

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cinqaero[®], 10 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: reslizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 10 mg reslizumaba (10 mg/mL).

Jedna bočica od 2,5 mL sadrži 25 mg reslizumaba.

Jedna bočica od 10 mL sadrži 100 mg reslizumaba.

Reslizumab je humanizovano monoklonsko antitelo proizvedeno u ćelijama mijeloma miša (NS0) pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 2,5 mL sadrži 0,05 mmol (1,15 mg) natrijuma.

Jedna bočica od 10 mL sadrži 0,20 mmol (4,6 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju .

Bistar do blago zamućen, opalescentan, bezbojan do slabo žut rastvor sa pH 5,5. Mogu biti prisutne proteinske čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cinqaero je indikovao kao dodatna terapija kod odraslih pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom koja nije odgovarajuće kontrolisana i pored primene visoke doze inhalatornih kortikosteroida i drugog leka za terapiju održavanja (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Potrebno je da lek Cinqaero propisuju lekari sa iskustvom u dijagnozi i terapiji gore navedene indikacije (videti odeljak 4.1).

Doziranje

Lek Cinqaero se primenjuje kao intravenska infuzija na svake četiri nedelje.

Pacijenti telesne mase manje od 35 kg ili veće od 199 kg

Preporučena doza je 3 mg/kg telesne mase. Potreban volumen (u mL) iz bočice(a) izračunati na sledeći način: $0,3 \times \text{telesna masa pacijenta (u kg)}$.

Pacijenti telesne mase između 35 kg i 199 kg

Preporučena doza postiže se prema šemi doziranja na osnovu broja bočica, kako je prikazano u Tabeli 1 u nastavku. Preporučena doza zasniva se na telesnoj masi pacijenta i sme se promeniti samo u slučaju značajnih promena u telesnoj masi.

Tabela 1: Šema doziranja na osnovu broja bočica* za pacijente telesne mase između 35 kg i 199 kg

Telesna masa (kg)	Ukupna doza reslizumaba (mg)	Broj bočica**	
		Bočice sa 10mL koncentrata (100 mg reslizumaba)	Bočice sa 2,5mL 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
* Ova šema doziranja bazira se na maksimalnoj dozi od 3 mg/kg.			
** Mora se primeniti nominalni volumen bočica (10 mL ili 2,5 mL za svaku bočicu).			
*** Pacijenti telesne mase veće od 188 kg nisu ispitani.			

Trajanje terapije

Lek Cinquaero je namenjen za dugotrajnu terapiju.

O nastavku terapije odlučuje se najmanje jedanput godišnje na osnovu težine bolesti i stepena kontrole egzacerbacija.

Propuštena doza

Ako se propusti primena infuzije reslizumaba planiranog datuma, doziranje treba nastaviti što pre u indikovanoj dozi i režimu. Ne sme se primeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Dostupni su ograničeni podaci o primeni reslizumaba kod pacijenata starijih od 75 godina. Na osnovu slične izloženosti reslizumabu kod pacijenata starijih od 65 godina u poređenju sa pacijentima uzrasta od 18 do <65 godina, ne preporučuje se prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ne zahteva se prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Cinquaero kod dece i adolescenata uzrasta do 17 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka za decu uzrasta do 11 godina. Trenutno dostupni podaci za adolescente uzrasta od 12 do 17 godina opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primene

Lek je namenjen za intravensku primenu.

Lek Cinquaero se primenjuje samo kao intravenska infuzija. Ne sme se primeniti supkutanim, oralnim ili intramuskularnim putem.

Odgovarajuću zapreminu leka Cinquaero treba dodati u infuzionu kesu koja sadrži 50 mL rastvora za infuziju natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%).

Lek Cinquaero se ne sme primeniti kao bolus injekcija ili kao nerazblaženi koncentrat.

Infuzija se mora odmah prekinuti ako pacijent razvije reakciju preosetljivosti na reslizumab ili neku od pomoćnih supstanci (videti odeljak 4.4).

Uputstvo za primenu

1. Potrebno je da lek Cinquaero primenjuje zdravstveni radnik pripremljen za terapiju reakcija preosetljivosti uključujući anafilaksu (videti odeljak 4.4). Pacijenti se moraju nadzirati tokom trajanja infuzije i odgovarajućeg perioda nakon toga. Pacijente uputiti u to kako da prepoznaju simptome ozbiljne alergijske reakcije.
2. Ako se rastvor za infuziju čuvao u frižideru, pustite da postigne sobnu temperaturu (15 °C-25 °C).
3. Rastvor za infuziju primeniti kao intravensku infuziju u trajanju od 20 do 50 minuta. Trajanje infuzije može varirati zavisno od ukupne zapremine koja se daje infuzijom.
4. Rastvor za infuziju ne sme se primenjivati istovremeno kroz istu intravensku liniju sa drugim lekovima. Nisu sprovedena ispitivanja fizičke ili biohemijske kompatibilnosti da bi se procenila istovremena primena reslizumaba sa drugim lekovima.
5. Za infuziju treba upotrebiti infuzioni set sa ugrađenim sterilnim, nepirogenim, jednokratnim infuzionim filterom, sa niskim afinitetom vezivanja proteina (pora veličine 0,2 mikrometara). Lek Cinquaero je kompatibilan sa ugrađenim infuzionim filtrima sa niskim afinitetom vezivanja proteina izrađenima od polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF), najlona, celuloza acetata (CA).
6. Po završetku infuzije, isprati infuzioni set sterilnim rastvorom za infuziju natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) kako bi se osiguralo da je primenjen sav rastvor za infuziju leka Cinquaero.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reslizumab se ne sme primenjivati za terapiju akutnih egzacerbacija astme.

Tokom terapije mogu nastupiti simptomi vezani za astmu ili egzacerbacije astme. Pacijentima treba savetovati da potraže savet lekara ako im nakon početka terapije, astma i dalje bude nekontrolisana ili se pogorša.

Praćenje

Da bi se unapredilo praćenje bioloških lekova, ime i serijski broj primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Reakcije preosetljivosti i reakcije povezane sa primenom

Zabeležene su akutne sistemske reakcije povezane sa reslizumabom, uključujući anafilaktičke reakcije (videti odeljak 4.8). Ove neželjene reakcije bile su zapažene tokom ili unutar 20 minuta nakon završetka infuzije. Pacijente treba nadzirati tokom primene i tokom odgovarajućeg perioda nakon primene reslizumaba. Ako nastane anafilaktička reakcija, primenu reslizumaba treba odmah prekinuti i osigurati odgovarajuću terapiju; primena reslizumaba mora se trajno prekinuti (videti odeljak 4.3).

Parazitarne infekcije (helmini)

U imunološkom odgovoru na neke infekcije helmintima učestvuju eozinofili. Pacijente sa već postojećim infekcijama helmintima treba lečiti pre početka terapije reslizumabom. Ako se pacijenti inficiraju dok primaju terapiju reslizumabom i ne odgovore na terapiju antihelminticima, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži 4,6 mg natrijuma po bočici od 10 mL (1,15 mg natrijuma po bočici od 2,5 mL), što odgovara 0,23% (0,06%) maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja interakcija reslizumaba. *In vitro* podaci pokazuju da IL-5 i reslizumab najverovatnije neće uticati na aktivnost CYP1A2, 3A4 ili 2B6. Na osnovu karakteristika reslizumaba, ne očekuju se interakcije. Rezultati analize populacione farmakokinetike potvrđuju da istovremena primena bilo antagonista leukotriena, bilo sistemskih kortikosteroida ne utiče na farmakokinetiku reslizumaba (videti odeljak 5.2).

Reslizumab nije ispitan kod pacijenata koji istovremeno uzimaju imunosupresivne lekove koji nisu peroralni kortikosteroidi (OCS); zbog toga profil bezbednosti i efikasnosti reslizumaba kod ovih pacijenata nije poznat.

Reslizumab nije ispitan kod pacijenata koji primaju žive vakcine. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prenosu infekcije sa osoba koje su primile živu vakcinu na pacijente koji primaju reslizumab ili o odgovoru pacijenta koji primaju reslizumab na novu imunizaciju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni reslizumaba kod trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan učinak na reprodukciju. Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene leka Cinqaero tokom trudnoće. Reslizumab ima dugo poluvreme eliminacije (videti odeljak 5.2). To treba uzeti u obzir.

Dojenje

Nije poznato da li se reslizumab izlučuje u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci kod životinja pokazuju da se reslizumab izlučuje u mleko. Kod ljudi se antitela mogu preneti na novorođenčad putem mleka tokom prvih nekoliko dana nakon rođenja. U tom se kratkom periodu ne može se isključiti rizik za dojeno dete. Nakon tog perioda, lek Cinqaero se može primenjivati tokom dojenja ako se to smatra potrebnim.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti kod ljudi. Dostupni pretklinički podaci ne ukazuju na uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Cinqaero nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena reakcija tokom terapije bila je povišena kreatin fosfokinaza u krvi, što se dogodilo kod približno 2% pacijenata. Anafilaktička reakcija (videti odeljak 4.4) javila se kod manje od 1% pacijenata.

Tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja, udeo pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog nekog neželjenog dejstva iznosio je 1% i u grupi koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg i u onoj koja je primala placebo.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije registrovane su sa reslizumabom tokom placebo kontrolisanih studija astme tokom perioda do 52 nedelje terapije dozom 3 mg/kg, intravenski.

Neželjene reakcije su navedene niže u Tabeli 2 prema klasi sistema organa i učestalosti (učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela2: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	anafilaktička reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno	mijalgija*
Ispitivanja	često	Povećana vrednost kreatin fosfokinaze u krvi*
*Videti dalje u tekstu odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Anafilaktička reakcija

Tokom placebom kontrolisanih i otvorenih ispitivanja astme zabeležena je ozbiljna neželjena anafilaktička reakcija, a smatrala se povezanom sa reslizumabom kod 3 pacijenta (0,19%). Te su reakcije bile opažene tokom ili unutar 20 minuta od završetka infuzije reslizumaba i bile su zabeležene već kod druge doze reslizumaba. Potpuno su se povukle uz standardnu terapiju bez rezidualnog učinka. Manifestacije su uključivale zahvaćenost kože ili sluznica, dispneju, zviždanje pri disanju, gastrointestinalne simptome i groznicu. Ovi slučajevi su doveli do prekida terapije. Zbog preklapanja znakova i simptoma, nije bilo moguće svim slučajevima razlikovati anafilaktičku reakciju od neke druge reakcije preosetljivosti i reakcije povezane sa infuzijom (videti odeljak 4.4).

Mijalgija

U placebom kontrolisanim ispitivanjima astme, mijalgija je bila zabeležena u 0,97% pacijenata (10 od 1028) u grupi koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg u poređenju sa 0,55% pacijenata (4 od 730) u grupi koja je primala placebo.

Povišena vrednost kreatin fosfokinaze u krvi

Povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi bila su prolazna i asimptomatska i nisu dovela do prekida terapije.

Maligne bolesti

U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, 6 od 1028 pacijenata (0,6%) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imalo je barem jednu prijavljenu malignu promenu u poređenju sa 2 od 730 pacijenata (0,3%) u grupi koja je primala placebo. Maligne bolesti opažene kod pacijenata lečenih reslizumabom bile su raznolike prirode i nisu zahvatale neku određenu vrstu tkiva.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno (videti odeljak 5.1). Podaci nisu pokazivali razliku u bezbednosnom profilu reslizumaba između pedijatrijskih i odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Najveća pojedinačna doza primenjena intravenski bila je 12,1 mg/kg i nije imala nikakvih kliničkih posledica za tog pacijenta. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzor pacijenta zbog znakova i simptoma neželjenih reakcija i primena odgovarajuće simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; ostali lekovi za sistemska primenu u opstruktivnim bolestima disajnih puteva

ATC šifra: R03DX08

Mehanizam dejstva

Reslizumab je humanizovano monoklonsko antitelo (IgG4, κ) protiv ljudskog interleukina-5 (IL-5). Reslizumab se veže specifično za IL-5 i ometa vezivanje IL-5 za njegove receptore na površini čelije. IL-5 je ključni citokin odgovoran za diferencijaciju, sazrevanje, regrutaciju i aktivaciju ljudskih eozinofila. Reslizumab se veže za ljudski IL-5 pikomolarnim afinitetom blokirajući njegovu biološku funkciju; posledično, preživljavanje i aktivnost eozinofila su smanjeni.

Farmakodinamsko dejstvo

Uticaj na eozinofile u sputumu

Učinak reslizumaba kod pacijenata sa astmom i povećanim brojem eozinofila u sputumu (najmanje 3%) bio je procenjen u 15-nedeljnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji faze 2 u kojoj se davao u dozi od 3 mg/kg. Eozinofili u sputumu bili su izmereni u podgrupi od 38 odraslih pacijenata na kraju terapije. U toj studiji, početna srednja vrednost procenta eozinofila u sputumu od 17,4% (standardna devijacija: 15,9%) u grupi koja je primala reslizumab smanjila se do kraja terapije za 82%.

Uticaj na eozinofile u krvi

U kliničkim studijama I i II sa reslizumabom u dozi od 3 mg/kg, nakon prve doze opažena su smanjenja broja eozinofila u krvi koja su se održala tokom 52 nedelje terapije bez ikakvih znakova tahifilaksije. U objedinjenim podacima, na početku je srednja vrednost broja eozinofila bila 655 mikrolitara⁻¹ (n=476) u grupi koja je primala placebo i 654 mikrolitara⁻¹ (n=477) u terapijskoj grupi koja je primala reslizumab i 514 mikrolitara⁻¹ (n=405) odnosno 61 mikrolitara⁻¹ (n=407) u 52. nedelji. Broj eozinofila počeo se vraćati prema početnim vrednostima kod pacijenata lečenih reslizumabom kod kojih je završena procena nakon 90 dana praćenja (394 mikrolitara⁻¹, n=36). Smanjenje broja eozinofila u krvi bilo je povezano sa koncentracijom reslizumaba.

Smanjenje broja eozinofila u krvi izazvano reslizumabom kod pacijenata sa pozitivnim nalazom antitela protiv reslizumaba nije se razlikovalo od onog kod pacijenata sa negativnim nalazom antitela protiv reslizumaba.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pregled kliničke efikasnosti

Efikasnost reslizumaba kod eozinofilne astme (eozinofili u krvi ≥ 400 mikrolitara⁻¹) bila je procenjena u tri randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije (studije I do III) u trajanju od 16 do 52 nedelje, koje su uključile 1268 pacijenata sa umerenom do teškom astmom koja nije bila odgovarajuće kontrolisana pomoću srednjih do visokih doza inhalatornih kortikosteroida (najmanje 440 mikrograma flutikazon propionata dnevno ili ekvivalent) uz primenu drugih lekova za kontrolu astme ili bez njih; bila je dopuštena prethodna stabilna alergenska imunoterapija.

Studije I i II bile su randomizovane, placebo kontrolisane studije u trajanju od 52 nedelje kod pacijenata sa najmanje jednom egzacerbacijom astme koja je zahtevala primenu sistemskih kortikosteroida tokom prethodnih dvanaest meseci. Bila je dopuštena terapija održavanja peroralnim kortikosteroidima (ekvivalent prednizonu u dozi do 10 mg na dan). Pacijenti su primili ili 13 doza placeba ili reslizumaba u dozi od 3 mg/kg koje su se davale jedanput svake 4 nedelje.

Studija III bila je randomizovana, placebo kontrolisana studija u trajanju od 16 nedelja. Za ovo ispitivanje prethodna egzacerbacija astme nije bila uslov. Nije bila dopuštena terapija održavanja peroralnim kortikosteroidima. Pacijenti su primili četiri doze placeba ili reslizumaba u dozi od 0,3 mg/kg ili 3 mg/kg

koje su se davale jedanput svake 4 nedelje.

Tabela 3 prikazuje demografske i početne karakteristike studija I, II i III.

Tabela 3: Demografske i početne karakteristike Studija I - III

Demografske ili početne karakteristike	Studija I (n=489)	Studija II (n=464)	Studija III (n=315)
Demografske karakteristike			
Uzrast, srednja vrednost u godinama	46,65	46,97	43,89
Trajanje astme, srednja vrednost u godinama	19,28	18,41	20,35
Testovi plućne funkcije			
FEV ₁ ^a pre bronhodilatatora, srednja vrednost % predviđene	64,31	69,21	70,14
Broj eozinofila			
Početna srednja vrednost broja eozinofila u krvi, mikrolitar ⁻¹	660	649	614
Prethodne egzacerbacije			
Srednja vrednost broja, egzacerbacija u prethodnoj godini	1,99	1,94	2,03
Udeo pacijenata u GINA koracima 4 i 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pacijenti sa refraktarnom astmom^d			
%	34	31	NA ^b

^a FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

^b NA=nije dostupno

^c Klasifikacija GINA zasniva se na definiciji Globalne inicijative za astmu (engl. *Global Initiative for Asthma* – GINA):

Pacijenti u koraku 4 prema klasifikaciji GINA primali su srednje do visoke doze inhalatornih kortikosteroida plus drugi lek za kontrolu bolesti.

Pacijenti u koraku 5 prema klasifikaciji GINA dodatno su primili, kao dodatnu terapiju, peroralne kortikosteroide kao terapiju održavanja.

^d Procenat pacijenata sa refraktarnom astmom (na osnovu definicije refraktarne astme sa radionice Američkog torakalnog društva [engl. *American Thoracic Society* – ATS]/Evropskog respiratornog društva [engl. *European Respiratory Society* – ERS] 2000. godine) u Studijama I i II bio je analiziran *post hoc*.

Primarna mera efikasnosti u studijama I i II bila je učestalost egzacerbacija astme kod svakog pacijenta tokom perioda terapije od 52 nedelje. U obe studije je egzacerbacija astme bila definisana kao pogoršanje astme koje je zahtevalo sledeću terapiju:

1) primenu sistemskih kortikosteroida ili povećanu primenu inhalacionih kortikosteroida tokom 3 ili više dana, i/ili 2) hitnu terapiju astme koja je uključivala najmanje jedno od sledećeg: neplaniranu posetu zdravstvenom radniku zbog terapije nebulizacijom ili druge hitne terapije radi sprečavanja pogoršanja simptoma astme; odlazak u službu hitne pomoći radi terapije povezane sa astmom; ili hospitalizacija zbog astme.

Ukupna populacija

U studijama I i II, pacijenti koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno smanjenje egzacerbacija astme (50% odnosno 59%) u poređenju sa placebo (videti tabelu 4). Ukupno smanjenje iznosilo je 54%.

Tabela 4: Učestalost egzacerbacija astme tokom 52- nedelje terapije –studije I i II, integrisani podaci (studije I i II) za ukupnu populaciju i podgrupu GINA 4 i 5

	Terapijske grupe (n)	Stopa astme ^a	% smanjenja
Podaci po pojedinačnoj studiji			
Studija I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
Studija II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Integrisane studije I i II			
Ukupna populacija	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Podgrupa GINA 4 i 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383)	0,85	56%
	95% CI ^b	(0,64; 1,12)	
	Placebo (n=380)	1,95	
	95% CI	(1,50; 2,53)	

^a Stopa prilagođena za stratifikacijske činioce (početna primena peroralnih kortikosteroida i geografska regija).

^b CI = interval pouzdanosti

U podgrupi pacijenata kojima su bile potrebne terapijske kure peroralnim kortikosteroidima zbog terapije egzacerbacije astme pokazalo se da je reslizumab smanjio učestalost egzacerbacija astme za 56% (p<0,0001) u studiji I i 60% (p<0,0001) u studiji II. Uz reslizumab u dozi od 3 mg/kg bilo je opaženo smanjenje egzacerbacija astme koje rezultiraju hospitalizacijom ili odlaskom u službu hitne pomoći, a koje nije bilo statistički značajno (34% [p=0,2572] u studiji I i 31% [p=0,4020] u studiji II).

U studijama I i II, udeo pacijenata koji nisu imali egzacerbaciju astme tokom 52 nedelje terapije bio je veći u grupi koja je primala reslizumab u dozi od 3 mg/kg (62% odnosno 75%) nego u grupi koja je primala placebo (46% odnosno 55%).

Pacijenti sa teškom eozinofilnom astmom

U studijama I i II, teška eozinofilna astma definisana je kao astma kod svakog pacijenta u koracima 4 i 5 prema klasifikaciji GINA (srednje do visoke doze inhalacionih kortikosteroida [≥ 440 mikrograma flutikazon propionata] plus drugi lek za kontrolu bolesti, uz održavanje ili bez održavanja peroralnim kortikosteroidima) sa brojem eozinofila u krvi od ≥ 400 mikrolitara⁻¹ na početku terapije. Ovaj je kriterijum zadovoljila kohorta od 763 pacijenata u studijama I i II, a primarni ishod efikasnosti prikazan je u tabeli 4. U integrisanim studijama I i II, pacijenti koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno smanjenje egzacerbacija astme (56% u podgrupi GINA 4 i 5) u poređenju sa onima koji su primali placebo.

Učinak reslizumaba, primenjenog u dozi od 3 mg/kg jedanput svake 4 nedelje na sekundarne mere ishoda, uključujući FEV₁, Upitnik o kvalitetu života sa astmom (engl. *Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ), Upitnik o kontroli astme (engl. *Asthma Control Questionnaire* – ACQ) i Indeks učestalosti i težine simptoma astme (engl. *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI), dodatno govori u prilog efikasnosti reslizumaba u dozi od 3 mg/kg u poređenju sa placebo. Poboľšanja su bila zapažena već u 4. nedelji (AQLQ u 16. nedelji) nakon prve doze reslizumaba i održala su se tokom 52 nedelje.

Rezultati za FEV₁, ACQ i AQLQ prikazani su niže u Tabeli 5 za ukupnu populaciju i za podgrupu GINA 4 i 5.

Tabela 5: Terapijska razlika u srednjoj vrednosti promene od početnih vrednosti u odabranim sekundarnim varijablama efikasnosti – integrisani podaci (studija I i II) za ukupnu populaciju i podgrupu GINA 4 i 5

	Ukupna populacija		Podgrupa GINA 4 i 5	
Varijabla efikasnosti ^a	Tokom 16 nedelja	Tokom 52 nedelje	Tokom 16 nedelja	Tokom 52 nedelje
FEV ₁ (mL)				
Srednja vrednost razlike (95% CI ^b) (p-vrednost)	117 (73,160) (p<0,0001)	110 (66,154) (p<0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Srednja vrednost razlike (95% CI) (p-vrednost)	-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 vrednost razlike (95% CI) (p-vrednost)	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 Ove vrednosti predstavljaju terapijsku razliku između placeba i reslizumaba u dozi od 3 mg/kg na bazi prilagođenih srednjih vrednosti tokom određenog perioda u svakoj terapijskoj grupi, osim promene do 16. nedelje za AQLQ, što je bila prva vremenska tačka u kojoj je bio procenjen AQLQ.				
^b CI = interval pouzdanosti.				

Pacijenti sa teškom refraktornom eozinofilnom astmom

U populaciji sa refraktornom (59%) i onoj sa nerefraktornom (49%) astmom, reslizumab je značajno smanjio egzacerbacije astme u odnosu na placebo. Rezultati su bili podržani sekundarnim ishodima efikasnosti i u skladu sa onima u ukupnoj populaciji.

Studija III

Primarna mera ishoda bila je promena od početne vrednosti FEV₁ tokom 16 nedelja. U studiji III, pacijenti koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg imali su značajno veće povećanje FEV₁ u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa onima koji su primali placebo (terapijska razlika: 160 mL, p=0,0018). Poboljšanja u FEV₁ bila su zabeležena 4 nedelje nakon prve doze reslizumaba.

Imunogenost

U placebo kontrolisanim studijama faze 3 u trajanju od 16 do 52 nedelje, u 53 od 983 pacijenata s astmom (5%) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg otkriven je nizak titar često prolaznih antitela protiv reslizumaba. U otvorenom nastavku ispitivanja faze 3, nizak titar često prolaznih antitela protiv reslizumaba otkriven je u 49 od 1014 pacijenata s astmom (5%) koji su primali reslizumab u dozi od 3 mg/kg do 36 meseci. Čini se da antitela protiv reslizumaba ne utiču na sistemsku izloženost reslizumabu. Ta antitela nisu uticala na kliničku farmakodinamiku, efikasnost ili bezbednost.

Rasa

Analize populacione farmakokinetike pokazale su da nema značajne razlike u farmakokinetici reslizumaba između rasnih grupa (bela, crna i azijska). Bezbednosni podaci u crnoj i azijskoj populaciji su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Cinquaero u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za astmu (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Trideset devet pedijatrijskih pacijenata sa astmom u uzrastu od 12 do 17 godina bilo je randomizovano da prima reslizumab u dozi 0,3 mg/kg, reslizumab u dozi od 3 mg/kg ili placebo u sklopu dve studije egzacerbacije u trajanju od 52 nedelje (studija I i II) i jednog ispitivanja funkcije pluća u trajanju od 16 nedelja (studija III). Pacijenti su morali imati najmanje jednu egzacerbaciju astme koja je zahtevala primenu sistemskih kortikosteroida u godinu dana pre ulaska u ispitivanje samo u studijama I i II. Egzacerbacija astme bila je procenjena samo u ispitivanjima egzacerbacije (studija I i II: reslizumab u dozi od 3 mg/kg [n=14] i placebo [n=11]). Nije bio zapažen terapijski učinak na egzacerbacije astme u ovoj uzrastnoj grupi (odnos stopa egzacerbacije astme [reslizumab/placebo] od 2,09). S obzirom na mali uzorak i početne razlike proizašle iz analize podgrupa, ne može se izvući nikakav zaključak u pogledu efikasnosti kod astme u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Maksimalne koncentracije u serumu od približno 80 mikrograma/mL obično se zapažaju na kraju infuzije. Koncentracije reslizumaba u serumu uglavnom opadaju od vršnih vrednosti na bifazični način. Nakon višestrukih doza, koncentracija reslizumaba u serumu poveća se približno 1,5-1,9 puta. Nije bilo zapaženo vidljivo odstupanje od farmakokinetike proporcionalne dozi za reslizumab u rasponu doza od 0,3 mg/kg do 3,0 mg/kg. Interindividualna varijabilnost maksimalne i ukupne izloženosti približno je 20-30%. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize čini se da antitela protiv reslizumaba u cirkulaciji ne utiču na sistemsku izloženost reslizumabu.

Distribucija

Reslizumab ima volumen distribucije od približno 5 L, što ukazuje na minimalnu distribuciju u ekstravaskularna tkiva.

Biotransformacija

Kao i druga monoklonska antitela, smatra se da se reslizumab razgrađuje enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline. Kako se reslizumab veže za rastvorljiv ciljani molekul, očekuje se linearni klirens koji nije posredovan ciljnim molekulom.

Eliminacija

Klirens reslizumaba približno je 7 mL/sat. Reslizumab ima poluvreme eliminacije od približno 24 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Farmakokinetika reslizumaba bila je slična kod odraslih (uzrast od 18 do 65 godina; n=759) i starijih pacijenata (stariji od 65 godina; n=30).

Pedijatrijska populacija

Raspon sistemske izloženosti kod pacijenata u uzrastu od 12 do manje od 18 godina (n=15) preklapao se sa onim u drugim grupama, iako je medijana vrednosti bila nešto niža nego kod odraslih pacijenata (u uzrastu od 18 do 65 godina; n=759) i starijih pacijenata (stariji od 65 godina; n=30).

Pol

Farmakokinetika reslizumaba nije se značajno razlikovala između muškaraca i žena.

Rasa

Analize populacione farmakokinetike pokazale su da nema značajne razlike u farmakokinetici reslizumaba između rasnih grupa (bela, crna i azijska).

Oštećenje funkcije jetre

Reslizumab nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se nikakav direktan uticaj funkcije jetre na farmakokinetiku reslizumaba zato što se antitela u načelu uklanjaju katabolizmom. U analizi populacione farmakokinetike pacijenti su bili klasifikovani prema početnom nivou funkcije jetre. Većina pacijenata imala je normalne rezultate testova funkcije jetre (n=766, približno 95%) ili blago povećane vrednosti testova funkcije jetre (bilo, u prvom slučaju, ukupni bilirubin iznad gornje granice normalnih vrednosti [GGN], ali ispod ili jednako 1,5 puta GGN ili, u drugom slučaju, aspartat aminotransferaza iznad GGN i ukupni bilirubin ispod ili jednako GGN; n=35, približno 4%). Nije zapažena značajna razlika u farmakokinetici reslizumaba između ovih grupa.

Oštećenje funkcije bubrega

Reslizumab je antitelo molekularne mase od 147 kDaltona pa se ne očekuje da će biti izlučen u mokraći. Većina pacijenata u analizi populacione farmakokinetike imala je normalnu funkciju bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR]) veća ili jednaka 90 mL/min/1,73 m²; n=294, približno 37%), blago oštećenu funkciju bubrega (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²; n=446, približno 56%) ili umereno oštećenu funkciju bubrega (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²; n=63, približno 8%). Nisu bile zapažene nikakve znatnije razlike u farmakokinetici reslizumaba između ovih grupa sa različitom funkcijom bubrega. Reslizumab nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i terminalnim stadijumom bolesti bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

natrijum-acetat, trihidrat
sirćetna kiselina, glacijalna
saharoza
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

Razblaženi lek

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora na temperaturi od 2 °C do 8 °C i na 25 °C u rastvoru natrijum-hlorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%) zaštićeno od svetlosti do 16 sati.

Sa mikrobiološkog gledišta, lek treba primeniti odmah. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja leka pre primene odgovornost su korisnika i obično ne bi smeli biti duži od 16 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C-8 °C), u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja leka

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena čepom od butil gume obložene poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) preko kog se nalazi aluminijski prsten i beli plastični *flip-off* poklopac. 1 bočica sadrži 2,5 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica sa 2,5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

ili

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena čepom od butil gume obložene poli(etilen-ko-tetrafluoroetilenom) preko kog se nalazi aluminijski prsten i plavi plastični *flip-off* poklopac. 1 bočica sadrži 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Cinquaero se isporučuje kao koncentrat za rastvor za infuziju u bočici za jednokratnu primenu. Rastvor za infuziju namenjen je samo za intravensku primenu posle razblaživanja i treba da bude pripremljen pomoću aseptične tehnike na sledeći način:

Priprema rastvora za infuziju

1. Izvadite lek Cinquaero iz frižidera. Nemojte tresti bočicu.
2. Pre primene treba pregledati izgled leka. Koncentrat je bistar do blago zamućen, opalescentan, bezbojan do slabo žut. U koncentratu mogu biti prisutne proteinske čestice koje izgledaju kao prozirne do bele amorfne čestice, od kojih neke mogu izgledati vlaknasto. To nije neobično za proteinske rastvore. Koncentrat se ne sme primeniti ako je obojen (osim ako je slabo žut) ili ako su prisutne strane čestice.
3. Za izvlačenje potrebne količine koncentrata iz bočice(a), potrebno je upotrebiti prikladan injekcioni špric (videti odeljak 4.2).
4. Polako ubrizgajte sadržaj šprica u infuzionu kesu koja sadrži 50 mL rastvora natrijum-hlorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%). Nežno okrenite kesu naopako da se rastvor promeša. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa rastvorom natrijum-hlorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%).

5. Sav koncentrat preostao u bočici mora se baciti.
6. Preporučuje se da se rastvor za infuziju primeni odmah nakon pripreme. Rastvor leka Cinqaero razblažen u rastvoru natrijum-hlorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%) može se čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C (ili ne iznad 25 °C ako je razblaženje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima), zaštićen od svetlosti do 16 sati.
7. Lek Cinqaero je kompatibilan sa infuzionim kesama od polivinilhlorida (PVC) ili poliolefina (PO).

Uputstvo za primenu

Za uputstvo o doziranju pogledajte odeljak 4.2.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Cinqaero, 25 mg/2,5 mL: 000457591 2023
Cinqaero, 100 mg/10 mL: 000457592 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.04.2019.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2024.