

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CINQAERO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di reslizumab (10 mg/mL).

Ogni flaconcino da 2,5 mL contiene 25 mg di reslizumab.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di reslizumab.

Reslizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule di mieloma murino (NS0) con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 2,5 mL contiene 0,05 mmol (1,15 mg) di sodio.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 0,20 mmol (4,6 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, con pH 5,5. Possono essere presenti particelle proteiche.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CINQAERO è indicato come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilico severo non adeguatamente controllato nonostante l'uso di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate associati ad un altro medicinale per il trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

CINQAERO deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'indicazione sopra riportata (vedere paragrafo 4.1).

#### Posologia

CINQAERO viene somministrato tramite infusione endovenosa una volta ogni quattro settimane.

*Pazienti con peso inferiore a 35 kg o superiore a 199 kg*

La dose raccomandata è di 3 mg/kg di peso corporeo. Il volume (in mL) da prelevare dal flaconcino o dai flaconcini va calcolato come segue: 0,3 x peso corporeo del paziente (in kg).

*Pazienti con peso compreso tra 35 kg e 199 kg*

La dose raccomandata è indicata nello schema di dosaggio basato sul numero di flaconcini riportato nella Tabella 1 in basso. La dose raccomandata si basa sul peso corporeo del paziente e va modificata soltanto in caso di variazioni di peso significative.

**Tabella 1: Schema di dosaggio basato sul numero di flaconcini\* per pazienti con peso corporeo compreso tra 35 kg e 199 kg**

Peso corporeo (kg)	Dose totale di reslizumab (mg)	Numero di flaconcini**	
		Flaconcini con 10 mL di concentrato (100 mg di reslizumab)	Flaconcini con 2,5 mL di concentrato (25 mg di reslizumab)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

\* Questo schema di dosaggio è basato su una dose massima di 3 mg/kg.  
\*\* Usare il volume nominale dei flaconcini (10 mL o 2,5 mL per ogni flaconcino).  
\*\*\* Non sono stati studiati pazienti con peso superiore a 188 kg.

#### *Durata del trattamento*

CINQAERO è destinato al trattamento a lungo termine.

Almeno una volta all'anno occorre valutare se continuare la terapia, in base alla gravità della malattia e al livello di controllo delle esacerbazioni.

#### *Dose dimenticata*

Se un'infusione di reslizumab non viene effettuata nella data prevista, la somministrazione deve riprendere al più presto con la dose e il regime indicati. Non somministrare una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### *Popolazioni particolari*

##### Anziani

Sono disponibili dati limitati sull'uso di reslizumab in pazienti di età superiore a 75 anni. Sulla base dell'esposizione a reslizumab osservata in pazienti di età superiore a 65 anni, simile rispetto a quella osservata in pazienti di età compresa tra 18 e <65 anni, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CINQAERO nei bambini e negli adolescenti fino ai 17 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili per i bambini fino agli 11 anni. I dati al momento disponibili negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Questo medicinale è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa. Non deve essere somministrato per via sottocutanea, orale o intramuscolare.

Il volume adeguato di concentrato deve essere trasferito in una sacca per infusione contenente 50 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) in soluzione per infusione.

Questo medicinale non deve essere somministrato sotto forma di iniezione in bolo o di concentrato non diluito.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente se il paziente manifesta una reazione di ipersensibilità a reslizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Istruzioni per la somministrazione*

1. CINQAERO deve essere somministrato da un operatore sanitario preparato a gestire le reazioni di ipersensibilità, anafilassi compresa (vedere paragrafo 4.4). Il paziente deve essere osservato per tutta la durata dell'infusione e per un periodo adeguato dopo la fine dell'infusione. I pazienti devono essere informati su come riconoscere i sintomi delle reazioni allergiche gravi.
2. Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero, attendere che abbia raggiunto la temperatura ambiente (15 °C-25 °C).
3. La soluzione per infusione deve essere somministrata per via endovenosa in 20-50 minuti. Il tempo di infusione può variare in base al volume totale da somministrare.
4. La soluzione per infusione non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa. Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la co-somministrazione di reslizumab con altri medicinali.
5. Per l'infusione deve essere usato un set per infusione con un filtro in linea sterile, monouso, non pirogeno, a basso legame proteico (pori da 0,2 µm). CINQAERO è compatibile con filtri in linea a basso legame proteico di polietersolfone (PES), polivinilidene fluoruro (PVDF), nylon, acetato di cellulosa (CA).
6. Al termine dell'infusione, lavare il set per infusione con una soluzione per infusione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per essere sicuri di avere somministrato tutta la soluzione per infusione di CINQAERO.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Reslizumab non deve essere usato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute.

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi o esacerbazioni correlati all'asma. I pazienti devono essere avvertiti di consultare un medico se non si raggiunge un controllo dell'asma o si verifica un peggioramento dopo l'inizio del trattamento.

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Ipersensibilità e reazioni correlate alla somministrazione

Sono state segnalate reazioni sistemiche acute, incluse le reazioni anafilattiche, associate a reslizumab (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse sono state osservate durante l'infusione o entro 20 minuti dopo il termine della stessa. I pazienti devono essere monitorati durante e dopo la somministrazione di reslizumab per un periodo di tempo adeguato. Qualora si verifichi una reazione anafilattica, la somministrazione di reslizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico idoneo; la somministrazione di reslizumab deve essere interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.3).

### Infezioni parassitarie (elmintiche)

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunitaria ad alcune infezioni elmintiche. I pazienti con infezioni elmintiche preesistenti devono essere trattati prima dell'inizio della terapia con reslizumab. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con reslizumab e non rispondono al trattamento antielmintico, deve essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia.

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 4,6 mg di sodio per flaconcino da 10 mL (1,15 mg di sodio per flaconcino da 2,5 mL) equivalente allo 0,23% (0,06%) dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi clinici formali d'interazione con reslizumab. I dati *in vitro* indicano che è improbabile che IL-5 e reslizumab alterino l'attività di CYP1A2, 3A4 o 2B6. In base alle caratteristiche di reslizumab non sono attese interazioni. I risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione confermano che l'uso concomitante di antagonisti dei leucotrieni o di corticosteroidi sistemici non altera la farmacocinetica di reslizumab (vedere paragrafo 5.2).

Reslizumab non è stato studiato in pazienti che assumevano contemporaneamente medicinali immunosoppressori diversi dai corticosteroidi orali (*oral corticosteroids*, OCS); pertanto, il profilo di sicurezza ed efficacia di reslizumab in questi pazienti non è noto.

Reslizumab non è stato studiato in pazienti vaccinati con vaccini vivi. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezioni da persone che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono reslizumab, o sulla risposta a nuove immunizzazioni in pazienti che ricevono reslizumab.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di reslizumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 casi di esposizione in gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di CINQAERO durante la gravidanza. Reslizumab ha una lunga emivita (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione.

#### Allattamento

Non è noto se reslizumab sia escreto nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di reslizumab nel latte. Nella specie umana, nei primi giorni dopo la nascita, possono essere trasferiti anticorpi al neonato attraverso il latte. In questi pochi giorni, il rischio per i lattanti non può essere escluso. In seguito, se opportuno, CINQAERO può essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità nell'uomo. I dati non clinici disponibili non suggeriscono un effetto sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CINQAERO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state aumento della creatinfosfochinasi ematica (2% circa dei pazienti) e reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4) (meno dell'1% dei pazienti).

Negli studi clinici controllati, la percentuale di pazienti che ha interrotto lo studio a causa di una qualsiasi reazione avversa è stata dell'1%, sia nel gruppo con 3 mg/kg di reslizumab, sia nel gruppo del placebo.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con reslizumab negli studi sull'asma controllati verso placebo, della durata massima di 52 settimane di trattamento, con una dose di 3 mg/kg somministrata per via endovenosa. Le reazioni avverse sono elencate di seguito nella Tabella 2 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza [le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)].

**Tabella 2: reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazione anafilattica*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune	Mialgia*
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*

\*Vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" seguente

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Reazione anafilattica*

La reazione avversa grave “reazione anafilattica” è stata riportata e ritenuta correlata a reslizumab in 3 pazienti (0,19%) durante gli studi controllati verso placebo e in aperto sull’asma. Queste reazioni sono state osservate durante, o entro 20 minuti dopo il termine dell’infusione di reslizumab e sono state segnalate già alla seconda dose di reslizumab. Esse si sono risolte completamente con il trattamento standard, senza sequele. Le manifestazioni includevano interessamento della cute o delle mucose, dispnea, sibilo, sintomi gastrointestinali e brividi. Questi casi hanno portato all’interruzione del trattamento. A causa della sovrapposizione dei segni e dei sintomi, non in tutti i casi è stato possibile distinguere tra reazione anafilattica, altra reazione di ipersensibilità e reazione correlata all’infusione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Mialgia*

La mialgia è stata segnalata nello 0,97% dei pazienti (10 su 1.028) del gruppo trattato con 3 mg/kg di reslizumab negli studi sull’asma controllati verso placebo, rispetto allo 0,55% dei pazienti (4 su 730) del gruppo placebo.

#### *Aumento della creatinfosfochinasi ematica*

Gli aumenti della creatinfosfochinasi ematica sono stati transitori e asintomatici, e non hanno portato all’interruzione del trattamento.

#### Neoplasie maligne

In studi clinici controllati verso placebo, 6 pazienti su 1.028 (0,6%) che ricevevano 3 mg/kg di reslizumab hanno presentato almeno una neoplasia maligna rispetto a 2 pazienti su 730 (0,3%) nel gruppo placebo. Le neoplasie maligne osservate nei pazienti trattati con reslizumab erano di diversa natura e non erano tessuto-specifiche.

#### Popolazione pediatrica

L’esperienza nei pazienti pediatrici è limitata (vedere paragrafo 5.1). I dati non hanno indicato differenze nel profilo di sicurezza di reslizumab dei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

La massima dose singola riportata, somministrata per via endovenosa, è stata di 12,1 mg/kg e non ha avuto conseguenze cliniche per il paziente. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente in relazione a qualsiasi segno o sintomo di effetti avversi e di procedere a un trattamento sintomatico adeguato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX08

#### Meccanismo d’azione

Reslizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4, κ) diretto contro l’interleuchina-5 umana (IL-5). Reslizumab si lega specificamente all’IL-5 e interferisce con il legame dell’IL-5 con il suo

recettore sulla superficie cellulare. IL-5 è una citochina fondamentale, responsabile della differenziazione, della maturazione, del reclutamento e dell'attivazione degli eosinofili umani. Reslizumab si lega all'IL-5 umana con affinità picomolare e ne blocca la funzione biologica; di conseguenza, si ottiene una riduzione della sopravvivenza e dell'attività degli eosinofili.

### Effetti farmacodinamici

#### *Effetto sugli eosinofili dell'espettorato*

L'effetto di reslizumab in pazienti con asma e conte elevate di eosinofili nell'espettorato (almeno 3%) è stato valutato in uno studio clinico di 15 settimane, di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con reslizumab 3 mg/kg. Gli eosinofili nell'espettorato sono stati misurati in un sottogruppo di 38 pazienti adulti al termine della terapia. In questo studio, la percentuale di eosinofili nell'espettorato è stata ridotta dell'82% al termine della terapia nel gruppo trattato con reslizumab rispetto a un valore medio al basale di 17,4% (deviazione standard: 15,9%).

#### *Effetto sugli eosinofili nel sangue*

Negli studi clinici I e II con reslizumab 3 mg/kg, dopo la prima dose è stata osservata una riduzione della conta degli eosinofili nel sangue, che si è mantenuta durante le 52 settimane di trattamento senza segni di tachifilassi. Nei dati aggregati, le conte medie degli eosinofili erano pari a  $655 \mu\text{L}^{-1}$  (n=476) e  $654 \mu\text{L}^{-1}$  (n=477) nei gruppi di trattamento placebo e reslizumab al basale, e  $514 \mu\text{L}^{-1}$  (n=405) e  $61 \mu\text{L}^{-1}$  (n=407) alla settimana 52. Gli eosinofili iniziavano a ritornare ai valori basali nei pazienti del gruppo reslizumab che avevano completato una valutazione di follow-up di 90 giorni ( $394 \mu\text{L}^{-1}$ , n=36). La riduzione degli eosinofili nel sangue era correlata ai livelli di reslizumab.

La riduzione della conta degli eosinofili nel sangue da parte di reslizumab, nei pazienti positivi agli anticorpi anti-reslizumab, non era diversa da quanto osservato nei pazienti negativi agli anticorpi anti-reslizumab.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Riassunto dell'efficacia clinica*

L'efficacia di reslizumab nell'asma eosinofilo (eosinofili nel sangue  $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$ ) è stata valutata in tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi da I a III) di durata compresa tra 16 e 52 settimane, comprendenti 1.268 pazienti con asma da moderato a severo, non adeguatamente controllato con dosi da medie a elevate di corticosteroidi per via inalatoria (*inhaled corticosteroids*, ICS) (almeno 440  $\mu\text{g}$  di fluticasone propionato al giorno o equivalente) con o senza altri medicinali per il controllo dell'asma; era consentita una progressiva immunoterapia stabile con allergeni.

Gli studi I e II erano studi di 52 settimane, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in pazienti che avevano avuto almeno una esacerbazione asmatica richiedente corticosteroidi sistemici, nei dodici mesi precedenti. Era consentita una terapia di mantenimento con OCS (fino a 10 mg/die di prednisone o equivalente). I pazienti hanno ricevuto 13 dosi di placebo oppure reslizumab 3 mg/kg una volta ogni 4 settimane.

Lo studio III era uno studio di 16 settimane, randomizzato, controllato verso placebo. Per questo studio non era necessario aver manifestato precedenti esacerbazioni asmatiche. La terapia di mantenimento con OCS non era consentita. I pazienti hanno ricevuto quattro dosi di placebo oppure reslizumab 0,3 mg/kg, o 3 mg/kg, una volta ogni 4 settimane.

Nella Tabella 3 sono riportati i dati demografici e le caratteristiche al basale degli studi I, II e III.



**Tabella 3: Dati demografici e caratteristiche al basale degli Studi sull'asma da I a III**

<b>Caratteristiche demografiche o al basale</b>	<b>Studio I (n=489)</b>	<b>Studio II (n=464)</b>	<b>Studio III (n=315)</b>
<b>Dati demografici</b>			
Età, media in anni	46,65	46,97	43,89
Durata dell'asma, media in anni	19,28	18,41	20,35
<b>Test di funzionalità polmonare</b>			
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> pre-broncodilatatore, % media prevista	64,31	69,21	70,14
<b>Conta degli eosinofili</b>			
Conta media degli eosinofili nel sangue al basale, $\mu\text{L}^{-1}$	660	649	614
<b>Esacerbazioni pregresse</b>			
Numero medio di esacerbazioni nell'anno precedente	1,99	1,94	2,03
<b>Percentuale di pazienti nelle categorie GINA 4 e 5<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
<b>Pazienti con asma refrattario<sup>d</sup></b>			
%	34	31	ND <sup>b</sup>
<sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> =volume espiratorio forzato ( <i>forced expiratory volume</i> ) in 1 secondo <sup>b</sup> ND=non disponibile <sup>c</sup> La classificazione GINA si basa sulla definizione della <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA): I pazienti della categoria GINA 4 hanno ricevuto dosi da medie a elevate di ICS più un altro medicinale per il controllo dell'asma. I pazienti della categoria GINA 5 hanno ricevuto, come trattamento aggiuntivo, anche una terapia di mantenimento con OCS. <sup>d</sup> La percentuale di pazienti con asma refrattario (in base alla definizione di asma refrattario del workshop 2000 dell' <i>American Thoracic Society</i> [ATS]/ <i>European Respiratory Society</i> [ERS]) negli studi I e II è stata analizzata a posteriori.			

#### *Studi I e II*

La misura di efficacia primaria per gli studi I e II è stata la frequenza delle esacerbazioni asmatiche per ogni paziente durante il periodo di trattamento di 52 settimane. In entrambi gli studi, l'esacerbazione asmatica è stata definita come un peggioramento dell'asma richiedente il seguente intervento medico:

- 1) uso di corticosteroidi sistemici o aumento dell'uso di ICS per un periodo uguale o superiore a 3 giorni, e/o
- 2) trattamento d'emergenza per l'asma comprendente almeno uno dei seguenti interventi: visita medica non programmata dal proprio medico curante per il trattamento con nebulizzatore, o altro trattamento urgente per prevenire il peggioramento dei sintomi dell'asma; visita al pronto soccorso per il trattamento dell'asma; oppure ricovero ospedaliero per l'asma.

#### Popolazione complessiva

Negli studi I e II, i pazienti che ricevevano reslizumab 3 mg/kg hanno presentato una riduzione significativa delle esacerbazioni asmatiche (rispettivamente 50% e 59%) rispetto al placebo (vedere Tabella 4). La riduzione complessiva è stata del 54%.

**Tabella 4: Frequenza delle esacerbazioni asmatiche durante il periodo di trattamento di 52 settimane – studi I e II, dati integrati (studi I e II) per la popolazione complessiva e il sottogruppo GINA 4 e 5**

	<b>Bracci di trattamento (n)</b>	<b>Tasso di esacerbazioni asmatiche<sup>a</sup></b>	<b>Riduzione %</b>
<b>Dati per studio</b>			
<b>Studio I</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
<b>Studio II</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
<b>Studi I e II integrati</b>			
<b>Popolazione complessiva</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
<b>Sottogruppo GINA 4 e 5</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) IC 95% <sup>b</sup>	0,85 (0,64; 1,12)	56%
	Placebo (n=380) IC 95%	1,95 (1,50; 2,53)	
<sup>a</sup> Tasso aggiustato per i fattori di stratificazione (uso di OCS al basale e regione geografica).			
<sup>b</sup> IC = intervallo di confidenza			

Nel sottogruppo di pazienti che richiedevano cicli di trattamento con OCS per la gestione dell'esacerbazione asmatica, reslizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 56% (p<0,0001) nello studio I e del 60% (p<0,001) nello studio II. Con reslizumab 3 mg/kg è stata osservata una riduzione delle esacerbazioni asmatiche che richiedevano il ricovero ospedaliero o la visita in pronto soccorso; tale riduzione non era statisticamente significativa (rispettivamente 34% [p=0,2572] nello studio I e 31% [p=0,4020] nello studio II).

La percentuale di pazienti che non hanno manifestato un'esacerbazione asmatica durante il periodo di trattamento di 52 settimane è stata maggiore nel gruppo reslizumab 3 mg/kg (62% e 75%) rispetto al gruppo placebo (46% e 55%), rispettivamente negli studi I e II.

#### Pazienti con asma eosinofilico severo

Negli studi I e II, l'asma eosinofilico severo è definito come qualsiasi paziente appartenente alle categorie GINA 4 e 5 (dosi da medie a elevate di ICS [ $\geq 440$   $\mu\text{g}$  di fluticasone propionato] associato ad un altro medicinale per il controllo dell'asma, con o senza terapia di mantenimento con OCS) con una conta ematica di eosinofili  $\geq 400$   $\mu\text{L}^{-1}$  all'inizio del trattamento. Una coorte di 763 pazienti inclusi negli studi I e II ha soddisfatto questo criterio; l'esito di efficacia primario è riportato nella Tabella 4. Negli studi I e II integrati, i pazienti che ricevevano reslizumab 3 mg/kg hanno presentato una riduzione significativa delle esacerbazioni asmatiche (56% per il sottogruppo GINA 4 e 5) rispetto al placebo.

L'effetto di reslizumab 3 mg/kg somministrato una volta ogni 4 settimane sugli endpoint secondari, comprendenti FEV<sub>1</sub>, i questionari *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) e *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e l'indice *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI) depongono ulteriormente a favore dell'efficacia di reslizumab 3 mg/kg rispetto al placebo. Miglioramenti sono stati osservati già a 4 settimane dopo la prima dose di reslizumab (AQLQ a 16 settimane) e si sono mantenuti fino alla settimana 52.

I risultati di FEV<sub>1</sub>, ACQ e AQLQ per la popolazione complessiva e il sottogruppo GINA 4 e 5 sono riportati di seguito nella Tabella 5.

**Tabella 5: Differenza di trattamento in termini di variazione media rispetto al basale per variabili di efficacia secondarie selezionate – dati integrati (studi I e II) per la popolazione complessiva e il sottogruppo GINA 4 e 5**

Variabile di efficacia <sup>a</sup>	Popolazione complessiva		Sottogruppo GINA 4 e 5	
	Per 16 settimane	Per 52 settimane	Per 16 settimane	Per 52 settimane
FEV <sub>1</sub> (mL)				
Diff. media (IC 95% <sup>b</sup> ) (p-value)	117 (73; 160) (p<0,0001)	110 (66; 154) (p<0,0001)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ				
Diff. media (IC 95%) (p-value)	-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				
Diff. media (IC 95%) (p-value)	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> I valori rappresentano la differenza di trattamento tra placebo e reslizumab 3 mg/kg in base alle medie aggiustate nell'intervallo temporale specificato per ciascun gruppo di trattamento, tranne che per il passaggio alla settimana 16 per l'AQLQ, che è stato il primo punto temporale in cui è stato valutato l'AQLQ.				
<sup>b</sup> IC = intervallo di confidenza.				

#### Pazienti con asma eosinofilico refrattario severo

Reslizumab, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente le esacerbazioni asmatiche nella popolazione refrattaria (59%) e nella popolazione non refrattaria (49%). I risultati sono stati supportati dagli endpoint di efficacia secondari ed erano in linea con la popolazione complessiva.

#### *Studio III*

L'endpoint primario era la variazione di FEV<sub>1</sub> rispetto al basale per 16 settimane. Nello studio III, i pazienti che ricevevano reslizumab 3 mg/kg hanno presentato aumenti di FEV<sub>1</sub> dal basale significativamente maggiori rispetto al placebo (differenza di trattamento: 160 mL, p=0,0018). Miglioramenti di FEV<sub>1</sub> sono stati osservati a 4 settimane dopo la prima dose di reslizumab.

#### *Immunogenicità*

Negli studi di fase 3 controllati verso placebo, di durata compresa tra 16 e 52 settimane, sono stati riscontrati anticorpi anti-reslizumab a basso titolo, spesso transitori, in 53 pazienti asmatici su 983 (5%) che ricevevano reslizumab a dosi di 3 mg/kg. In uno studio di estensione di fase 3 in aperto sono stati riscontrati anticorpi anti-reslizumab a basso titolo, spesso transitori, in 49 pazienti asmatici su 1.014 (5%) che ricevevano 3 mg/kg di reslizumab per un massimo di 36 mesi. L'esposizione sistemica a reslizumab non sembra essere alterata dagli anticorpi anti-reslizumab. Gli anticorpi non hanno avuto effetti sulla farmacodinamica, sull'efficacia o sulla sicurezza cliniche.

#### *Etnia*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che la farmacocinetica di reslizumab non differisce in misura significativa tra i gruppi etnici (bianchi, neri e asiatici). I dati relativi alla sicurezza nelle popolazioni di etnia non bianca sono limitati.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con CINQAERO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Trentanove pazienti pediatrici asmatici di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati randomizzati a reslizumab 0,3 mg/kg, reslizumab 3 mg/kg o placebo nel contesto di due studi sulle esacerbazioni, della durata di 52 settimane (studi I e II) e di uno studio sulla funzione polmonare della durata di 16 settimane (studio III). Solo negli studi I e II i pazienti dovevano aver manifestato almeno una esacerbazione asmatica richiedente l'uso di corticosteroidi sistemici nell'anno precedente l'inclusione nello studio. Le esacerbazioni asmatiche sono state valutate solo negli studi sulle esacerbazioni (studi I e II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] e placebo [n=11]). In questa fascia d'età non è stato osservato alcun effetto del trattamento sulle esacerbazioni asmatiche (rapporto tra tassi di esacerbazioni asmatiche [reslizumab/placebo] di 2,09). A causa delle dimensioni ridotte del campione e del non bilanciamento delle caratteristiche al basale dovuto all'analisi per sottogruppi, non possono essere tratte conclusioni sull'efficacia nell'asma nella popolazione pediatrica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Al termine dell'infusione si osservano tipicamente concentrazioni sieriche di picco di circa 80 µg/mL. In genere, le concentrazioni sieriche di reslizumab diminuiscono a partire dal picco in modo bifasico. Dopo dosi multiple, le concentrazioni sieriche di reslizumab presentano un accumulo di circa 1,5-1,9 volte. Nell'intervallo di dose compreso tra 0,3 mg/kg e 3,0 mg/kg non sono state osservate deviazioni evidenti dalla proporzionalità rispetto alla dose nella farmacocinetica di reslizumab. La variabilità inter-individuale dell'esposizione di picco e complessiva è del 20-30% circa.

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione, l'esposizione sistemica a reslizumab non sembra essere alterata dagli anticorpi anti-reslizumab circolanti.

### Distribuzione

Reslizumab ha un volume di distribuzione di circa 5 L, che suggerisce una distribuzione minima nei tessuti extravascolari.

### Biotrasformazione

Si ritiene che reslizumab, come altri anticorpi monoclonali, sia degradato tramite proteolisi enzimatica in piccoli peptidi e aminoacidi. Poiché reslizumab si lega a un target solubile, è attesa una clearance lineare non target-mediata.

### Eliminazione

La clearance di reslizumab è di circa 7 mL/ora. Reslizumab ha un'emivita di circa 24 giorni.

## Popolazioni particolari

### *Anziani*

La farmacocinetica di reslizumab è stata simile negli adulti (età 18-65 anni; n=759) e nei pazienti anziani (età superiore a 65 anni; n=30).

### *Popolazione pediatrica*

L'intervallo di esposizione sistemica nei pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni (n=15) era sovrapponibile a quello degli altri gruppi, benché il valore mediano fosse lievemente inferiore a quello dei pazienti adulti (età 18-65 anni; n=759) e dei pazienti anziani (età superiore a 65 anni; n=30).

### *Sesso*

La farmacocinetica di reslizumab non differiva in misura significativa tra uomini e donne.

### *Etnia*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che la farmacocinetica di reslizumab non differisce in misura significativa tra i gruppi etnici (bianchi, neri e asiatici).

### *Compromissione epatica*

Reslizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non si attendono effetti diretti della funzione epatica sulla farmacocinetica di reslizumab, perché gli anticorpi vengono eliminati principalmente tramite catabolismo. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, i pazienti sono stati classificati in base ai livelli di funzione epatica al basale. La maggior parte dei pazienti aveva test di funzionalità epatica normali (n=766, circa 95%) o lievemente aumentati (nel primo caso, bilirubina totale sopra il limite superiore del valore normale [*upper limit of normal*, ULN] ma inferiore o uguale a 1,5 volte l'ULN oppure, nel secondo caso, aspartato aminotransferasi superiore all'ULN e bilirubina totale inferiore o uguale all'ULN; n=35, circa 4%). Tra questi gruppi non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica di reslizumab.

### *Compromissione renale*

Reslizumab è un anticorpo con massa molecolare di 147 kDalton e quindi non è attesa un'escrezione renale. La maggior parte dei pazienti nell'analisi farmacocinetica di popolazione aveva una funzione renale normale (velocità stimata di filtrazione glomerulare [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR]) superiore o uguale a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=294, circa 37%), compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=446, circa 56%) o compromissione renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=63, circa 8%). Tra questi gruppi con diversa funzionalità renale non sono state osservate differenze di rilievo nella farmacocinetica di reslizumab. Reslizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave o nefropatia allo stadio terminale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato  
Acido acetico glaciale  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata a 2 °C-8 °C e a 25 °C in una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), al riparo dalla luce, per un massimo di 16 ore.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che in genere, non devono superare le 16 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2,5 mL di concentrato in un flaconcino in vetro trasparente di tipo I, chiuso con un tappo in gomma butilica rivestito in poli(etilene-co-tetrafluoroetilene) e coperto con una ghiera ad anello in alluminio e una capsula di chiusura a strappo in plastica bianca.

10 mL di concentrato in un flaconcino in vetro trasparente di tipo I, chiuso con un tappo in gomma butilica rivestito in poli(etilene-co-tetrafluoroetilene) e coperto con una ghiera ad anello in alluminio e una capsula di chiusura a strappo in plastica blu.

Confezioni:

1 flaconcino da 2,5 mL

2 flaconcini da 2,5 mL

1 flaconcino da 10 mL

2 flaconcini da 10 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

CINQAERO è fornito sotto forma di concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino monouso. La soluzione per infusione è destinata esclusivamente all'uso endovenoso dopo diluizione e deve essere preparata in asepsi con la tecnica descritta di seguito:

#### Preparazione della soluzione per infusione

1. Togliere CINQAERO dal frigorifero. Non agitare il flaconcino.
2. Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Nel concentrato possono essere presenti particelle proteiche amorfe, da traslucide a bianche, alcune delle quali possono avere un aspetto fibroso. Questo non è inusuale per le soluzioni proteiche. Il concentrato non deve essere usato se appare colorato (tranne che di colore giallo chiaro) o se sono presenti particelle estranee.
3. Per prelevare il volume necessario di concentrato dal flaconcino o dai flaconcini deve essere usata un'ideale siringa per iniezione (vedere paragrafo 4.2).
4. Trasferire lentamente il contenuto della siringa o delle siringhe in una sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Capovolgere la sacca delicatamente per miscelare la soluzione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione della soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

5. Gli eventuali residui del concentrato rimasti nel flaconcino devono essere eliminati.
6. Si raccomanda di somministrare la soluzione per infusione immediatamente dopo la preparazione. Le soluzioni di CINQAERO diluite in una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) possono essere conservate in frigorifero a 2 °C-8 °C (o a temperatura non superiore ai 25 °C se la diluizione è avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate), al riparo dalla luce, per un massimo di 16 ore.
7. CINQAERO è compatibile con sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefina (PO).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1125/001 - 1 flaconcino da 10 mL  
EU/1/16/1125/002 - 1 flaconcino da 2,5 mL  
EU/1/16/1125/003 - 2 flaconcini da 10 mL  
EU/1/16/1125/004 - 2 flaconcini da 2,5 mL

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 agosto 2016  
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801-2815  
Stati Uniti d’America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l’indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all’autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CINQAERO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
reslizumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di reslizumab.

Un flaconcino da 2,5 mL contiene 25 mg di reslizumab.

Un flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di reslizumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

2 flaconcini

25 mg/2,5 mL

100 mg/10 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso, esclusivamente dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1125/001 1 flaconcino da 10 mL

EU/1/16/1125/002 1 flaconcino da 2,5 mL

EU/1/16/1125/003 2 flaconcini da 10 mL

EU/1/16/1125/004 2 flaconcini da 2,5 mL

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

CINQAERO 10 mg/mL concentrato sterile  
reslizumab

Uso endovenoso, esclusivamente dopo diluizione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2,5 mL  
25 mg/2,5 mL

10 mL  
100 mg/10 mL

**6. ALTRO**



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### CINQAERO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione reslizumab

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CINQAERO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato CINQAERO
3. Come si somministra CINQAERO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CINQAERO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è CINQAERO e a cosa serve

##### **Cos'è CINQAERO**

CINQAERO contiene il principio attivo reslizumab, un anticorpo monoclonale, cioè una proteina che riconosce e si lega a una determinata sostanza bersaglio dell'organismo.

##### **A cosa serve CINQAERO**

CINQAERO è usato per il trattamento dell'asma eosinofilo grave nei pazienti adulti (età pari o superiore a 18 anni) con malattia non ben controllata, nonostante il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate insieme ad un altro medicinale per il trattamento dell'asma. L'asma eosinofilo è un tipo di asma caratterizzato dalla presenza di troppi eosinofili nel sangue o nei polmoni. CINQAERO viene utilizzato insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'asma (corticosteroidi per via inalatoria insieme ad altri medicinali per l'asma).

##### **Come agisce CINQAERO**

CINQAERO blocca l'attività dell'interleuchina-5 e riduce il numero di eosinofili nel sangue e nei polmoni. Gli eosinofili sono globuli bianchi coinvolti nell'infiammazione presente nell'asma. L'interleuchina-5 è una proteina prodotta dall'organismo, che svolge un ruolo fondamentale nell'infiammazione presente nell'asma, perché attiva gli eosinofili.

##### **Quali sono i benefici dell'uso di CINQAERO**

CINQAERO riduce la frequenza degli attacchi d'asma, facilita la respirazione e riduce i sintomi dell'asma.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato CINQAERO

##### **Non deve ricevere CINQAERO:**

- se è allergico a reslizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato CINQAERO:

- se ha un'infezione da parassiti, se vive in una regione dove le infezioni da parassiti sono comuni, o se deve recarsi in una tale regione, poiché questo medicinale può indebolire la capacità dell'organismo di combattere determinati tipi di infezioni da parassiti.

Inoltre, si rivolga al medico o all'infermiere quando le viene somministrato CINQAERO:

- se non si raggiunge un controllo dell'asma o si verifica un peggioramento durante il trattamento con questo medicinale;
- se presenta uno qualsiasi dei sintomi di una reazione allergica (ad es. prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, febbre, brividi, capogiro, mal di testa, nausea, vomito, disturbi addominali, eruzione cutanea, arrossamento o gonfiore). In pazienti che ricevevano questo medicinale si sono manifestate reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale NON è destinato ai bambini e agli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e CINQAERO**

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Questo è particolarmente importante:

- se riceve altri medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario;
- se recentemente è stato vaccinato o se ha probabilmente bisogno di una vaccinazione.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Il principio attivo di questo medicinale può passare nel latte materno, ma solo nei primi giorni dopo la nascita.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CINQAERO comprometta la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **CINQAERO contiene sodio**

Questo medicinale contiene 4,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino da 10 mL, e 1,15 mg di sodio per flaconcino da 2,5 mL. Questo equivale rispettivamente allo 0,23% e allo 0,06% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

## **3. Come si somministra CINQAERO**

Segua sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose dipende dal suo peso corporeo. Il medico stabilirà la dose adatta a lei. La dose massima è di 3 mg per kg di peso corporeo. CINQAERO verrà somministrato ogni 4 settimane. CINQAERO le verrà somministrato da un medico o da un infermiere attraverso l'infusione (goccia a goccia) in una vena. L'infusione durerà circa 20-50 minuti.

Il medico o l'infermiere la osserverà con attenzione durante e dopo l'infusione in relazione ai segni di una reazione allergica.

### **Se salta una dose programmata di CINQAERO**

Se non riceve una dose prevista di CINQAERO, chiedi al medico quando programmare il trattamento successivo.

### **Se interrompe il trattamento con CINQAERO**

NON interrompa il trattamento con CINQAERO a meno che non glielo consigli il medico, anche se si sente meglio. L'interruzione o la sospensione del trattamento con questo medicinale può far ritornare i sintomi dell'asma.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Effetti indesiderati gravi

- Reazioni allergiche gravi  
Le reazioni allergiche gravi possono manifestarsi non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100) durante o dopo la somministrazione di CINQAERO. Il medico o l'infermiere la seguirà con attenzione in relazione ai segni di una reazione. Informi **immediatamente** il medico o l'infermiere se presenta uno qualsiasi dei sintomi di reazione allergica (ad es. prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, febbre, brividi, capogiro, mal di testa, nausea, vomito, disturbi addominali, eruzione cutanea, arrossamento o gonfiore).

##### Altri effetti indesiderati

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento di un enzima nel sangue (creatinfosfochinasi ematica).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Dolore muscolare (mialgia).

##### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare CINQAERO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

##### Cosa contiene CINQAERO

- Il principio attivo è reslizumab.

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di reslizumab (10 mg/mL). Ogni flaconcino da 2,5 mL contiene 25 mg di reslizumab e ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di reslizumab.

- Gli altri eccipienti sono sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di CINQAERO e contenuto della confezione**

CINQAERO è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Possono essere presenti particelle. CINQAERO è fornito in flaconcini di vetro contenenti 2,5 mL o 10 mL.

CINQAERO è disponibile in confezioni contenenti 1 o 2 flaconcini con 2,5 mL e in confezioni contenenti 1 o 2 flaconcini con 10 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

### **Produttore**

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**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

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

CINQAERO è fornito sotto forma di concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino monouso. La soluzione per infusione è destinata esclusivamente all'uso endovenoso dopo diluizione e deve essere preparata in asepsi con la tecnica descritta di seguito:

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Preparazione della soluzione per infusione

1. Togliere CINQAERO dal frigorifero. Non agitare il flaconcino.
2. Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Nel concentrato possono essere presenti particelle proteiche amorfe, da traslucide a bianche, alcune delle quali possono avere un aspetto fibroso. Questo non è inusuale per le soluzioni proteiche. Il concentrato non deve essere usato se appare colorato (tranne che di colore giallo chiaro) o se sono presenti particelle estranee.
3. Per prelevare il volume necessario di concentrato dal flaconcino o dai flaconcini deve essere usata un'ideale siringa per iniezione (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).
4. Trasferire lentamente il contenuto della siringa o delle siringhe in una sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Capovolgere la sacca delicatamente per miscelare la soluzione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione della soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
5. Gli eventuali residui del concentrato rimasti nel flaconcino devono essere eliminati.
6. Si raccomanda di somministrare la soluzione per infusione immediatamente dopo la preparazione. Le soluzioni di CINQAERO diluite in soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) possono essere conservate in frigorifero a 2 °C-8 °C (o a temperatura non superiore ai 25 °C se la diluizione è avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate), al riparo dalla luce, per un massimo di 16 ore.
7. CINQAERO è compatibile con sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefina (PO).

#### Istruzioni per la somministrazione

1. CINQAERO deve essere somministrato da un operatore sanitario preparato a gestire le reazioni di ipersensibilità, anafilassi compresa (vedere paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). Il paziente deve essere osservato per tutta la durata dell'infusione e per un periodo adeguato dopo la fine dell'infusione. I pazienti devono essere informati su come riconoscere i sintomi delle reazioni allergiche gravi.
2. Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero, attendere che abbia raggiunto la temperatura ambiente (15 °C-25 °C).
3. La soluzione per infusione deve essere somministrata per via endovenosa in 20-50 minuti. Il tempo di infusione può variare in base al volume totale da somministrare.
4. La soluzione per infusione non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa. Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la co-somministrazione di reslizumab con altri medicinali.
5. Per l'infusione deve essere usato un set per infusione con un filtro in linea sterile, monouso, non pirogeno, a basso legame proteico (pori da 0,2 µm). CINQAERO è compatibile con filtri in linea a basso legame proteico di polietersulfone (PES), polivinilidene fluoruro (PVDF), nylon, acetato di cellulosa (CA).
6. Al termine dell'infusione, lavare il set per infusione con una soluzione per infusione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per essere sicuri di avere somministrato tutta la soluzione per infusione di CINQAERO.

Per le istruzioni sul dosaggio, vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.