; n = 35, aproximativ 4%). În cadrul acestor grupe nu s-a observat nicio diferență semnificativă cu privire la farmacocinetica reslizumabului.

Insuficiență renală
Reslizumabul este un anticorp cu o masă moleculară de 147 kDaltoni și prin urmare nu se anticipează să fie excretat în urină. Majoritatea pacienților din cadrul analizei farmacocinetice populaționale aveau funcție renală normală (rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe]) mai mare sau egală cu 90 ml/min și 1,73 m^2; n = 294, aproximativ 37%), insuficiență renală ușoară (RFGe 60-89 ml/min și 1,73 m^2; n = 446, aproximativ 56%) sau insuficiență renală moderată (RFGe 30-59 ml/min și 1,73 m^2; n = 63, aproximativ 8%). În cadrul acestor grupe privind funcția renală nu s-a observat nicio diferență semnificativă cu privire la farmacocinetica reslizumabului. Reslizumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu final.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Medicamentul diluat

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată la temperaturi de 2°C-8°C și la temperatura de 25°C în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), protejată de lumină, timp de până la 16 ore.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 16 ore la temperaturi de 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop din cauciuc butilic cu înveliș din poli(etilenă-co-tetrafluoroetilenă), acoperit cu un inel sertizat din aluminiu și un capac fără filet detașabil, din plastic, de culoare albă, care conține 2,5 ml de concentrat.

Flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop din cauciuc butilic cu înveliș din poli(etilenă-co-tetrafluoroetilenă), acoperit cu un inel sertizat din aluminiu și un capac fără filet detașabil, din plastic, de culoare albastră, care conține 10 ml de concentrat.

Mărimi de ambalaj:
1 flacon a 2,5 ml
2 flacoane a 2,5 ml
1 flacon a 10 ml
2 flacoane a 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

CINQAERO este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de unică folosință. Soluția perfuzabilă este destinată numai administrării intravenoase după diluare și trebuie preparată cu ajutorul unei tehnici antiseptice, după cum urmează:

Prepararea soluției perfuzabile

1. Se scoate CINQAERO din frigider. Nu se agită flaconul.
2. Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Concentratul este limpede până la ușor lăptos opalescent, incolor până la ușor gălbui. În concentrat pot fi prezente particule de natură proteică, cu aspect de particule amorfe, translucide până la albe, dintre care unele pot avea un aspect fibros. Acest lucru nu este neobișnuit pentru soluțiile de natură proteică. Concentratul nu trebuie utilizat dacă este colorat (cu excepția unei culori ușor gălbuie) sau dacă prezintă particule străine.

3. Trebuie utilizată o seringă pentru injectare adecvată pentru a extrage cantitatea necesară de concentrat din flacon (flacoane) (vezi pct. 4.2).
4. Se transferă lent conținutul seringii (seringilor) într-o pungă de perfuzie conținând 50 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se răstoarnă ușor punga pentru a amesteca soluția. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția soluției perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
5. Orice cantitate de concentrat rămasă în flacon trebuie aruncată.
6. Se recomandă ca soluția perfuzabilă să fie administrată imediat după preparare. Soluțiile de CINQAERO diluate în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pot fi păstrate la frigider la temperaturi de 2°C-8°C (sau de cel mult 25°C, dacă diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate), protejate de lumină, timp de până la 16 ore.
7. CINQAERO este compatibil cu pungile de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau din poliolefină (PO).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1125/001 1 flacon a 10 ml
EU/1/16/1125/002 - 1 flacon a 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 - 2 flacoane a 10 ml
EU/1/16/1125/004 - 2 flacoane a 2,5 ml

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 august 2016.
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 1 iunie 2021.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologic active

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CINQAERO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
reslizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține reslizumab 10 mg.

Un flacon de 2,5 ml conține reslizumab 25 mg.
Un flacon de 10 ml conține reslizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, zahăr, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
2 flacoane

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, numai după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1125/001 1 flacon a 10 ml
EU/1/16/1125/002 1 flacon a 2,5 ml
EU/1/16/1125/003 2 flacoane a 10 ml
EU/1/16/1125/004 2 flacoane a 2,5 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CINQAERO 10 mg/ml concentrat steril
reslizumab

Administrare intravenoasă, numai după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CINQAERO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
reslizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CINQAERO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze CINQAERO
3. Cum se administrează CINQAERO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CINQAERO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CINQAERO și pentru ce se utilizează

Ce este CINQAERO
CINQAERO conține substanța activă reslizumab, un anticorp monoclonal, un tip de proteină care recunoaște o substanță țintă specifică din organism și se leagă de aceasta.

Pentru ce se utilizează CINQAERO
CINQAERO este utilizat pentru tratamentul astmului bronșic eozinofilic la pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), atunci când afecțiunea nu este controlată în mod adecvat prin tratamentul cu doze mari de corticosteroizi inhalatori, împreună cu un alt medicament pentru astm bronșic. Astmul bronșic eozinofilic este un tip de astm în cazul căruia pacienții au prea multe eozinofile în sânge sau în plămâni. CINQAERO se utilizează împreună cu alte medicamente pentru a trata astmul bronșic (corticosteroizi inhalatori plus alte medicamente pentru astmul bronșic).

Cum acționează CINQAERO
CINQAERO blochează activitatea interleukinei-5 și reduce numărul de eozinofile din sânge și din plămâni. Eozinofilele sunt globule albe din sânge implicate în inflamația care apare în cazul astmului bronșic. Interleukina-5 este o proteină produsă de organismul dumneavoastră, care deține un rol principal în astmul bronșic, prin activarea eozinofilelor.

Care sunt beneficiile utilizării CINQAERO
CINQAERO scade frecvența cu care manifestați exacerbări ale astmului, vă ajută să respirați mai bine și scade simptomele astmului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze CINQAERO

Nu trebuie să vi se administreze CINQAERO:
- dacă sunteți alergic la reslizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra CINQAERO, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:
- dacă aveți o infecție parazitară sau dacă locuiți într-o zonă unde sunt frecvente infecțiile parazitare sau dacă vă deplasați într-o astfel de regiune, deoarece acest medicament poate slăbi capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta cu anumite tipuri de infecții parazitare.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicală atunci când vi se administrează CINQAERO:
- dacă astmul bronșic rămâne necontrolat sau se înrăutățește în timpul tratamentului cu acest medicament;
- dacă prezentați oricare dintre simptomele unei reacții alergice (de ex. mâncărimi, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, febră, tremurat, amețeli, durere de cap, greață, vărsături, disconfort abdominal, erupție trecătoare pe piele, înroșire sau umflare). La pacienții cărora li s-a administrat acest medicament au apărut reacții alergice grave (vezi pct. „4. Reacții adverse posibile”).

Copii și adolescenți
Acest medicament NU este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

CINQAERO împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Acest lucru este foarte important:
- Dacă vi se administrează alte medicamente care afectează sistemul imunitar;
- Dacă vi s-a administrat recent un vaccin sau dacă este probabil să aveți nevoie de o vaccinare.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Substanța activă din acest medicament poate trece în laptele matern, dar numai în primele câteva zile după naștere.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Este puțin probabil ca CINQAERO să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CINQAERO conține sodiu
Acest medicament conține 4,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon de 10 ml și 1,15 mg sodiu în fiecare flacon de 2,5 ml). Aceasta este echivalentă cu 0,23% și respectiv 0,06% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează CINQAERO

Urmați întotdeauna instrucțiunile exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră. Doza maximă este de 3 mg pe kg de greutate corporală. CINQAERO va fi administrat o dată la 4 săptămâni. CINQAERO vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală, sub forma unei perfuzii (prin picurare) într-o venă. Perfuzia va dura aproximativ 20 până la 50 minute.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta, în vederea identificării unor semne ale unei reacții alergice.

Dacă omiteți doza dumneavoastră programată de CINQAERO
Dacă omiteți o doză de CINQAERO programată, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când trebuie să programați următorul tratament.

Dacă încetați să utilizați CINQAERO
NU opriți tratamentul cu CINQAERO, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru, chiar dacă vă simțiți mai bine. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu acest medicament poate provoca revenirea simptomelor dumneavoastră de astm bronşic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

- Reacții alergice grave
  Reacțiile alergice grave pot apărea mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) pe durata administrării CINQAERO sau după aceea. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza cu atenție în vederea identificării unor semne ale unei reacții. Spuneți ***imediat*** medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți vreunul dintre simptomele unei reacții alergice (de exemplu mâncărimi, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, febră, tremurat, amețeli, durere de cap, greață, vărsături, disconfort abdominal, erupție trecătoare pe piele, înroșire sau umflare).

Altă(e) reacție(i) adversă(e)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Creștere a unei enzime din sânge (creatin-fosfokinaza sanguină)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- Dureri musculare (mialgie).

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CINQAERO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CINQAERO

- Substanța activă este reslizumabul.
  Fiecare ml de concentrat conține reslizumab 10 mg (10 mg/ml). Fiecare flacon a2,5 ml conține reslizumab 25 mg și fiecare flacon a 10 ml conține reslizumab 100 mg.
- Ceilalți excipienți sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată CINQAERO și conținutul ambalajului
CINQAERO este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) limpede până la ușor lăptos opalescent, incolor până la ușor gălbui. Pot fi prezente particule. CINQAERO este furnizat în flacoane din sticlă care conțin 2,5 ml sau 10 ml.

CINQAERO este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon sau 2 flacoane a 2,5 ml și în ambalaje care conțin 1 flacon sau 2 flacoane a 10 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Fabricantul
UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

CINQAERO este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de unică folosință. Soluția perfuzabilă este destinată numai administrării intravenoase după diluare și trebuie preparată cu ajutorul unei tehnici antiseptice, după cum urmează:

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Prepararea soluției perfuzabile
1. Se scoate CINQAERO din frigider. Nu se agită flaconul.
2. Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Concentratul este limpede până la ușor lăptos opalescent, incolor până la ușor gălbui. În concentrat pot fi prezente particule de natură proteică, cu aspect de particule amorfe, translucide până la albe, dintre care unele pot avea un aspect fibros. Acest lucru nu este neobișnuit pentru soluțiile de natură proteică. Concentratul nu trebuie utilizat dacă este colorat (cu excepția unei culori ușor gălbuie) sau dacă prezintă particule străine.
3. Trebuie utilizată o seringă pentru injectare adecvată pentru a cantitatea necesară de concentrat din flacon (flacoane) (vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului).
4. Se transferă lent conținutul seringii (seringilor) într-o pungă de perfuzie conținând 50 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se răstoarnă ușor punga pentru a amesteca soluția. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția soluției perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
5. Orice cantitate de concentrat rămasă în flacon trebuie aruncată.
6. Se recomandă ca soluția perfuzabilă să fie administrată imediat după preparare. Soluțiile de CINQAERO diluate în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pot fi păstrate la frigider la temperaturi de 2°C-8°C (sau de cel mult 25°C, dacă diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate), protejate de lumină, timp de până la 16 ore.
7. CINQAERO este compatibil cu pungile de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau din poliolefină (PO).

Instrucțiuni de administrare
1. CINQAERO trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății pregătit pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia (vezi pct. 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului). Pacientul trebuie ținut sub observație pe durata perfuziei și pe o perioadă de timp adecvată după aceea. Pacienții trebuie instruiți cum să recunoască simptomele de reacții alergice grave.
2. Dacă soluția perfuzabilă a fost păstrată la frigider, aceasta trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (15°C-25°C).
3. Soluția perfuzabilă trebuie perfuzată intravenos în decurs de 20-50 minute. Timpul de perfuzare poate varia în funcție de volumul total care trebuie perfuzat.
4. Soluția perfuzabilă nu trebuie perfuzată concomitent prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică sau biochimică privind evaluarea administrării concomitente a reslizumabului împreună cu alte medicamente.
5. Pentru perfuzie trebuie utilizat un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, pentru utilizare unică, cu legare redusă a proteinelor, montat pe linie (dimensiunea porilor de 0,2 µm). CINQAERO este compatibil cu filtre de perfuzie montate pe linie, cu legare redusă a proteinelor, din polietersulfonă (PES), fluorură de polivinil (PVDF), nailon, acetat de celuloză (CA).
6. La terminarea perfuziei, se spală setul de perfuzie cu o soluție perfuzabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura faptul că a fost administrată întreaga soluție perfuzabilă CINQAERO.

Pentru instrucțiunile privind stabilirea dozelor, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului.