

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CINQAERO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje reslizumabum 10 mg (10 mg/ml).

Jedna injekční lahvička o objemu 2,5 ml obsahuje reslizumabum 25 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje reslizumabum 100 mg.

Reslizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vytvářená myšimi myelomovými buňkami (NS0) technologií rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička o objemu 2,5 ml obsahuje 0,05 mmol (1,15 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 0,20 mmol (4,6 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně zakalený, opalescentní, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok s pH 5,5. Může obsahovat částice proteinu.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CINQAERO je indikován jako doplňková léčba u dospělých pacientů se závažným eozinofilním astmatem nedostatečně kontrolovaným i přes užívání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů plus dalšího léčivého přípravku pro kontrolu astmatu (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CINQAERO musí předepisovat lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou výše zmíněné indikace (viz bod 4.1).

#### Dávkování

Přípravek CINQAERO se podává v intravenózní infuzi jednou za čtyři týdny.

*Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebo vyšší než 199 kg*

Doporučená dávka je 3 mg/kg tělesné hmotnosti. Objem roztoku (v ml) z injekční lahvičky (lahviček), který je třeba podat, se vypočítá následujícím způsobem: 0,3 x tělesná hmotnost pacienta (v kg).

*Pacienti s tělesnou hmotností mezi 35 kg a 199 kg*

Doporučená dávka se docílí pomocí dávkovacího schématu vycházejícího z objemu injekční lahvičky uvedeného v tabulce 1 níže. Doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti pacienta a měla by se upravit pouze u významných změn tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1: Schéma dávkování vycházející z objemu injekční lahvičky\* pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 35 kg a 199 kg**

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka reslizumabu (mg)	Počet injekčních lahviček daného objemu**	
		Injekční lahvičky s 10 ml koncentrátu (100 mg reslizumabu)	Injekční lahvičky s 2,5 ml koncentrátu (25 mg reslizumabu)
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

\* Toto schéma dávkování vychází z maximální dávky 3 mg/kg.  
 \*\* Musí se použít nominální objem injekčních lahviček (10 ml nebo 2,5 ml pro každou injekční lahvičku).  
 \*\*\* Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 188 kg nebyli hodnoceni.

#### *Délka léčby*

Přípravek CINQAERO je určen pro dlouhodobou léčbu.

Rozhodnutí o pokračování léčby je třeba učinit nejméně jednou za rok podle závažnosti onemocnění a úrovně kontroly exacerbací.

#### *Vynechaná dávka*

Jestliže je vynechána infuze reslizumabu, která měla být podána k plánovanému datu, má být co nejdříve obnoveno podávání při indikované dávce a režimu. Nesmí se zdvojnásobit následující dávka, aby se nahradila dávka vynechaná.

#### *Zvláštní populace*

##### Starší pacienti

Údaje o použití reslizumabu u pacientů starších 75 let jsou omezené. Vzhledem k tomu, že u pacientů starších 65 let byla pozorována podobná expozice reslizumabu jako u pacientů ve věku od 18 do < 65 let, nedoporučuje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není potřebná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CINQAERO u dětí a dospívajících ve věku do 17 let pro indikace přípravku CINQAERO nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje pro děti ve věku do 11 let. V současnosti dostupné údaje pro dospívající ve věku od 12 do 17 let jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek CINQAERO je určen pouze pro intravenózní infuzi. Nesmí být podáván subkutánně, perorálně ani intramuskulárně.

Do infuzního vaku obsahujícího 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se nadávkuje odpovídající dávka přípravku CINQAERO.

Naředěný léčivý přípravek se poté podává jako 20-50minutová intravenózní infuze skrze sterilní apyrogenní jednorázový infuzní filtr s nízkou vazbou proteinů (0,2 µm). Přípravek CINQAERO se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako neředěný koncentrát.

Infuze musí být okamžitě ukončena, pokud se u pacienta dostaví hypersenzitivní reakce na reslizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 4.4).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Reslizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

Během léčby se mohou vyskytovat příznaky související s astmatem nebo exacerbace. Pacientům je nutno sdělit, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že je astma nadále nezvládnuté nebo se po zahájení léčby zhorší.

### Hypersenzitivita a reakce v místě aplikace

V souvislosti s podáváním reslizumabu byly hlášeny akutní systémové reakce, včetně anafylaktické reakce (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány během infuze nebo do 20 minut po jejím dokončení. Během podávání reslizumabu a po odpovídající dobu po jeho podání pacienti mají být sledováni. Pokud dojde k anafylaktické reakci, podávání reslizumabu musí být okamžitě zastaveno a musí být zahájena vhodná léčba; podávání reslizumabu musí být trvale ukončeno (viz bod 4.3).

### Infekce parazity (helmintóza)

Eozinofily mohou být součástí imunologické odpovědi na některé helmintické infekce. Pacienti s již existující helmintickou infekcí musí být přeléčeni ještě před zahájením léčby reslizumabem. Pokud budou pacienti infikováni během léčby reslizumabem a nezareagují na léčbu antihelmintiky, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S reslizumabem nebyly provedeny žádné formální klinické studie lékových interakcí. Údaje *in vitro* naznačují, že není pravděpodobné, že by IL-5 a reslizumab ovlivňovaly aktivitu CYP1A2, 3A4 nebo 2B6. Na základě vlastností reslizumabu se neočekávají mezilékové interakce. Výsledky farmakokinetické analýzy populací potvrzují, že současné použití buď leukotrienových antagonistů nebo systémových kortikosteroidů neovlivňuje farmakokinetiku reslizumabu (viz bod 5.2).

Reslizumab nebyl studován u pacientů současně užívajících jiné imunosupresivní léčivé přípravky než perorální kortikosteroidy (*oral corticosteroids*, OCS); proto je profil bezpečnosti a účinnosti reslizumabu u těchto pacientů neznámý.

Reslizumab nebyl studován u pacientů, kterým byly podány živé vakcíny. Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce z osob, kterým byly podány živé vakcíny, na pacienty užívající reslizumab, ani o odpovědi pacientů užívajících reslizumab po provedení nové imunizace.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o podávání reslizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Podávání přípravku CINQAERO během těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je třeba vzít v úvahu, že reslizumab má dlouhý poločas (viz bod 5.2).

##### Kojení

Není známo, zda se reslizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování reslizumabu do mléka. U člověka se během několika prvních dnů po porodu mohou předávat protilátky novorozencům mateřským mlékem. V tomto krátkém období nelze vyloučit riziko pro kojence. Poté je možné přípravek CINQAERO používat během kojení tam, kde je to vhodné.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka. Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CINQAERO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby, který se vyskytl cca u 2 % pacientů, byla zvýšená kreatinfosfokináza v krvi. Anafylaktická reakce (viz bod 4.4) se projevila u méně než 1 % pacientů.

Během kontrolovaných klinických studií byl podíl pacientů, jejichž účast byla předčasně ukončena z důvodu nežádoucí příhody, 5 % ve skupině užívající přípravek reslizumab v dávce 3 mg/kg i ve skupině užívající placebo.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Celkem dostalo nejméně jednu dávku reslizumabu 2 195 subjektů. Z těchto subjektů 1 006 pacientů s astmatem užívalo přípravek nejméně 6 měsíců, 759 jej užívalo nejméně 1 rok a 237 déle než 2 roky

(až 3 roky). Následující nežádoucí účinky reslizumabu byly hlášeny během placebem kontrolovaných studií astmatu trvajících až 52 týdnů léčby s dávkou 3 mg/kg podávanou intravenózně (1 028 pacientů). Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů a frekvence (frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Anafylaktická reakce*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Méně časté	Myalgie*
<i>Vyšetření</i>	Časté	Kreatinfosfokináza v krvi zvýšená*

\*Viz podbod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Anafylaktická reakce*

Anafylaktická reakce, která je závažným nežádoucím účinkem, byla během placebem kontrolovaných, nezaskených studií astmatu hlášena a považována za související s reslizumabem u 3 pacientů (0,19 %). Tyto reakce byly pozorovány během infuze reslizumabu nebo do 20 minut po jejím dokončení a byly hlášeny již u druhé dávky reslizumabu. Zcela vymizely po standardní léčbě bez reziduálních účinků. Projevy zahrnovaly postižení kůže nebo sliznic, dyspnoe, sípot, gastrointestinální symptomy a třesavku. Tyto případy vedly k ukončení léčby. Vzhledem k překrývání známek a příznaků nebylo ve všech případech možné rozlišit mezi anafylaktickou reakcí, jinou hypersenzitivní reakcí a reakcí související s infuzí (viz bod 4.4).

##### *Myalgie*

Myalgie byla hlášena u 0,97 % pacientů (10 z 1 028) ve skupině s 3 mg/kg reslizumabu v placebem kontrolovaných studiích astmatu ve srovnání s 0,55 % pacientů (4 ze 730) ve skupině s placebem.

##### *Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi*

Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi bylo přechodné a asymptomatické a nevedlo k předčasnému ukončení léčby.

##### Malignity

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl u 6 z 1 028 pacientů (0,6 %), jimž byl podáván reslizumab v dávce 3 mg/kg, hlášen nejméně jeden maligní novotvar ve srovnání se 2 ze 730 pacientů (0,3 %) ve skupině užívající placebo. Malignity zjištěné u pacientů léčených přípravkem reslizumab byly různého charakteru a nesouvisely s žádným konkrétním typem tkáně.

##### Pediatrická populace

Zkušenost s pediatrickými pacienty je omezená (viz bod 5.1). Údaje nenaznačily rozdíl v bezpečnostním profilu reslizumabu u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými pacienty.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší jednotlivá uváděná dávka podaná intravenózně byla 12,1 mg/kg a neměla pro pacienta žádné klinické následky. Při předávkování se doporučuje sledovat, zda pacient nevykazuje známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a zajistit vhodnou symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; ATC kód: R03DX08

#### Mechanismus účinku

Reslizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG4,  $\kappa$ ) proti lidskému interleukinu-5 (IL-5). Reslizumab se specificky váže na IL-5 a interferuje s vazbou IL-5 na receptory pro IL-5 na buněčném povrchu. IL-5 je klíčový cytokin zodpovídající za diferenciaci, zrání, migraci a aktivaci lidských eozinofilů. Reslizumab váže lidský IL-5 s pikomolární afinitou a blokuje jeho biologickou funkci; v důsledku toho je přežívání eozinofilů zkráceno a jejich aktivita snížena.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinek na eozinofily ve sputu*

Účinek reslizumabu u pacientů s astmatem a zvýšeným počtem eozinofilů ve sputu (nejméně 3 %) byl hodnocen v 15týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 2 s reslizumabem v dávce 3 mg/kg. Eozinofily ve sputu byly měřeny u podskupiny 38 dospělých pacientů na konci léčby. V této studii se ve skupině užívající reslizumab procentuální podíl eozinofilů ve sputu snížil oproti střední hodnotě výchozího stavu o 17,4 % (směrodatná odchylka: 15,9 %) o 82 % na konci léčby.

##### *Účinek na eozinofily v krvi*

V klinických studiích I a II s reslizumabem v dávce 3 mg/kg byl zjištěn pokles počtu eozinofilů v krvi po první dávce; udržel se po celou 52týdenní dobu léčby beze známek tachyfyaxe. Ve sloučených datech byly ve skupinách léčených placebem a reslizumabem výchozí střední hodnoty počtů eozinofilů  $655 \mu\text{l}^{-1}$  (n=476) a  $654 \mu\text{l}^{-1}$  (n=477) a v 52. týdnu  $514 \mu\text{l}^{-1}$  (n=405) a  $61 \mu\text{l}^{-1}$  (n=407) (v uvedeném pořadí). U pacientů léčených reslizumabem, kteří absolvovali následné sledování s vyhodnocením po 90 dnech, se eozinofily začaly vracet k výchozím hodnotám ( $394 \mu\text{l}^{-1}$ , n=36). Pokles počtu eozinofilů v krvi souvisel s hladinou reslizumabu.

Pokles počtu eozinofilů v krvi vyvolaný reslizumabem u pacientů s pozitivními protilátkami proti reslizumabu se nelišil od poklesu u pacientů s negativními protilátkami proti reslizumabu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Přehled klinické účinnosti*

Účinnost reslizumabu u eozinofilního astmatu (eozinofily v krvi  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie I až III) trvajících 16 až 52 týdnů, kterých se zúčastnilo 1 268 pacientů se středně závažným až závažným astmatem nedostatečně zvládnutým při střední až vysoké dávce inhalačních kortikosteroidů (ICS) (nejméně 440  $\mu\text{g}$  flutikason-propionátu denně nebo ekvivalentní dávka), kteří užívali jiné prostředky ke kontrole astmatu nebo nikoli; předchozí stabilní imunoterapie alergenů byla povolena.

Studie I a II byly 52týdenní randomizované, placebem kontrolované studie u pacientů, kteří měli nejméně jednu exacerbaci astmatu vyžadující použití systémových kortikosteroidů v posledních dvanácti měsících. Udržovací léčba OCS (do 10 mg ekvivalentu prednisonu denně) byla povolena. Pacientům bylo podáno buď 13 dávek placeba nebo reslizumabu (3 mg/kg) vždy jednou za 4 týdny.

Studie III byla 16týdenní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Tato studie nekladla žádný požadavek na předchozí exacerbaci astmatu. Udržovací léčba OCS nebyla povolena. Pacientům byly podány buď čtyři dávky placeba nebo reslizumabu (0,3 mg/kg nebo 3 mg/kg) vždy jednou za 4 týdny.

Tabulka 3 uvádí demografické údaje a výchozí charakteristiky pro studii I, II a III.

**Tabulka 3: Demografické údaje a výchozí charakteristiky pro studie astmatu I-III**

Demografický údaj nebo výchozí charakteristika	Studie I (n=489)	Studie II (n=464)	Studie III (n=315)
<b>Demografický údaj</b>			
Průměrný věk v letech	46,65	46,97	43,89
Průměrné trvání astmatu v letech	19,28	18,41	20,35
<b>Testy plicní funkce</b>			
Predikovaný průměr FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> v % před podáním bronchodilatátoru	64,31	69,21	70,14
<b>Počet eozinofilů</b>			
Výchozí průměrný počet eozinofilů v krvi, $\mu\text{l}^{-1}$	660	649	614
<b>Anamnéza exacerbací</b>			
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce	1,99	1,94	2,03
<b>Podíl pacientů v kroku 4 a 5 podle GINA<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	< 1
<b>Pacienti s refrakterním astmatem<sup>d</sup></b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>

<sup>a</sup> FEV<sub>1</sub>=jednosekundová vitální kapacita při usilovném výdechu  
<sup>b</sup> NA=není k dispozici  
<sup>c</sup> Klasifikace GINA je založena na definici Globální iniciativy pro astma (*Global Initiative for Asthma*, GINA):  
Krok 4 podle GINA – pacienti užívali střední až vysokou dávku ICS plus další prostředek ke kontrole astmatu.  
Krok 5 podle GINA – pacienti navíc užívali jako adjuvantní léčbu udržovací OCS.  
<sup>d</sup> Procento pacientů s refrakterním astmatem (podle definice refrakterního astmatu vytvořené v roce 2000 na setkání Americké thorakální společnosti (*American Thoracic Society*, ATS) / Evropské společnosti pro respirační onemocnění (*European Respiratory Society*, ERS)) ve studii I a II bylo analyzováno dodatečně.

#### Studie I a II

Primárním měřítkem účinnosti jak ve studii I, tak ve studii II byla frekvence exacerbací astmatu u jednotlivých pacientů během 52týdenního období léčby. V obou studiích byla exacerbace astmatu definována jako zhoršení astmatu, které si vyžádalo následující lékařský zákrok:

- 1) použití systémových kortikosteroidů nebo zvýšené využití léčby ICS po dobu 3 nebo více dní, a/nebo
- 2) neodkladný léčebný zákrok související s astmatem a zahrnující nejméně jednu z následujících možností: neplánovaná návštěva zdravotníka za účelem nasazení léčby rozprašovačem (nebulizátorem) nebo jiná urgentní léčba zabraňující zhoršení symptomů astmatu; návštěva lékařské pohotovosti v souvislosti s léčbou astmatu nebo hospitalizace v souvislosti s astmatem.

### Celková populace

Ve studiích I a II u pacientů užívajících reslizumab v dávce 3 mg/kg došlo ve srovnání s placebem k významnému snížení exacerbací astmatu (o 50 %, resp. 59 %) (viz tabulka 4). Celkové snížení bylo 54 %.

**Tabulka 4: Frekvence exacerbací astmatu během 52týdenního období léčby – studie I a II, sloučené údaje (studie I a II) pro celkovou populaci a podskupinu GINA 4 a 5**

	Léčebné skupiny (n)	Míra exacerbací astmatu <sup>a</sup>	% snížení
<b>Údaje dle studie</b>			
<b>Studie I</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50 % (p < 0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
<b>Studie II</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59 % (p < 0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
<b>Sloučené studie I a II</b>			
<b>Celková populace</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54 % (p < 0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
<b>Podskupina GINA 4 a 5</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) 95 % CI <sup>b</sup>	0,85 (0,64; 1,12)	56 %
	Placebo (n=380) 95 % CI	1,95 (1,50; 2,53)	

<sup>a</sup> Míra upravená podle stratifikačních faktorů (výchozí užívání OCS a zeměpisná oblast).  
<sup>b</sup> CI = Interval spolehlivosti

U podskupiny pacientů, kteří ke zvládnutí exacerbace astmatu potřebovali několik sérií léčby OCS, bylo prokázáno, že reslizumab snižoval frekvenci exacerbací astmatu o 56 % (p < 0,0001) ve studii I a o 60 % (p < 0,0001) ve studii II. Po dávce reslizumabu 3 mg/kg bylo pozorováno snížení exacerbací astmatu, které vedly k hospitalizaci nebo k návštěvě pohotovosti, které bylo statisticky významné (ve studii I o 34 % [p=0,2572] a ve studii II o 31 % [p=0,4020]).

Podíl pacientů, u nichž nedošlo k exacerbaci astmatu během 52týdenního období léčby, byl vyšší ve skupině s dávkou reslizumabu 3 mg/kg (62 % ve studii I a 75 % ve studii II) ve srovnání se skupinou s placebem (46 % ve studii I a 55 % ve studii II).

### Pacienti se závažným eozinofilním astmatem

Ve studiích I a II je závažné eozinofilní astma definováno jako jakýkoli stav pacienta, který lze zařadit do kroků 4 a 5 podle GINA (střední až vysoká dávka ICS [ $\geq 440 \mu\text{g}$  flutikason-propionátu] plus další přípravek pro kontrolu astmatu, s udržovací léčbou OCS nebo bez ní) s počtem eozinofilů  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$  na začátku léčby. Kohorta 763 pacientů ze studií I a II toto kritérium splnila a primární výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4. Ve sloučených studiích I a II pacienti užívající reslizumab v dávce 3 mg/kg vykazovali ve srovnání s placebem významné snížení exacerbací astmatu (56 % v případě podskupiny GINA 4 a 5).

Účinek reslizumabu v dávce 3 mg/kg podávané jednou za 4 týdny na sekundární cílové parametry, zahrnující FEV<sub>1</sub>, dotazník AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, dotazník kvality života s astmatem), dotazník ACQ (*Asthma Control Questionnaire*, dotazník kontroly astmatu) a index ASUI (*Asthma Symptom Utility Index*, index funkčnosti astmatických příznaků) dále svědčí ve prospěch



účinnosti reslizumabu (3 mg/kg) ve srovnání s placebem. Zlepšení byla pozorována již od 4 týdnů po první dávce reslizumabu (AQLQ v 16. týdnu) a udržela se do 52. týdnu.

Výsledky pro FEV<sub>1</sub>, ACQ a AQLQ jsou znázorněny v tabulce 5 níže pro celkovou populaci a pro podskupinu GINA 4 a 5.

**Tabulka 5: Rozdíl v léčbě u průměrné změny oproti výchozímu stavu pro vybrané sekundární proměnné účinnosti – sloučené údaje (studie I a II) pro celkovou populaci a podskupinu GINA 4 a 5**

Proměnná účinnosti <sup>a</sup>	Celková populace		Podskupina GINA 4 a 5	
	Po 16 týdnech	Po 52 týdnech	Po 16 týdnech	Po 52 týdnech
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Průměrný rozdíl (95 % CI <sup>b</sup> ) (p-hodnota)	117 (73, 160) (p<0,0001)	110 (66, 154) (p < 0,0001)	143 (94, 192)	129 (80, 179)
ACQ				
Průměrný rozdíl (95 % CI) (p-hodnota)	-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				
Průměrný rozdíl (95 % CI) (p-hodnota)	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)

<sup>a</sup> Hodnoty představují rozdíl v léčbě mezi placebem a reslizumabem 3 mg/kg na základě upravených středních hodnot za stanovené časové období pro každou léčebnou skupinu, s výjimkou změny AQLQ v 16. týdnu, což byl první časový bod, kdy bylo AQLQ hodnoceno.

<sup>b</sup> CI = Interval spolehlivosti.

#### *Pacienti se závažným refrakterním eozinofilním astmatem*

Reslizumab vedl k významnému snížení exacerbací astmatu oproti placebu u refrakterní populace (59 %) a nerefrakterní populace (49 %). Výsledky byly podpořeny sekundárními cílovými ukazateli účinnosti a odpovídaly celé populaci.

#### *Studie III*

Primárním cílovým parametrem byla změna FEV<sub>1</sub> oproti výchozímu stavu po 16 týdnech. Ve studii III měli pacienti užívající reslizumab v dávce 3 mg/kg významně většínárůst FEV<sub>1</sub> oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem (rozdíl v léčbě: 160 ml, p=0,0018). Zlepšení FEV<sub>1</sub> bylo zaznamenáno za 4 týdny po podání první dávky reslizumabu.

#### *Imunogenita*

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 o délce trvání 16 až 52 týdnů byly zjištěny nízké titry protilátek proti reslizumabu, často s přechodným výskytem, u 53 z 983 pacientů s astmatem (5 %) užívajících 3 mg/kg reslizumabu. V otevřené pokračovací studii fáze 3 byly zjištěny nízké titry protilátek proti reslizumabu, často s přechodným výskytem, u 49 z 1 014 pacientů s astmatem (5 %), kteří užívali 3 mg/kg reslizumabu po dobu až 36 měsíců. Zdá se, že na systémovou expozici reslizumabu neměly protilátky proti reslizumabu vliv. Tyto protilátky neměly vliv na klinickou farmakodynamiku, účinnost či bezpečnost.

#### *Etnický původ*

Analýzy farmakokinetiky populací ukázaly, že farmakokinetika reslizumabu se u různých etnických skupin významně neliší (u bílých, černošských a asijských skupin). Bezpečnostní údaje u populací jiného typu než bělošských jsou omezené.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CINQAERO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s astmatem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

39 pediatrických pacientů s astmatem ve věku od 12 do 17 let bylo randomizováno pro používání reslizumabu v dávce 0,3 mg/kg, reslizumabu v dávce 3 mg/kg nebo placebo v rámci dvou 52týdenních studií exacerbace (studie I a II) a jedné 16týdenní studie plicní funkce (studie III). Pouze ve studii I a II bylo vyžadováno, aby pacienti měli nejméně jednu exacerbaci astmatu vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy v roce, který předcházela jejich vstupu do studie. Exacerbace astmatu byly hodnoceny pouze ve studiích exacerbace (studie I a II, reslizumab 3 mg/kg [n=14] a placebo [n=11]). V této věkové skupině nebyly pozorovány žádné účinky léčby na exacerbace astmatu (poměr míry exacerbací astmatu [reslizumab/placebo] 2,09). Vzhledem k malé velikosti vzorku a nerovnováze výchozí úrovně vyplývající z analýzy podskupin nelze u pediatrické populace dojít k závěru o účinnosti při astmatu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Maximální koncentrace v séru přibližně 80 µg/ml jsou typicky zjišťovány na konci infuze. Obecně koncentrace reslizumabu v séru klesá z maximální hodnoty dvoufázově. Po podání více dávek se koncentrace reslizumabu v séru kumulativně zvýší přibližně 1,5 až 1,9násobně. Po podání dávek v rozmezí 0,3 mg/kg až 3,0 mg/kg nebyla zjištěna žádná zjevná odchylka od farmakokinetiky přímé úměry k dávce reslizumabu. Variabilita maximální koncentrace a celkové expozice mezi jednotlivci je přibližně 20-30 %.

Na základě analýzy farmakokinetiky populací se zdá, že systémová expozice reslizumabu není ovlivněna cirkulujícími protilátkami proti reslizumabu.

### Distribuce

Reslizumab má distribuční objem přibližně 5 l, což svědčí o minimální distribuci do extravaskulárních tkání.

### Biotransformace

Stejně jako u jiných monoklonálních protilátek se předpokládá, že reslizumab je odbouráván enzymovou proteolýzou na malé peptidy a aminokyseliny. Protože se reslizumab váže na rozpustný nosič, předpokládá se lineární clearance nezprostředkovaná nosičem.

### Eliminace

Clearance reslizumabu je přibližně 7 ml/h. Poločas eliminace reslizumabu je přibližně 24 dní.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetika reslizumabu byla podobná u dospělých (18-65 let, n=759) i u starších pacientů (věk více než 65 let, n=30).

#### *Pediatrická populace*

Rozsah systémové expozice u pacientů od 12 do méně než 18 let (n=15) se překrýval s rozsahem systémové expozice u jiných skupin, i když hodnota mediánu byla mírně nižší než u dospělých pacientů (18-65 let, n=759) a starších pacientů (věk více než 65 let, n=30).

#### *Pohlaví*

Farmakokinetika reslizumabu u mužů a žen se významně neliší.

### *Etnický původ*

Analýzy farmakokinetiky populací ukázaly, že farmakokinetika reslizumabu se u různých etnických skupin významně neliší (u bílých, černošských a asijských skupin).

### *Porucha funkce jater*

Reslizumab nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. Neočekává se přímý vliv funkce jater na farmakokinetiku reslizumabu, protože eliminace protilátek v zásadě probíhá formou katabolismu. Při analýze farmakokinetiky populací byli pacienti klasifikováni podle výchozí úrovně funkce jater. Většina pacientů měla testy funkce jater normální (n=766, přibližně 95 %) nebo mírně zvýšené (buď v prvním případě celkový bilirubin nad horním limitem normy [upper limit of normal, ULN], ale nižší nebo rovný 1,5násobku ULN, nebo ve druhém případě aspartátaminotransferáza vyšší než ULN a celkový bilirubin nižší nebo rovný ULN, n=35, přibližně 4 %). Mezi těmito skupinami nebyl pozorován významný rozdíl ve farmakokinetice reslizumabu.

### *Porucha funkce ledvin*

Reslizumab je protilátka s molekulovou hmotností 147 kilodaltonů, a proto se neočekává jeho vylučování do moči. Většina pacientů zahrnutých do analýzy farmakokinetiky populací měla normální funkci ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR]) vyšší nebo rovna 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=294, přibližně 37 %), mírnou poruchu funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=446, přibližně 56 %) nebo středně závažnou poruchu funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=63, přibližně 8 %). Nebyly zjištěny žádné zaznamenáníhodné rozdíly ve farmakokinetice reslizumabu mezi těmito skupinami s různou funkcí ledvin. Reslizumab nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo pacientů v terminální fázi selhání ledvin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trihydrát octanu sodného  
Ledová kyselina octová  
Sacharosa  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Naředěný léčivý přípravek

Bylo prokázáno, že chemická a fyzikální stabilita používaného přípravku při teplotě 2 °C-8 °C a při teplotě 25 °C po přidání infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za podmínek ochrany před světlem je až 16 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned. Pokud není použit ihned, zodpovídá za dobu a podmínky uchovávání před použitím uživatel. Při teplotě 2 °C-8 °C nesmí být normálně doba

uchovávání delší než 16 hodin, pokud bylo ředění provedeno při kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

2,5 ml koncentráту v injekční lahvičce z čirého skla třída I uzavřené zátkou z butylové pryže potaženou kopolymerem polyethylenu a tetrafluorethylenem s hliníkovým uzávěrem a bílým plastovým odtrhovacím víčkem.

10 ml koncentráту v injekční lahvičce z čirého skla třída I uzavřená zátkou z butylové pryže potaženou kopolymerem polyethylenu a tetrafluorethylenem s hliníkovým uzávěrem a modrým plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1 injekční lahvička o objemu 2,5 ml nebo 1 injekční lahvička o objemu 10 ml.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek CINQAERO je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce na jednorázové použití. Infuzní roztok je určen pouze pro intravenózní podání výhradně po naředění a musí být připraven s použitím aseptické techniky podle následujícího postupu:

##### Příprava infuzního roztoku

1. Vyjměte přípravek CINQAERO z chladničky. Injekční lahvičkou netřepte.
2. Před použitím je potřeba léčivý přípravek prohlédnout. Koncentrát je čirý až mírně zakalený, opalescentní, bezbarvý až mírně nažloutlý. V koncentrátu mohou být přítomny částice proteinů, které vypadají jako průsvitné až bílé amorfnní částice, přičemž některé z nich vypadat jako vlákna. To není u roztoků proteinů neobvyklé. Koncentrát se nesmí použít, pokud je zbarven (kromě mírného zažloutnutí) nebo pokud jsou přítomny cizorodé částice.
3. K nasátí potřebného množství koncentrátu z injekční lahvičky (lahviček) se použije vhodná injekční stříkačka (viz bod 4.2).
4. Pomalu nadávkujte obsah injekční stříkačky (stříkaček) do infuzního vaku obsahujícího 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Opatrným obrácením vaku roztok promíchejte. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
5. Koncentrát neobsahuje žádné konzervační látky. Jakýkoli zbývající koncentrát v injekční lahvičce se musí zlikvidovat.
6. Doporučuje se podávat infuzní roztok ihned po přípravě. Roztok přípravku CINQAERO naředěného infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) lze skladovat v chladničce při teplotě 2 °C-8 °C (nebo do 25 °C, pokud bylo ředění provedeno při kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách) chráněný před světlem po dobu až 16 hodin.
7. Přípravek CINQAERO lze podávat z infuzních vaků z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinu (PO).

##### Pokyny k podání

1. Přípravek CINQAERO má podávat odborný zdravotnický pracovník, připravený léčit reakce hypersenzivity včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Pacienta je nutno po dobu trvání infuze a po náležitou dobu poté pozorovat. Pacientům je třeba sdělit pokyny, jak rozpoznávat příznaky závažné alergické reakce.

2. Pokud je infuzní roztok uchováván v chladničce, nechejte jej vytemperovat na pokojovou teplotu (15 °C-25 °C).
3. Infuzní roztok má být podáván intravenózní infuzí po dobu 20–50 minut. Doba infuze se může lišit v závislosti na celkovém objemu podávaném v infuzi.
4. Infuzní roztok nemá být podáván jednou intravenózní hadičkou současně s jinými léčivými přípravky. Nebyly provedeny žádné fyzikální ani biochemické studie kompatibility hodnotící současné podávání reslizumabu s jinými léčivými přípravky.
5. Pro infuze má být použita infuzní souprava s vřazeným sterilním apyrogenním filtrem s nízkou vazbou proteinů (s velikostí pórů 0,2 µm). S přípravkem CINQAERO lze použít vřazený infuzní filtr s nízkou vazbou proteinů s polyethersulfonem (PES), polyvinylidenfluoridem (PVDF), nylonem nebo acetátem celulosy (CA).
6. Po dokončení infuze propláchněte infuzní soupravu sterilním infuzním roztokem chloridu sodného 0,9 mg/ml (0,9%), aby bylo jisté, že pacientu byl podán všechen infuzní roztok přípravku CINQAERO.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals Limited  
Ridings Point, Whistler Drive  
Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1125/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. srpna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.