

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 10 mg reslizumaba (10 mg/ml).

Ena viala z 2,5 ml vsebuje 25 mg reslizumaba.

Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg reslizumaba.

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz mišjih mielomskih celic (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala z 2,5 ml vsebuje 0,05 mmol (1,15 mg) natrija.

Ena viala z 10 ml vsebuje 0,20 mmol (4,6 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Bistra do rahlo motna, opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina s pH 5,5. Prisotni so lahko beljakovinski delci.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CINQAERO je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih bolnikih s hudo eozinofilno astmo, ki kljub uporabi visokih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov z drugim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje ni ustrezno urejena (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo CINQAERO mora predpisati zdravnik z izkušnjami v diagnostiki in zdravljenju zgoraj navedene indikacije (glejte poglavje 4.1).

Odmerjanje

Zdravilo CINQAERO se daje kot intravenska infuzija enkrat na štiri tedne.

Bolniki pod 35 kg ali nad 199 kg

Priporočeni odmerek je 3 mg/kg telesne mase. Potrebno količino (v ml) iz vial(e) je treba izračunati kot je navedeno: 0,3 x bolnikova telesna masa (v kg).

Bolniki med 35 kg in 199 kg

Priporočeni odmerek se doseže z uporabo režima odmerjanja na osnovi vial v spodnji preglednici 1. Priporočeni odmerek temelji na bolnikovi telesni masi in ga je treba prilagoditi samo za znatne spremembe v telesni masi.

Preglednica 1: Režim odmerjanja na osnovi vial* za bolnike s telesno maso med 35 kg in 199 kg

| Telesna masa (kg) | Celotni odmerek reslizumaba (mg) | Število posameznih vial** | |
|-------------------|----------------------------------|--|--|
| | | Viale z 10 ml koncentrata (100 mg reslizumaba) | Viale z 2,5 ml koncentrata (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 |

* Ta režim odmerjanja temelji na največjem odmerku 3 mg/kg.
 ** Uporabiti je treba nominalen volumen vial (10 ml ali 2,5 ml za eno vialo).
 *** Bolnikov, ki tehtajo več kot 188 kg, niso preučili.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo CINQAERO je namenjeno dolgotrajnemu zdravljenju.

Odločitev o nadaljevanju zdravljenja je treba sprejeti vsaj enkrat letno na podlagi resnosti boleznin in ravni nadzora poslabšanja.

Izpuščeni odmerek

Če je na načrtovani dan infuzija reslizumaba izpuščena, je treba z odmerjanjem nadaljevati čim prej z navedenim odmerkom in režimom. Ni dovoljeno uporabiti dvojnega odmerka, da se nadomesti izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Starejši

Razpoložljivi podatki o uporabi reslizumaba pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejeni. Na podlagi podobne izpostavljenosti reslizumabu, ki so jo opazili pri bolnikih, starejših od 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi 18 do < 65 let, se prilagajanje odmerka ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CINQAERO pri otrocih in mladostnikih, starih do 17 let, nista bili dokazani.

Podatkov za otroke, stare do 11 let, ni na voljo. Trenutno razpoložljivi podatki za mladostnike, stare od 12 do 17 let, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

intravenska uporaba

To zdravilo je samo za intravensko infundiranje. Ne sme se uporabljati subkutano, peroralno ali intramuskularno.

Ustrezno količino koncentrata je treba dati v infuzijsko vrečico, ki vsebuje 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

To zdravilo se ne sme dati kot bolusna injekcija ali kot nerazredčen koncentrat.

Z infundiranjem je treba takoj prenehati, če bolnik doživi preobčutljivostno reakcijo na reslizumab ali katero koli pomožno snov (glejte poglavje 4.4).

Navodila za dajanje

1. Zdravilo CINQAERO mora dati zdravstveni delavec, ki je pripravljen na obvladovanje preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Bolnika je treba opazovati v času infundiranja in še ustrezno obdobje potem. Bolnikom je treba dati navodila za prepoznavanje simptomov resnih alergijskih reakcij.
2. Če je bila raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C–25 °C).
3. Raztopino za infundiranje je treba infundirati intravensko v 20–50 minutah. Čas infundiranja se lahko razlikuje glede na skupno količino, ki jo je treba infundirati.
4. Raztopine za infundiranje ne infundirajte sočasno z drugimi zdravili skozi isto intravensko linijo. Študij fizikalne ali biokemične združljivosti za ocenjevanje sočasne uporabe reslizumaba z drugimi zdravili niso izvedli.
5. Za infundiranje je treba uporabiti infuzijski set z linijskim, sterilnim, apirogenim filtrom za enkratno uporabo z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 µm). Zdravilo CINQAERO je združljivo z linijskimi infuzijskimi filtri z majhno vezavo beljakovin iz polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF), najlona in celuloznega acetata (CA).
6. Po končanju infuzije izperite infuzijski set s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, da zagotovite, da je bila uporabljena celotna količina zdravila CINQAERO raztopina za infundiranje.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reslizumab se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi, povezani z astmo, ali poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če astma po uvedbi zdravljenja ostane neurejena ali se poslabša.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne in z dajanjem povezane reakcije

V povezavi z reslizumabom so poročali o akutnih sistemskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Te neželene učinke so opazili med infundiranjem ali v 20 minutah po koncu infundiranja. Bolnike je treba spremljati med dajanjem reslizumaba in še ustrezen čas po tem. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje reslizumaba takoj ustaviti in nuditi ustrezno zdravljenje; zdravljenje z reslizumabom je treba trajno prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Infestacije s paraziti (helmiti)

Eozinofilci so lahko vpleteni v imunski odziv na nekatere infestacije s helminti. Bolnike z obstoječimi infestacijami s helminti je treba zdraviti pred uvedbo zdravljenja z reslizumabom. Če se bolniki okužijo med zdravljenjem z reslizumabom in se ne odzovejo na zdravljenje z antihelmintiki, je treba razmisliti o začasem prenehanju zdravljenja.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 4,6 mg natrija na 10-ml vialo (1,15 mg natrija na 2,5-ml vialo), kar je enako 0,23 % (0,06 %) največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z reslizumabom niso izvedli. Podatki *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi IL-5 in reslizumab vplivala na aktivnost CYP1A2, 3A4 ali 2B6. Na podlagi značilnosti reslizumaba se medsebojno delovanje ne pričakuje. Rezultati analize populacijske farmakokinetike potrjujejo, da sočasna uporaba antagonistov levkotrienskih receptorjev ali sistemskih kortikosteroidov ne vpliva na farmakokinetiko reslizumaba (glejte poglavje 5.2).

Reslizumaba niso preučili pri bolnikih, ki sočasno jemljejo imunosupresivna zdravila, razen peroralnih kortikosteroidov (PKS), zato je profil varnosti in učinkovitosti reslizumaba pri teh bolnikih neznan.

Reslizumaba niso preučili pri bolnikih, ki so prejeli živa cepiva. Podatki o sekundarnem prenosu okužb z oseb, ki so bile cepljene z živimi cepivi, na bolnike, ki prejemajo reslizumab, ali o odzivu na novo imunizacijo pri bolnikih, ki prejemajo reslizumab, niso na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi reslizumaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnic). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila CINQAERO bolje izogibati. Reslizumab ima dolg razpolovni čas (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati.

Dojenje

Ni znano, ali se reslizumab izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje reslizumaba v mleko. Pri ljudeh se lahko v prvih dneh po rojstvu protitelesa z mlekom prenesejo na novorojence. V tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti. Kasneje se zdravilo CINQAERO med dojenjem lahko uporablja, če je primerno.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni. Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo na vpliv na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo CINQAERO nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, o katerih poročajo, sta zvečana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi (približno 2 % bolnikov) in anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4) (manj kot 1 % bolnikov).

Med nadzorovanimi kliničnimi študijami je bil delež bolnikov, ki so zaradi neželenega učinka prenehali sodelovati, 1 % za obe skupini; skupino s 3 mg/kg reslizumaba in skupino s placebom.

Neželeni učinki v preglednici

V do 52-tedenskih, s placebom nadzorovanih študijah astme z odmerkom 3 mg/kg, danim intravensko, so za reslizumab poročali o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki so naštetih spodaj v preglednici 2 po organskih sistemih in pogostnosti (pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

Preglednica 2: Neželeni učinki

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinek |
|--|-------------------|--|
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | občasni | anafilaktična reakcija* |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | občasni | mialgija* |
| <i>Preiskave</i> | pogosti | zvečana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi* |

*glejte spodnje podpoglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

O anafilaktični reakciji kot resnemu neželenemu učinku, za katerega menijo, da je povezan z reslizumabom, so v odprtih študijah astme, nadzorovanih s placebom, poročali pri 3 bolnikih (0,19 %). Te reakcije so opazili med infundiranjem reslizumaba ali v 20 minutah po infundiranju, o njih pa so poročali že ob drugem odmerku reslizumaba. Kazale so se v spremembah na koži in sluznicah, kot dispneja, zasoplost, prebavni simptomi in mrzlica. V teh primerih je prišlo do prenehanja zdravljenja. Zaradi prekrivanja znakov in simptomov v vseh primerih ni bilo možno razločevati med anafilaktično reakcijo, drugo preobčutljivostno reakcijo in reakcijo, povezano z infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Mialgija

O mialgiji so poročali pri 0,97 % bolnikov (10 od 1.028) v skupini s 3 mg/kg reslizumaba v študijah astme, nadzorovanih s placebom, v primerjavi z 0,55 % bolnikov (4 od 730) v skupini s placebom.

Zvečana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi

Zvečanja vrednosti kreatin fosfokinaze so bila prehodna in asimptomatska ter niso vodila v prekinitve zdravljenja.

Maligna obolenja

V kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, so pri 6 od 1.028 bolnikov (0,6 %), ki so prejeli 3 mg/kg reslizumaba, poročali o vsaj eni maligni novotvorbi, v primerjavi z 2 od 730 bolnikov (0,3 %) v skupini s placebom. Malignosti, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z reslizumabom, so bile različne in brez kopičenja primerov za določeno tkivo.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri pediatričnih bolnikih so omejene (glejte poglavje 5.1). Podatki ne kažejo na razliko v varnostnem profilu reslizumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi bolniki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so, da je bil največji intravenski enkratni odmerek 12,1 mg/kg in za bolnika ni imel kliničnih posledic. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje bolnika zaradi pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov ter ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, oznaka ATC: R03DX08

Mehanizem delovanja

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (IgG4, κ) proti humanemu interlevkinu-5 (IL-5). Reslizumab se specifično veže na IL-5 in moti vezavo IL-5 na receptor na površini celice. IL-5 je ključni citokin, odgovoren za diferenciacijo, dozorevanje, novačenje in aktiviranje humanih eozinofilcev. Reslizumab veže humani IL-5 s pikomolarno afiniteto in zavre njegovo biološko funkcijo; posledično se zmanjšata preživetje in aktivnost eozinofilcev.

Farmakodinamični učinki

Učinek na eozinofilce v sputumu

Učinek reslizumaba pri bolnikih z astmo in zvečanim številom eozinofilcev v sputumu (vsaj 3 %) so ocenili v 15-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji 2. faze z reslizumabom 3 mg/kg. Eozinofilce v sputumu so izmerili v podskupini 38-ih odraslih bolnikov ob koncu zdravljenja. V tej študiji se je odstotek eozinofilcev v sputumu zmanjšal od povprečne izhodiščne vrednosti 17,4 % (standardni odklon: 15,9 %) za 82 % ob koncu zdravljenja v skupini z reslizumabom.

Učinek na eozinofilce v krvi

V kliničnih študijah I in II z reslizumabom 3 mg/kg so opazili zmanjšanje števila eozinofilcev v krvi po prvem odmerku in do konca 52. tedna zdravljenja brez znakov tahifilaksije. V združenih podatkih je bilo povprečno število eozinofilcev ob izhodišču $655 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 476) oz. $654 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 477) za skupino s placebom oz. skupino, zdravljeno z reslizumabom, in $514 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 405) oz. $61 \mu\text{l}^{-1}$ (n = 407) v 52. tednu. Eozinofilci so se začeli vračati proti izhodišču pri tistih bolnikih na reslizumabu, ki so

končali oceno po 90-dnevnem spremljanju ($394 \mu\text{l}^{-1}$, $n = 36$). Zmanjšanja eozinofilcev v krvi so bila povezana z ravnmi reslizumaba.

Zmanjšanje števila eozinofilcev v krvi z reslizumabom, se pri bolnikih, pozitivnih na protitelesa proti reslizumabu, ni razlikovalo od tistega pri bolnikih, ki so bili negativni na protitelesa proti reslizumabu.

Klinična učinkovitost in varnost

Pregled klinične učinkovitosti

Učinkovitost reslizumaba pri eozinofilni astmi (eozinofilci v krvi $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$) so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (študije I do III), ki so trajale od 16 do 52 tednov in vključevale 1.268 bolnikov z zmerno do hudo astmo, ki s srednje visokimi do visokimi odmerki inhaliranih kortikosteroidov (IKS) (vsaj $440 \mu\text{g}$ flutikazonpropionata ali ustreznega zdravila na dan) z drugimi zdravili za obvladovanje ali brez njih ni bila ustrezno urejena; predhodna stabilna imunoterapija na alergene je bila dovoljena.

Študiji I in II sta bili 52-tedenski, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih dvanajstih mesecih vsaj eno poslabšanje astme, ki je zahtevalo uporabo sistemskega kortikosteroida. Dovoljeni so bili vzdrževalni PKS (do 10 mg ekvivalenta prednizona na dan). Bolniki so prejeli bodisi 13 odmerkov placeba ali reslizumaba 3 mg/kg enkrat na 4 tedne.

Študija III je bila 16-tedenska, randomizirana, s placebom nadzorovana študija. Za to študijo ni bilo potrebno predhodno poslabšanje astme. Vzdrževalni PKS ni bil dovoljen. Bolniki so prejeli bodisi štiri odmerke placeba ali reslizumaba $0,3 \text{ mg/kg}$ ali 3 mg/kg enkrat na 4 tedne.

V preglednici 3 so predstavljene demografske in izhodiščne lastnosti za študije I, II in III.

Preglednica 3: Demografske in izhodiščne značilnosti študij astme I do III

| Demografske ali izhodiščne značilnosti | Študija I (n = 489) | Študija II (n = 464) | Študija III (n = 315) |
|--|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Demografski podatki | | | |
| Starost, povprečna v letih | 46,65 | 46,97 | 43,89 |
| Trajanje astme, povprečno v letih | 19,28 | 18,41 | 20,35 |
| Testi pljučne funkcije | | | |
| FEV ₁ ^a pred bronhodilatatorjem, pričakovani povprečni % | 64,31 | 69,21 | 70,14 |
| Število eozinofilcev | | | |
| Izhodiščno povprečno število eozinofilcev v krvi, μl^{-1} | 660 | 649 | 614 |
| Poslabšanja v preteklosti | | | |
| Povprečno število poslabšanj v preteklem letu | 1,99 | 1,94 | 2,03 |
| Delež bolnikov s 4. in 5. korakom po GINA^c | | | |
| GINA 4, % | 68 | 70 | 79 |
| GINA 5, % | 13 | 9 | < 1 |
| Bolniki z neodzivno astmo^d | | | |
| % | 34 | 31 | n/r ^b |
| ^a FEV ₁ = forsirani ekspiratorni volumen v 1 sekundi ^b n/r = ni razpoložljivo ^c Klasifikacija GINA temelji na opredelitvi Globalne iniciative za astmo (GINA-Global Initiative for Asthma): Bolniki s 4. korakom po GINA so prejeli srednje visok do visok odmerek IKS skupaj z drugim zdravilom za obvladovanje. Bolniki s 5. korakom po GINA so prejeli vzdrževalni PKS kod dodatno, dopolnilno zdravilo. ^d Odstotek bolnikov z neodzivno astmo (na podlagi opredelitve neodzivne astme delavnice Ameriškega torakalnega društva (ATS-American Thoracic Society))/Evropskega združenja za dihanje (ERS-European Respiratory Society)) leta 2000) iz študij I in II je bil analiziran <i>post hoc</i> . | | | |

Študiji I in II

Primarno merilo učinkovitosti za študiji I in II je bila pogostnost poslabšanja astme za vsakega bolnika v 52-tedenskem obdobju zdravljenja. V obeh študijah je bilo poslabšanje astme opredeljeno kot poslabšanje astme, ki je zahtevalo naslednjo medicinsko pomoč:

- 1) uporabo sistemskih kortikosteroidov ali zvečanje uporabe IKS 3 ali več dni, in/ali
- 2) z astmo povezano nujno zdravljenje, vključno z vsaj nečim od naslednjega: nenačrtovanim obiskom zdravstvenega delavca, usposobljenega za zdravljenje z nebulatorjem; drugim nujnim zdravljenjem za preprečitev poslabšanja simptomov astme; obiskom oddelka za nujno medicinsko pomoč za zdravljenje, povezano z astmo; ali zdravljenjem v bolnišnici zaradi astme.

Celotna populacija

V študijah I in II so imeli bolniki, ki so prejeli reslizumab 3 mg/kg, značilno zmanjšanje poslabšanj astme (50 % oz. 59 %) v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Celotno zmanjšanje je bilo 54 %.

Preglednica 4: Pogostnost poslabšanj astme v 52-tedenskem obdobju zdravljenja – študiji I in II, združeni podatki (študiji I in II) za celotno populacijo in podskupino GINA 4 in 5

| | Kraki zdravljenja (n) | Stopnja poslabšanja astme ^a | % zmanjšanja |
|--|------------------------------|--|----------------------|
| Podatki po študiji | | | |
| Študija I | Reslizumab 3 mg/kg (n = 245) | 0,90 | 50 % (p < 0,0001) |
| | Placebo (n = 244) | 1,80 | |
| Študija II | Reslizumab 3 mg/kg (n = 232) | 0,86 | 59 % (p < 0,0001) |
| | Placebo (n = 232) | 2,12 | |
| Združeni študiji I in II | | | |
| Celotna populacija | Reslizumab 3 mg/kg (n = 477) | 0,84 | 54 % (p < 0,0001) |
| | Placebo (n = 476) | 1,81 | |
| Podskupina GINA 4 in 5 | Reslizumab 3 mg/kg (n = 383) | 0,85 | 56 % |
| | 95-% IZ ^b | (0,64; 1,12) | |
| | Placebo (n = 380) | 1,95 | |
| | 95-% IZ | (1,50; 2,53) | |
| ^a Stopnja, prilagojena za stratifikacijska dejavnika (izhodiščna uporaba PKS in zemljepisna regija) | | | |
| ^b IZ = interval zaupanja | | | |

V podskupini bolnikov, ki so za obvladovanje poslabšanja astme potrebovali cikle zdravljenja s PKS, se je izkazalo, da reslizumab zmanjšuje pogostnost poslabšanj astme za 56 % (p < 0,0001) v študiji I oz. 60 % (p < 0,0001) v študiji II. Z reslizumabom 3 mg/kg so opazili statistično nepomembno zmanjšanje poslabšanj astme, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje v bolnišnici ali obisk oddelka za nujno medicinsko pomoč (34 % [p = 0,2572] v študiji I oz. 31 % [p = 0,4020] v študiji II).

Delež bolnikov, pri katerih se astma v 52-tedenskem obdobju zdravljenja ni poslabšala, je bil večji v skupini z reslizumabom 3 mg/kg (62 % oz. 75 %) v primerjavi s skupino s placebom (46 % oz. 55 %) v študijah I oz. II.

Bolniki s hudo eozinofilno astmo

V študijah I in II je bila huda eozinofilna astma opredeljena kot vsi bolniki v 4. in 5. koraku po GINA (srednje visok do visok odmerki IKS $\geq 440 \mu\text{g}$ flutikazonpropionata) in še eno zdravilo za obvladovanje, z vzdrževalni PKS ali brez njega) s številom eozinofilcev v krvi $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ na začetku zdravljenja. Kohorta 763 bolnikov v študijah I in II je ta kriterije izpolnjevala in primarni izidi učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 4. V združenih študijah I in II so imeli bolniki, ki so prejeli reslizumab 3 mg/kg, značilno zmanjšanje poslabšanj astme (56 % za podskupino GINA 4 in 5) v primerjavi s placebom.

Učinek reslizumaba 3 mg/kg, danega enkrat na 4 tedne ob sekundarnih opazovanih dogodkih, vključno z FEV₁, Vprašalnikom o kakovosti življenja bolnikov z astmo (AQLQ-Asthma Quality of Life Questionnaire), Vprašalnikom o urejenosti astme (ACQ-Asthma Control Questionnaire) in Indeksom uporabnosti pri simptomih astme (ASUI-Asthma Symptom Utility Index) nadalje podpira učinkovitost reslizumaba 3 mg/kg v primerjavi s placebom. Že po 4 tednih od prvega odmerka reslizumaba (AQLQ 16 tednov) so opazili izboljšanje, ki se je ohranjalo vse do konca 52. tedna.

Rezultati za FEV₁, ACQ in AQLQ so prikazani v spodnji preglednici 5 za celotno populacijo in za podskupino GINA 4 in 5.

Preglednica 5: Razlika v zdravljenju glede na povprečno spremembo od izhodišča za izbrane spremenljivke sekundarne učinkovitosti – združeni podatki (študiji I in II) za celotno populacijo in podskupino GINA 4 in 5

| Spremenljivka učinkovitosti ^a | Celotna populacija | | Podskupina GINA 4 in 5 | |
|--|---|---|----------------------------|----------------------------|
| | Čez 16 tednov | Čez 52 tednov | Čez 16 tednov | Čez 52 tednov |
| FEV ₁ (ml) | | | | |
| Srednja razlika (95-% IZ ^b) (vrednost p) | 117 (73, 160) (p < 0,0001) | 110 (66, 154) (p < 0,0001) | 143 (94, 192) | 129 (80, 179) |
| ACQ | | | | |
| Srednja razlika (95-% IZ) (vrednost 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 | | | | |
| Srednja razlika (95-% IZ) (vrednost 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 Vrednosti predstavljajo razliko v zdravljenju med placebom in reslizumabom 3 mg/kg na podlagi prilagojenih povprečij v določenem časovnem obdobju za vsako skupino zdravljenja, razen za spremembo glede na 16. teden za AQLQ, ki je bila prva časovna točka za oceno AQLQ.

^b IZ = interval zaupanja.

Bolniki s hudo neodzivno eozinofilno astmo

Reslizumab je povzročil pomembno zmanjšanje poslabšanj astme glede na placebo pri neodzivni populaciji (59 %) in odzivni populaciji (49 %). Rezultate so podprli sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti in so bili skladni s celotno populacijo.

Študija III

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba FEV₁ od izhodišča čez 16 tednov. V študiji III so imeli bolniki, ki so prejeli reslizumab 3 mg/kg, značilno večje zvečanje FEV₁ od izhodišča v primerjavi s placebom (razlika v zdravljenju: 160 ml, p = 0,0018). Izboljšanja so opazili za FEV₁ v 4. tednu po prvem odmerku reslizumaba.

Imunogenost

V študijah 3. faze, nadzorovanih s placebom, ki so trajale 16 do 52 tednov, so pri 53 od 983 bolnikov z astmo (5 %), ki so prejeli odmerek reslizumaba 3 mg/kg, pogosto odkrili prehodno prisotnost nizkih titrov protiteles proti reslizumabu. V odprtem podaljškem študiju 3. faze so pri 49 od 1.014 bolnikov z astmo (5 %), ki so do 36 mesecev prejeli odmerek reslizumaba 3 mg/kg, pogosto odkrili prehodno prisotnost nizkih titrov protiteles proti reslizumabu. Kaže, da protitelesa proti reslizumabu ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost reslizumabu. Protitelesa niso vplivala na klinično farmakodinamiko, učinkovitost ali varnost.

Etnična pripadnost

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da med etničnimi skupinami (belci, temnopoltimi in Azijci) ni značilnih razlik v farmakokinetiki reslizumaba. V nebelskih etničnih skupinah so varnostni podatki omejeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom CINQAERO za eno ali več podskupin pediatrične populacije z astmo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

39 pediatričnih bolnikov z astmo, starih od 12 do 17 let, je bilo randomiziranih na reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg ali placebo kot del dveh 52-tedenskih študij poslabšanja (študiji I in II) in eno 16-tedensko študijo pljučne funkcije (študija III). Le v študijah I in II se je od bolnikov zahtevalo vsaj eno poslabšanje astme, ki je zahtevalo uporabo sistemskega kortikosteroida, v letu pred vstopom v študijo. Poslabšanja astme so ocenili samo v študijah poslabšanja (študiji I in II: reslizumab 3 mg/kg [n = 14] in placebo [n = 11]). V tej starostni skupini niso opazili učinka zdravljenja na poslabšanje astme (razmerje pogostnosti poslabšanja astme [reslizumab/placebo] 2,09). Zaradi majhne velikosti vzorca in izhodiščnega neravnovesja, ki je bilo posledica analize podskupine, ni mogoče izpeljati zaključkov glede učinkovitosti pri astmi pri pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Največje koncentracije v serumu približno 80 µg/ml so običajno opazili ob koncu infundiranja. Na splošno koncentracije reslizumaba v serumu od največje vrednosti upadejo na dvofazni način. Po večkratnih odmerkih se serumske koncentracije reslizumaba kopičijo približno 1,5- do 1,9-kratno. Očitnega odstopanja od farmakokinetike reslizumaba, sorazmerne z odmerkom, v razponu odmerka od 0,3 mg/kg do 3,0 mg/kg niso opazili. Med posamezniki so razlike največje in celokupne izpostavljenosti približno 20 do 30 %.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike kaže, da protitelesa proti reslizumabu v obtoku ne vplivajo na sistemske izpostavljenosti reslizumabu.

Porazdelitev

Reslizumab ima volumen porazdelitve približno 5 l, kar kaže na minimalno porazdelitev v ekstravaskularna tkiva.

Biotransformacija

Kot za druga monoklonska protitelesa prevladuje mnenje tudi za reslizumab, da se z encimsko proteolizo razgrajuje v majhne peptide in aminokisliline. Ker se reslizumab veže na topno tarčo, se pričakuje linearen netarčno posredovani očistek.

Izločanje

Očistek reslizumaba je približno 7 ml/uro. Reslizumab ima razpolovni čas približno 24 dni.

Posebne populacije

Starejši

Farmakokinetika reslizumaba je bila pri odraslih (starih 18 do 65 let; n = 759) in starejših bolnikih (starih več kot 65 let; n = 30) podobna.

Pediatrična populacija

Razpon sistemske izpostavljenosti pri bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let (n = 15), se je prekrival s tistim pri drugih skupinah, čeprav je bila mediana vrednosti nekoliko manjša kot pri odraslih bolnikih (starih 18 do 65 let; n = 759) in starejših bolnikih (starih več kot 65 let; n = 30).

Spol

V farmakokinetiki reslizumaba med moškimi in ženskami ni bilo značilnih razlik.

Etnična pripadnost

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da med etničnimi skupinami (belci, temnopolti in Azijci) ni značilnih razlik v farmakokinetiki reslizumaba.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro reslizumaba niso preučevali. Neposredni učinek delovanja jeter na farmakokinetiko reslizumaba se ne pričakuje, saj se protitelesa izločajo v glavnem s katabolizmom. V analizi populacijske farmakokinetike so bili bolniki razvrščeni glede na izhodiščne ravni delovanja jeter. Večina bolnikov je imela normalne teste delovanja jeter (n = 766, približno 95 %) ali blago zvečane teste delovanja jeter (bodisi – v prvem primeru – skupni bilirubin nad zgornjo mejo normalne vrednosti [ULN-upper limit of normal], a enak 1,5-kratni ULN ali nižji, ali – v drugem primeru – aspartat-aminotransferazo višjo od ULN in skupni bilirubin enak ULN ali manj; n = 35, približno 4 %). Značilnih razlik v farmakokinetiki reslizumaba med temi skupinami niso opazili.

Ledvična okvara

Reslizumab je protiteleso z molekularno maso 147 kDa, zato se ne pričakuje, da bi se izločal z urinom. Večina bolnikov v analizi populacijske farmakokinetike je imela normalno delovanje ledvic (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate]) večja ali enaka 90 ml/min/1,73 m²; n = 294, približno 37 %), blago ledvično okvaro (eGFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n = 446, približno 56 %) ali zmerno ledvično okvaro (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n = 63, približno 8 %). Omembe vrednih razlik v farmakokinetiki reslizumaba med temi skupinami delovanja ledvic niso opazili. Reslizumaba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju niso preučili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
ledocet
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Razredčeno zdravilo

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani pri 2 °C - 8 °C in pri 25 °C v raztopini natrijevega klorida 9 ml/ml (0,9 %) za infundiranje, zaščiteno pred svetlobo za obdobje do 16 ur.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so časi in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne trajajo dlje kot 16 ur pri 2 °C–8 °C razen če je razredčitev potekala v kontroliranih okoliščinah in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 ml koncentrata v viali iz prozornega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz butilne gume, prevlečena s poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) in zapečateni z aluminijastim obročkom in belo plastično snemljivo zaporko.

10 ml koncentrata v viali iz prozornega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz butilne gume, prevlečena s poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) in zapečateni z aluminijastim obročkom in modro plastično snemljivo zaporko.

Velikosti pakiranja:

1 viala z 2,5 ml

2 viali z 2,5 ml

1 viala z 10 ml

2 viali z 10 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo CINQAERO je na voljo kot koncentrat za raztopino za infundiranje v viali za enkratno uporabo. Raztopina za infundiranje se uporablja samo intravensko po razredčitvi in jo je treba pripraviti z uporabo aseptične tehnike kot sledi:

Priprava raztopine za infundiranje

1. Zdravilo CINQAERO vzemite iz hladilnika. Viale ne stresajte.
2. Pred uporabo je treba zdravilo pregledati s prostim očesom. Koncentrat je bister do rahlo moten, opalescenten, brezbarven do rahlo rumen. V koncentratu so lahko prisotni beljakovinski delci, ki se lahko pojavijo kot prosojni do beli, amorfni delci, med katerimi so lahko nekateri videti vlaknati. Za beljakovinske raztopine to ni neobičajno. Koncentrata se ne sme uporabiti, če je obarvan (razen rahlo rumen) ali so v njem tujki.
3. Za izvlek potrebne količine koncentrata iz vial(e) je treba uporabiti primerno injekcijsko brizgo (glejte poglavje 4.2).
4. Vsebino brizg(e) počasi dajte v infuzijsko vrečico, ki vsebuje 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Vrečico nežno obrnite, da se raztopina premeša. Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.
5. Preostali koncentrat v viali je treba zavreči.
6. Raztopino za infundiranje je priporočljivo dati takoj po pripravi. Raztopino zdravila CINQAERO, razredčeno v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, se lahko shranjuje v hladilniku pri 2 °C - 8 °C (ali do 25 °C, razen če je razredčitev potekala v kontroliranih okoliščinah in validiranih aseptičnih pogojih), zaščiteno pred svetlobo do 16 ur.
7. Zdravilo CINQAERO je združljivo z infuzijskimi vrečicami iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefina (PO).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1125/001 – 1 viala z 10 ml

EU/1/16/1125/002 – 1 viala z 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 – 2 viali z 10 ml

EU/1/16/1125/004 – 2 viali z 2,5 ml

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. avgust 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 1. junija 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801-2815
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
reslizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 10 mg reslizumaba.

Ena viala z 2,5 ml vsebuje 25 mg reslizumaba.

Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg reslizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, ledocet, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

2 viali

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba, samo po redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1125/001 1 viala z 10 ml

EU/1/16/1125/002 1 viala z 2,5 ml

EU/1/16/1125/003 2 viali z 10 ml

EU/1/16/1125/004 2 viali z 2,5 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CINQAERO 10 mg/ml sterilen koncentrat
reslizumab

Intravenska uporaba, samo po redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml
25 mg/2,5 ml

10 ml
100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje reslizumab

Preden vam bodo dali to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CINQAERO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo CINQAERO
3. Kako se daje zdravilo CINQAERO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CINQAERO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CINQAERO in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo CINQAERO

Zdravilo CINQAERO vsebuje učinkovino reslizumab, monoklonsko protitelo, ki je vrsta beljakovine, ki v telesu prepoznava specifične ciljne snovi in se nanje veže.

Za kaj uporabljamo zdravilo CINQAERO

Zdravilo CINQAERO se uporablja za zdravljenje hude eozinofilne astme pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več), pri katerih bolezen ni urejena kljub prejemanju zdravljenja z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov skupaj s še enim zdravilom za astmo. Eozinofilna astma je vrsta astme, pri kateri imajo bolniki v krvi ali pljučih preveč eozinofilcev. Zdravilo CINQAERO se uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje astme (inhalacijski kortikosteroid in še eno zdravilo za astmo).

Kako deluje zdravilo CINQAERO

Zdravilo CINQAERO zavira aktivnost interlevkina-5 in zmanjša število eozinofilcev v krvi in pljučih. Eozinofilci so bele krvne celice, ki so vpletene v astmatsko vnetje. Interlevkin-5 je beljakovina, ki jo telo proizvaja in ima odločilno vlogo pri astmatskem vnetju z aktiviranjem eozinofilcev.

Kakšne so koristi uporabe zdravila CINQAERO

Zdravilo CINQAERO zmanjša pogostnost poslabšanja astme, izboljša dihanje in zmanjša simptome astme.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo CINQAERO

Zdravila CINQAERO ne smete prejeti:

- če ste alergični na reslizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo CINQAERO, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate okužbo s paraziti ali živite v območju, kjer so okužbe s paraziti pogoste, ali če na tako področje potujete, saj lahko to zdravilo oslabi sposobnost telesa, da se bori proti nekaterim vrstam okužb s paraziti.

Prav tako se posvetujte zdravnikom ali medicinsko sestro, ko vam dajo zdravilo CINQAERO:

- če astma med zdravljenjem s tem zdravilom ostane neurejena ali se poslabša;
- če imate katerega od simptomov alergijske reakcije (srbenje, težave z dihanjem, sopenje, zvišana telesna temperatura, tresenje, omotica, glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje, nelagodje v trebuhu, kožni izpuščaj, rdečina ali oteklost). Pri bolnikih, ki so dobivali to zdravilo, so se pojavile resne alergijske reakcije (glejte poglavje "4. Možni neželeni učinki").

Otroci in mladostniki

To zdravilo NI namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo CINQAERO

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je pomembno zlasti:

- če dobivate druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem;
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste morda potrebovali cepljenje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste dobili to zdravilo.

Učinkovina v tem zdravilu lahko prehaja v materino mleko, vendar le prvih nekaj dni po porodu.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo CINQAERO vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo CINQAERO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 4,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 10-ml vialo oziroma 1,15 mg natrija na 2,5-ml vialo. To je enako 0,23 % oziroma 0,06 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo CINQAERO

Vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik bo določil za vas primeren odmerek. Največji priporočeni odmerek je 3 mg na kg telesne mase. Zdravilo CINQAERO vam bo dano na vsake 4 tedne. Zdravilo CINQAERO vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije (kapanja) v žilo. Infuzija bo trajala približno 20 do 50 minut.

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas bosta med infundiranjem in po njem skrbno spremljala zaradi pojava znakov alergijske reakcije.

Če ste izpustili načrtovani odmerek zdravila CINQAERO

Če ste izpustili načrtovani odmerek zdravila CINQAERO, se z zdravnikom dogovorite za naslednji termin zdravljenja.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo CINQAERO

NE prenehajte zdravljenja z zdravilom CINQAERO, razen če vam tako naroči zdravnik, tudi če se počutite boljše. Prekinitev ali ustavitev zdravljenja s tem zdravilom lahko povzroči, da se simptomi astme ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

- Resne alergijske reakcije
Resne alergijske reakcije se lahko pojavijo občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) med prejetjem zdravila CINQAERO ali potem. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno spremljala za pojav znakov reakcije. Zdravniku ali medicinski sestri **takoj** povejte, če imate katerega od simptomov alergijske reakcije (npr. srbenje, težave z dihanjem, sopenje, zvišana telesna temperatura, tresenje, omotica, glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje, nelagodje v trebuhu, kožni izpuščaj, rdečina ali oteklost).

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvečanje encima (kreatin-fosfokinaze) v krvi

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v mišicah (mialgija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CINQAERO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CINQAERO

- Učinkovina je reslizumab.
En ml koncentrata vsebuje 10 mg reslizumaba (10 mg/ml). Ena viala z 2,5 ml vsebuje 25 mg reslizumaba in ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg reslizumaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, ledocet, saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila CINQAERO in vsebina pakiranja

Zdravilo CINQAERO je bister do rahlo moten, opalescenten, brezbarven do rahlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat). Prisotni so lahko delci. Zdravilo CINQAERO je na voljo v steklenih vialah, ki vsebujejo 2,5 ml ali 10 ml.

Zdravilo CINQAERO je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 2 viali z 2,5 ml, in v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 2 viali z 10 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo CINQAERO je na voljo kot koncentrat za raztopino za infundiranje v viali za enkratno uporabo. Raztopina za infundiranje se uporablja samo intravensko po razredčitvi in jo je treba pripraviti z uporabo aseptične tehnike kot sledi:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Priprava raztopine za infundiranje

1. Zdravilo CINQAERO vzemite iz hladilnika. Viale ne stresajte.
2. Pred uporabo je treba zdravilo pregledati s prostim očesom. Koncentrat je bister do rahlo moten, opalescenten, brezbarven do rahlo rumen. V koncentratu so lahko prisotni beljakovinski delci, ki se lahko pojavijo kot prosojni do beli, amorfni delci, med katerimi so lahko nekateri videti vlaknati. Za beljakovinski raztopine to ni neobičajno. Koncentrata se ne sme uporabiti, če je obarvan (razen rahlo rumen) ali so v njem tujki.
3. Za izvlek potrebne količine koncentrata iz vial(e) je treba uporabiti primerno injekcijsko brizgo (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila).
4. Vsebino brizg(e) počasi dajte v infuzijsko vrečico, ki vsebuje 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Vrečico nežno obrnite, da se raztopina premeša. Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.
5. Preostali koncentrat v viali je treba zavreči.
6. Raztopino za infundiranje je priporočljivo dati takoj po pripravi. Raztopino zdravila CINQAERO, razredčeno v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, se lahko shranjuje v hladilniku pri 2 °C - 8 °C (ali do 25 °C, razen če je razredčitev potekala v kontroliranih okoliščinah in validiranih aseptičnih pogojih), zaščiteno pred svetlobo do 16 ur.
7. Zdravilo CINQAERO je združljivo z infuzijskimi vrečicami iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefina (PO).

Navodila za dajanje

1. Zdravilo CINQAERO mora dati zdravstveni delavec, ki je pripravljen na obvladovanje preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4, Povzetek glavnih značilnosti zdravila). Bolnika je treba opazovati v času infundiranja in še ustrezno obdobje potem. Bolnikom je treba dati navodila za prepoznavanje simptomov resnih alergijskih reakcij.
2. Če je bila raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C - 25 °C).
3. Raztopino za infundiranje je treba infundirati intravensko v 20-50 minutah. Čas infundiranja se lahko razlikuje glede na skupno količino, ki jo je treba infundirati.
4. Raztopine za infundiranje ne infundirajte sočasno z drugimi zdravili skozi isto intravensko linijo. Študij fizikalne ali biokemične združljivosti za ocenjevanje sočasne uporabe reslizumaba z drugimi zdravili niso izvedli.
5. Za infundiranje je treba uporabiti infuzijski set z linijskim, sterilnim, apirogenim filtrom za enkratno uporabo z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 µm). Zdravilo CINQAERO je združljivo z linijskimi infuzijskimi filtri z majhno vezavo beljakovin iz polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF), najlona in celuloznega acetata (CA).
6. Po končanju infuzije izperite infuzijski set s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, da zagotovite, da je bila uporabljena celotna količina zdravila CINQAERO raztopina za infundiranje.

Za navodila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.