

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

CINQAERO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 10 mg de reslizumab (10 mg/ml).

Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 25 mg de reslizumab.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de reslizumab.

Reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de mieloma de ratinho (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 0,05 mmol (1,15 mg) de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 0,20 mmol (4,6 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução límpida a ligeiramente turva opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, com um pH de 5,5. Podem estar presentes partículas proteínáceas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

CINQAERO é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com asma eosinofílica grave inadequadamente controlada apesar dos corticosteroides inalados em alta dose associados a outro medicamento para tratamento de manutenção (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

CINQAERO deve ser prescrito por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da indicação acima mencionada (ver secção 4.1).

#### Posologia

CINQAERO é administrado por perfusão intravenosa uma vez em intervalos de quatro semanas.

*Doentes com peso inferior a 35 kg ou superior a 199 kg*

A dose recomendada é de 3 mg/kg de peso corporal. O volume (em ml) necessário extraído do(s) frasco(s) para injetáveis deve ser calculado como se segue: 0,3 x peso corporal do doente (em kg).

Doentes com peso **entre 35 kg e 199 kg**

A dose recomendada é obtida utilizando o esquema posológico baseado em frascos para injetáveis indicado na Tabela 1 abaixo. A dose recomendada baseia-se no peso corporal do doente e só deve ser ajustada no caso de alterações significativas do peso corporal.

**Tabela 1: Esquema posológico baseado em frascos para injetáveis\* em doentes com peso corporal entre 35 kg e 199 kg**

Peso corporal (kg)	Dose total de reslizumab (mg)	Números de cada um dos frascos para injetáveis**	
		Frascos para injetáveis com 10 ml de concentrado (100 mg de reslizumab)	Frascos para injetáveis com 2,5 ml de concentrado (25 mg de 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

\* Este esquema posológico baseia-se numa dose máxima de 3 mg/kg.  
\*\* Tem de ser utilizado o volume nominal dos frascos para injetáveis (10 ml ou 2,5 ml para cada frasco para injetáveis).  
\*\*\* Doentes com um peso superior a 188 kg não foram estudados.

#### *Duração do tratamento*

CINQAERO destina-se a tratamento prolongado.

A decisão de continuar o tratamento deve ser tomada pelo menos anualmente com base na gravidade da doença e no nível do controlo das exacerbações.

#### *Dose esquecida*

No caso de esquecimento de uma dose de reslizumab na data planeada, a administração deve ser retomada o mais cedo possível com a dose e regime indicados. Não se deve administrar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

#### *Populações especiais*

##### Idosos

Os dados disponíveis sobre a utilização de reslizumab em doentes com mais de 75 anos de idade são limitados. Com base na exposição semelhante ao reslizumab observada em doentes com mais de

65 anos, em comparação com doentes com 18 a < 65 anos de idade, não se recomendam ajustes posológicos (ver secção 5.2).

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de CINQAERO em crianças e adolescentes até aos 17 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis em crianças até aos 11 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Via intravenosa.

Este medicamento é apenas para perfusão intravenosa. Não deve ser administrado por via subcutânea, oral ou intramuscular.

O volume adequado de concentrado deve ser adicionado num saco para perfusão contendo 50 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Este medicamento não pode ser administrado na forma de uma injeção por bólus ou de um concentrado não diluído.

A perfusão deve ser imediatamente descontinuada se o doente tiver uma reação de hipersensibilidade ao reslizumab ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 4.4).

#### *Instruções para a administração*

1. CINQAERO deve ser administrado por um profissional de saúde que esteja preparado para tratar reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O doente tem de ser observado durante toda a perfusão e, depois, durante um período adequado. Os doentes devem ser informados sobre como reconhecer os sintomas de reações alérgicas graves.
2. Se a solução para perfusão tiver sido conservada num frigorífico, deixar que atinja a temperatura ambiente (15 °C-25 °C).
3. A solução para perfusão deve ser perfundida por via intravenosa durante 20 - 50 minutos. O tempo de perfusão pode variar dependendo do volume total a ser perfundido.
4. A solução para perfusão não deve ser perfundida concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Não foram realizados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de reslizumab com outros medicamentos.
5. Para a perfusão, deve utilizar-se um conjunto de perfusão com um filtro em linha, estéril, apirogénico, de utilização única, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm). CINQAERO é compatível com filtros em linha para perfusão, com baixa ligação às proteínas, de acetato de celulose (CA), fluoreto de polivinilideno (PVDF), nylon, polietersulfona (PES).
6. Após terminar a perfusão, lavar o conjunto de perfusão com solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) estéril para assegurar que toda a solução para perfusão de CINQAERO foi administrada.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O reslizumab não deve ser utilizado para tratar exacerbações agudas da asma.

Podem ocorrer sintomas relacionados com a asma ou exacerbações da mesma durante o tratamento. Os doentes devem ser instruídos a consultarem um médico se a sua asma se mantiver não controlada ou se se agravar após o início do tratamento.

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações de hipersensibilidade e reacções relacionadas com a administração

Foram notificadas reações sistémicas agudas, incluindo reações anafiláticas em associação com o reslizumab (ver secção 4.8). Estas reações adversas foram observadas durante a perfusão ou no período de 20 minutos após esta ter terminado. Os doentes devem ser monitorizados durante a administração de reslizumab e durante um período de tempo adequado após a mesma. Se ocorrer uma reação anafilática, a administração de reslizumab deve ser imediatamente interrompida, devendo ser prestado tratamento médico apropriado; o reslizumab deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.3).

##### Infeções parasitárias (helminhas)

Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas. Os doentes com infeções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem a terapêutica com reslizumab. Se os doentes forem infetados durante o tratamento com reslizumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, deve considerar-se a descontinuação temporária da terapêutica.

##### Teor em sódio

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml (1,15 mg de sódio por frasco para injetáveis de 2,5 ml), equivalente a 0,23% (0,06%) da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos formais de interações com o reslizumab. Os dados *in vitro* indicam que é pouco provável que a IL-5 e o reslizumab afetem a atividade das CYP1A2, 3A4 ou 2B6. Com base nas características do reslizumab, não são de prever interações. Os resultados da análise farmacocinética populacional confirmam que a utilização concomitante de antagonistas dos leucotrienos ou de corticosteroides sistémicos não afeta a farmacocinética do reslizumab (ver secção 5.2).

O reslizumab não foi estudado em doentes tratados simultaneamente com outros medicamentos imunossuppressores além dos corticosteroides orais (OCS); por conseguinte, o perfil de segurança e eficácia do reslizumab é desconhecido nestes doentes.

O reslizumab não foi estudado em doentes que receberam vacinas vivas. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infeções de pessoas que receberam vacinas vivas a doentes submetidos a tratamento com reslizumab ou sobre a resposta a novas imunizações em doentes tratados com reslizumab.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

## Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de reslizumab em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de CINQAERO durante a gravidez. O reslizumab tem uma semivida longa (ver secção 5.2). Esta informação deve ser tida em consideração.

## Amamentação

Desconhece-se se reslizumab é excretado no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de reslizumab no leite. No ser humano, durante os primeiros dias após o nascimento, os anticorpos podem ser transferidos para os recém-nascidos através do leite. Neste curto período de tempo, não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Depois, CINQAERO pode ser utilizado durante a amamentação, se apropriado.

## Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade no ser humano. Os dados não clínicos disponíveis não sugerem qualquer efeito sobre a fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de CINQAERO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante são o aumento da creatina fosfoquinase sanguínea (aproximadamente 2% dos doentes) e reação anafilática (ver secção 4.4) (menos de 1% dos doentes).

Durante os estudos clínicos controlados, a proporção de doentes que descontinuaram devido a qualquer reação adversa foi de 1% nos dois grupos de 3 mg/kg de reslizumab e do placebo.

#### Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas com reslizumab durante os estudos de asma, controlados com placebo, até 52 semanas de tratamento, com uma dose de 3 mg/kg administrada por via intravenosa. As reações adversas estão indicadas abaixo na Tabela 2 por classes de sistemas de órgãos e frequência (as frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Pouco frequentes	Reação anafilática
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Pouco frequentes	Mialgia*
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea*

\* Ver abaixo a subsecção “Descrição de reações adversas selecionadas”

#### Descrição de reações adversas selecionadas

### *Reação anafilática*

A reação adversa grave de reação anafilática foi notificada e considerada relacionada com o reslizumab em 3 doentes (0,19%) durante os estudos de asma controlados com placebo e abertos. Estas reações adversas foram observadas durante ou no período de 20 minutos após terminar a perfusão de reslizumab e foram notificadas logo a partir da segunda dose de reslizumab. Resolveram-se completamente com tratamento padrão sem qualquer efeito residual. As manifestações incluíram envolvimento cutâneo ou mucoso, dispneia, respiração sibilante, sintomas gastrointestinais e arrepios. Estes casos resultaram na descontinuação do tratamento. Em todos os casos, devido a uma sobreposição de sinais e sintomas, não foi possível distinguir entre reação anafilática, outra reação de hipersensibilidade e uma reação relacionada com a perfusão (ver secção 4.4).

### *Mialgia*

A mialgia foi notificada em 0,97% de doentes (10 de um total de 1.028) no grupo de 3 mg/kg de reslizumab dos estudos de asma, controlados com placebo, em comparação com 0,55% de doentes (4 de um total de 730) do grupo do placebo.

### *Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea*

As elevações da creatina fosfoquinase sanguínea foram transitórias e assintomáticas e não levaram à descontinuação do tratamento.

### Neoplasias malignas

Nos estudos clínicos controlados com placebo, 6 de um total de 1.028 doentes (0,6%) tratados com 3 mg/kg de reslizumab apresentaram pelo menos uma neoplasia maligna notificada em comparação com 2 de um total de 730 doentes (0,3%) no grupo do placebo. As neoplasias observadas nos doentes tratados com reslizumab eram de natureza diversa e não apresentaram agrupamento de um tipo particular de tecido.

### População pediátrica

A experiência em doentes pediátricos é limitada (ver secção 5.1). Os dados não indicaram haver diferenças no perfil de segurança de reslizumab em doentes pediátricos em comparação com o perfil observado em doentes adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

A dose única mais elevada administrada por via intravenosa foi notificada como sendo de 12,1 mg/kg e não teve consequências clínicas para o doente. No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e que seja administrado o tratamento sintomático adequado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistémicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias; código ATC: R03DX08

## Mecanismo de ação

O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4,  $\kappa$ ) contra a interleucina-5 (IL-5) humana. O reslizumab liga-se especificamente à IL-5 e interfere com a ligação da IL-5 ao seu recetor de superfície das células. A IL-5 é uma citocina fundamental responsável pela diferenciação, maturação, recrutamento e ativação dos eosinófilos humanos. O reslizumab liga-se à IL-5 com uma afinidade picomolar bloqueando a sua função biológica; conseqüentemente, há redução da sobrevivência e da atividade dos eosinófilos.

## Efeitos farmacodinâmicos

### *Efeito sobre os eosinófilos na expetoração*

O efeito do reslizumab em doentes com asma e com contagens elevadas de eosinófilos na expetoração (pelo menos 3%) foi avaliado num estudo clínico de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 15 semanas, com 3 mg/kg de reslizumab. Os eosinófilos na expetoração foram determinados num subconjunto de 38 doentes adultos no fim da terapêutica. Neste estudo, a percentagem de eosinófilos na expetoração diminuiu, desde um valor inicial médio de 17,4% (desvio padrão: 15,9%), em 82% no fim da terapêutica no grupo do reslizumab.

### *Efeito sobre os eosinófilos sanguíneos*

Nos estudos clínicos I e II com 3 mg/kg de reslizumab, observaram-se diminuições nas contagens de eosinófilos sanguíneos após a primeira dose, que se mantiveram durante as 52 semanas de tratamento sem sinais de taquifilaxia. Em dados agrupados, as contagens médias dos eosinófilos foram de  $655 \mu\text{l}^{-1}$  (n=476) e  $654 \mu\text{l}^{-1}$  (n=477) para os grupos de tratamento com placebo e reslizumab, no início, e foram de  $514 \mu\text{l}^{-1}$  (n=405) e  $61 \mu\text{l}^{-1}$  (n=407) na semana 52. Os eosinófilos começaram a voltar aos valores iniciais nos doentes de reslizumab que completaram uma avaliação de seguimento de 90 dias ( $394 \mu\text{l}^{-1}$ , n=36). As diminuições dos eosinófilos sanguíneos estavam relacionadas com os níveis de reslizumab.

A redução das contagens de eosinófilos sanguíneos pelo reslizumab em doentes positivos para anticorpos anti-reslizumab não foi diferente da que foi observada em doentes que eram negativos para anticorpos anti-reslizumab.

## Eficácia e segurança clínicas

### *Perspetiva global da eficácia clínica*

A eficácia do reslizumab na asma eosinofílica (eosinófilos sanguíneos  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ ) foi avaliada em três estudos controlados com placebo, em dupla ocultação, aleatorizados (estudos I a III), com uma duração de 16 a 52 semanas, envolvendo 1.268 doentes com asma moderada a grave, inadequadamente controlada com corticosteroides inalados (ICS) (pelo menos  $440 \mu\text{g}$  de propionato de fluticasona diário ou equivalente) em dose média a alta, em associação ou não com outra terapêutica de manutenção; foi permitida imunoterapia estável anterior com alérgenos.

Os estudos I e II foram estudos controlados com placebo, aleatorizados, de 52 semanas, em doentes que tinham pelo menos uma exacerbação da asma exigindo a utilização de corticosteroides sistémicos nos últimos doze meses. Foram permitidos corticosteroides orais (OCS) de manutenção (até 10 mg por dia de um equivalente da prednisona). Os doentes receberam 13 doses de placebo ou 3 mg/kg de reslizumab, administrados uma vez em intervalos de 4 semanas.

O estudo III foi um estudo controlado com placebo, aleatorizado, de 16 semanas. Para este estudo, não eram exigidas exacerbações anteriores da asma. Não foi permitido um OCS de manutenção. Os doentes receberam quatro doses de placebo ou de 0,3 mg/kg ou 3 mg/kg de reslizumab, administrados uma vez em intervalos de 4 semanas.

A Tabela 3 apresenta as características demográficas e iniciais dos estudos I, II e III.



**Tabela 3: Características demográficas e iniciais dos estudos I - III de asma**

<b>Característica demográfica ou inicial</b>	<b>Estudo I (n=489)</b>	<b>Estudo II (n=464)</b>	<b>Estudo III (n=315)</b>
<b>Demografia</b>			
Idade, média em anos	46,65	46,97	43,89
Duração da asma, média em anos	19,28	18,41	20,35
<b>Provas da função respiratória</b>			
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> pré-broncodilatador, média da % prevista	64,31	69,21	70,14
<b>Contagens de eosinófilos</b>			
Média da contagem inicial de eosinófilos sanguíneos, $\mu\text{l}^{-1}$	660	649	614
<b>Antecedentes de exacerbações</b>			
Número médio de exacerbações no ano anterior	1,99	1,94	2,03
<b>Proporções de doentes nos degraus 4 e 5 de GINA<sup>c</sup></b>			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
<b>Doentes com asma refratária</b>			
%	34	31	NA <sup>b</sup>
<sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> =volume expiratório máximo no 1.º segundo <sup>b</sup> NA=não disponível <sup>c</sup> A classificação GINA baseia-se na definição da <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA): Os doentes no degrau 4 da GINA receberam um ICS em dose média a alta, mais outra terapêutica de manutenção Os doentes no degrau 5 da GINA receberam adicionalmente um OCS de manutenção como adjuvante. <sup>d</sup> A percentagem de doentes com asma refratária (com base na definição do grupo de trabalho da <i>American Thoracic Society</i> [ATS]/ <i>European Respiratory Society</i> [ERS] de 2000 relativa à asma refratária) dos estudos I e II foi analisada <i>post hoc</i> .			

### *Estudos I e II*

A medida da eficácia primária nos dois estudos I e II consistiu na frequência de exacerbações da asma em cada doente durante o período de tratamento de 52 semanas. Nos dois estudos, uma exacerbação da asma foi definida como o agravamento da asma que exigia a seguinte intervenção médica:

- 1) utilização de corticosteroides sistémicos ou um aumento da utilização de tratamento com ICS durante 3 ou mais dias, e/ou
- 2) tratamento de emergência relacionado com a asma incluindo, pelo menos, um dos seguintes: uma visita não programada ao profissional de saúde para tratamento com um nebulizador ou outro tratamento urgente para prevenir o agravamento dos sintomas de asma, uma visita aos serviços de urgência para tratamento relacionado com a asma, ou hospitalização relacionada com a asma.

### População global

Nos estudos I e II, os doentes tratados com 3 mg/kg de reslizumab apresentaram reduções significativas das exacerbações da asma (50% e 59%, respetivamente) em comparação com o placebo (ver Tabela 4). A redução total foi de 54%.

**Tabela 4: Frequência de exacerbações da asma durante o período de tratamento de 52 semanas – estudos I e II, dados integrados (estudos I e II) na população global e no subgrupo dos degraus 4 e 5 da GINA**

	Braços de tratamento (n)	Taxa de exacerbações da asma <sup>a</sup>	Redução em %
<b>Dados por estudo</b>			
<b>Estudo I</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
<b>Estudo II</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
<b>Estudos integrados I e II</b>			
<b>População global</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
<b>Subgrupo dos degraus 4 e 5 da GINA</b>	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) IC <sup>b</sup> 95%	0,85 (0,64; 1,12)	56%
	Placebo (n=380) IC 95%	1,95 (1,50; 2,53)	

<sup>a</sup> Taxa ajustada em função dos fatores de estratificação (utilização inicial de OCS e região geográfica).  
<sup>b</sup> IC = intervalo de confiança.

No subconjunto de doentes que necessitaram de ciclos de tratamento com um OCS para controlo das exacerbações da asma, o reslizumab demonstrou reduzir a frequência de exacerbações da asma em 56% (p<0,0001) e em 60% (p<0,0001), respetivamente, no estudo I e no estudo II. Observou-se uma redução das exacerbações da asma que resultaram em hospitalização ou numa visita aos serviços de urgência com 3 mg/kg de reslizumab que não foi estatisticamente significativa (34% [p=0,2572] e 31% [p=0,4020], respetivamente, no estudo I e no estudo II).

A proporção de doentes que não tiveram uma exacerbação da asma durante o período de tratamento de 52 semanas foi mais elevada no grupo de 3 mg/kg de reslizumab (62% e 75%) em comparação com o grupo do placebo (46% e 55%), respetivamente, no estudo I e no estudo II.

#### Doentes com asma eosinofílica grave

Nos estudos I e II, a asma eosinofílica grave é definida como quaisquer doentes abrangidos pelos degraus 4 e 5 da GINA (um ICS em dose média a alta [ $\geq 440 \mu\text{g}$  de propionato de fluticasona] mais outra terapêutica de manutenção com ou sem um OCS de manutenção) com uma contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$  no início do tratamento. Um coorte de 763 doentes nos estudos I e II satisfaz este critério; os resultados de eficácia primária são apresentados na Tabela 4. Nos estudos I e II integrados, os doentes tratados com 3 mg/kg de reslizumab apresentaram reduções significativas das exacerbações de asma (56% para o subgrupo nos degraus 4 e 5 da GINA) em comparação com o placebo.

O efeito de 3 mg/kg de reslizumab, administrado uma vez em intervalos de 4 semanas, nos critérios de avaliação secundários que incluíram o FEV<sub>1</sub>, o Questionário da qualidade de vida na asma (AQLQ - *Asthma Quality of Life Questionnaire*), o Questionário sobre o controlo da asma (ACQ - *Asthma Control Questionnaire*) e o Índice de utilidade dos sintomas de asma (ASUI - *Asthma Symptom Utility Index*) confirmam também a eficácia de 3 mg/kg de reslizumab em comparação com o placebo. Foram

observadas melhorias tão cedo quanto 4 semanas após a primeira dose de reslizumab (AQLQ ao fim de 16 semanas), que se mantiveram até à semana 52.

Os resultados do FEV<sub>1</sub>, ACQ e AQLQ são apresentados na Tabela 5 abaixo para a população global e para o subgrupo nos degraus 4 e 5 da GINA

**Tabela 5: Diferença entre tratamentos em média de alteração em relação ao valor inicial das variáveis de eficácia secundárias selecionadas – Dados integrados (estudos I e II) na população global e no subgrupo nos degraus 4 e 5 da GINA**

Variável de eficácia <sup>a</sup>	Estudo I		Estudo II	
	Durante 16 semanas	Durante 52 semanas	Durante 16 semanas	Durante 52 semanas
FEV <sub>1</sub> (ml)				
Dif. média	117	110	143	129
IC <sup>b</sup> 95%	(73; 160)	(66; 154)	(94; 192)	(80; 179)
(valor p)	(p<0,0001)	(p<0,0001)		
ACQ				
Dif. média	-0,232	-0,250	-0,321	-0,330
IC 95%	(-0,325; -0,139)	(-0,343; -0,156)	(-0,424; -0,218)	(-0,433; -0,226)
(valor p)				
AQLQ				
Dif. média	0,226	0,272	0,295	0,346
IC 95%	(0,094; 0,359)	(0,155; 0,388)	(0,151; 0,438)	(0,219; 0,473)
(valor p)	(p<0,0001)	(p<0,0001)		
<sup>a</sup> Os valores representam a diferença entre tratamentos com placebo e com reslizumab 3 mg/kg com base nas médias ajustadas durante o período de tempo especificado para cada grupo de tratamento, com exceção da alteração relativa à semana 16 do AQLQ, que correspondeu ao primeiro ponto no tempo em que foi avaliado o AQLQ..				
<sup>b</sup> IC = intervalo de confiança.				

#### *Doentes com asma eosinofílica refratária grave*

O reslizumab originou reduções significativas nas exacerbações de asma em relação ao placebo na população refratária (59%) e na população não refratária (49%). Os resultados foram confirmados pelos critérios de avaliação da eficácia secundários e estavam de acordo com a população global.

#### *Estudo III*

O critério de avaliação primário consistiu na alteração do FEV<sub>1</sub> em relação ao valor inicial, durante 16 semanas. No estudo III, os doentes tratados com 3 mg/kg de reslizumab apresentaram aumentos significativamente maiores do FEV<sub>1</sub> em relação ao valor inicial, em comparação com o placebo (diferença entre tratamentos: 160 ml, p=0,0018). Detetaram-se melhorias no FEV<sub>1</sub> 4 semanas após a primeira dose de reslizumab.

#### *Imunogenicidade*

Nos estudos de fase 3 controlados com placebo, com uma duração de 16 a 52 semanas, detetaram-se anticorpos anti-reslizumab, frequentemente transitórios, com um título baixo, em 53 de um total de 983 doentes com asma (5%) tratados com reslizumab na dose de 3 mg/kg. No estudo de fase 3, aberto, de prolongamento, detetaram-se anticorpos anti-reslizumab, frequentemente transitórios, com um título baixo, em 49 de um total de 1,014 doentes com asma (5%) tratados com reslizumab na dose de 3 mg/kg durante um período de até 36 meses. A exposição sistémica ao reslizumab não parece ser afetada pelos anticorpos anti-reslizumab. Os anticorpos não tiveram qualquer impacto na farmacodinâmica, eficácia ou segurança clínicas.

#### *Etnia*

As análises farmacocinéticas populacionais indicaram que a farmacocinética do reslizumab não é significativamente diferente entre grupos étnicos (branca, negra e asiática). Existem dados de segurança limitados na população étnica não branca.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CINQAERO em um ou mais subgrupos da população pediátrica em asma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Trinta e nove doentes pediátricos com asma, com 12 a 17 anos de idade, foram aleatorizados para o reslizumab na dose de 0,3 mg/kg, reslizumab na dose de 3 mg/kg ou placebo como parte de dois estudos de exacerbações durante 52 semanas (estudos I e II) e um estudo da função respiratória durante 16 semanas (estudo III). Apenas nos estudos I e II era exigido que os doentes tivessem pelo menos uma exacerbação da asma requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos no ano que precedeu a entrada no estudo. As exacerbações da asma foram avaliadas apenas nos estudos de exacerbações (estudos I e II: reslizumab 3 mg/kg [n=14] e placebo [n=11]). Não se observaram efeitos do tratamento sobre as exacerbações da asma neste grupo etário (razão entre as taxas de exacerbações da asma [reslizumab/placebo] de 2,09). Dado o tamanho pequeno da amostra e os desequilíbrios iniciais resultantes da análise de subgrupos, não se pode tirar uma conclusão sobre a eficácia na asma na população pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Observam-se tipicamente concentrações séricas máximas de aproximadamente 80 µg/ml no fim da perfusão. Geralmente, as concentrações séricas de reslizumab diminuem do seu valor máximo de uma maneira bifásica. Após doses múltiplas, as concentrações séricas de reslizumab sofrem uma acumulação de aproximadamente 1,5 a 1,9 vezes. Não se detetou um desvio aparente da farmacocinética do reslizumab proporcional à dose no intervalo de doses de 0,3 mg/kg a 3,0 mg/kg. A variabilidade interindividual nas exposições máxima e global é de aproximadamente 20-30%

Com base na análise farmacocinética populacional, a exposição sistémica ao reslizumab não parece ser afetada pelos anticorpos anti-reslizumab circulantes.

### Distribuição

O reslizumab tem um volume de distribuição de aproximadamente 5 l, sugerindo uma distribuição mínima nos tecidos extravasculares.

### Biotransformação

Em comum com outros anticorpos monoclonais, considera-se que o reslizumab é degradado por proteólise enzimática em pequenos péptidos e aminoácidos. Como o reslizumab se liga a uma substância alvo solúvel, prevê-se uma depuração linear não mediada por uma substância alvo.

### Eliminação

A depuração do reslizumab é aproximadamente de 7 ml/hora. O reslizumab tem uma semivida de cerca de 24 dias.

### Populações especiais

#### *Idosos*

A farmacocinética do reslizumab foi semelhante em adultos (18-65 anos de idade; n=759) e em doentes idosos (com mais de 65 anos de idade; n=30).

#### *População pediátrica*

O intervalo de exposições sistémicas em doentes com 12 a menos de 18 anos de idade (n=15) sobrepôs-se ao intervalo nos outros grupos, embora o valor mediano fosse ligeiramente inferior ao dos doentes adultos (18-65 anos de idade; n=759) e doentes idosos (com mais de 65 anos de idade; n=30).

### *Sexo*

A farmacocinética do reslizumab não foi significativamente diferente entre homens e mulheres.

### *Etnia*

As análises farmacocinéticas populacionais indicaram que a farmacocinética do reslizumab não é significativamente diferente entre grupos étnicos (branca, negra e Asiática).

### *Compromisso hepático*

O reslizumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não se prevê um efeito direto da função hepática na farmacocinética do reslizumab porque os anticorpos são depurados principalmente por catabolismo. Numa análise farmacocinética populacional, os doentes foram classificados de acordo com os níveis iniciais da função hepática. A maioria dos doentes tinha provas da função hepática normais (n=766, aproximadamente 95%) ou com valores ligeiramente aumentados (no primeiro caso, bilirrubina total acima do limite superior do valor normal [LSN] mas inferior ou igual a 1,5 vezes o LSN ou, no segundo caso, uma aspartato aminotransferase superior ao LSN e uma bilirrubina total inferior ou igual ao LSN; n=35, aproximadamente 4%). Não se observou uma diferença significativa na farmacocinética do reslizumab em todos estes grupos.

### *Compromisso renal*

O reslizumab é um anticorpo com uma massa molecular de 147 kDaltons e, portanto, não é de prever que seja excretado na urina. A maioria dos doentes incluídos na análise da farmacocinética populacional tinha uma função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=294, aproximadamente 37%), compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=446, aproximadamente 56%) ou compromisso renal moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=63, aproximadamente 8%). Não se observaram diferenças assinaláveis na farmacocinética do reslizumab em todos estes grupos da função renal. O reslizumab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Acetato de sódio tri-hidratado  
Ácido acético glacial  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## Medicamento diluído

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada entre 2 °C-8 °C e a 25 °C na solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), protegida da luz até 16 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 16 horas entre 2 °C-8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

2,5 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro tipo I transparente, fechado com uma rolha de borracha butílica revestida por poli(etileno-co-tetrafluoretileno) coberta com um anel de alumínio moldado e uma cápsula de fecho de plástico branca de destacar.

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro tipo I transparente, fechado com uma rolha de borracha butílica revestida por poli(etileno-co-tetrafluoretileno) coberta com um anel de alumínio moldado e uma cápsula de fecho de plástico azul de destacar.

Apresentações:

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml

2 frascos para injetáveis com 2,5 ml

1 frasco para injetáveis com 10 ml

2 frascos para injetáveis com 10 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

CINQAERO é apresentado sob a forma de um concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis para utilização única. A solução para perfusão destina-se a utilização apenas por via intravenosa após diluição e deve ser preparada utilizando uma técnica assética, como se segue:

#### Preparação da solução para perfusão

1. Retirar CINQAERO do frigorífico. Não agitar o frasco para injetáveis.
2. O medicamento deve ser inspecionado visualmente antes da utilização. O concentrado é límpido a ligeiramente turvo opalescente, incolor a ligeiramente amarelado. Podem estar presentes no concentrado partículas proteínáceas que se apresentam como partículas amorfas, translúcidas a brancas, algumas das quais podem parecer fibrosas. Isto não é invulgar em soluções proteínáceas. O concentrado não pode ser utilizado caso apresente coloração (exceto se for ligeiramente amarelada) ou se estiverem presentes partículas estranhas.
3. Deve utilizar-se uma seringa para injeção adequada para extrair a quantidade necessária de concentrado do(s) frasco(s) para injetáveis (ver secção 4.2).
4. Adicionar lentamente o conteúdo da(s) seringa(s) num saco para perfusão contendo 50 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Inverter cuidadosamente o saco para misturar a solução. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com a solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

5. Qualquer concentrado que reste no frasco para injetáveis tem de ser eliminado.
6. Recomenda-se que a solução para perfusão seja administrada imediatamente depois da preparação. As soluções de CINQAERO diluídas em solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) podem ser conservadas no frigorífico entre 2 °C-8 °C (ou a uma temperatura não superior a 25 °C se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas), protegidas da luz até 16 horas.
7. CINQAERO é compatível com sacos para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina (PO).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1125/001 - 1 frasco para injetáveis de 10 ml  
EU/1/16/1125/002 - 1 frasco para injetáveis de 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 - 2 frascos para injetáveis de 10 ml  
EU/1/16/1125/004 - 2 frascos para injetáveis de 2,5 ml

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de agosto de 2016.  
Data da última renovação: 1 de junho de 2021.

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
NH 03801-2815  
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

● **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CINQAERO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
reslizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de concentrado contém 10 mg de reslizumab.

Um frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 25 mg de reslizumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de reslizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sacarose, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

2 frascos para injetáveis

25 mg/2,5 ml

100 mg/10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, apenas após diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1125/001 1 frasco para injetáveis de 10 ml  
EU/1/16/1125/002 1 frasco para injetáveis de 2,5 ml  
EU/1/16/1125/003 2 frascos para injetáveis de 10 ml  
EU/1/16/1125/004 2 frascos para injetáveis de 2,5 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

CINQAERO 10 mg/ml concentrado estéril  
reslizumab

Via intravenosa, apenas após diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 ml  
25 mg/2,5 ml

10 ml  
100 mg/10 ml

**6. OUTROS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### CINQAERO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão reslizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é CINQAERO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado CINQAERO
3. Como é administrado CINQAERO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CINQAERO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é CINQAERO e para que é utilizado**

##### **O que é CINQAERO**

CINQAERO contém a substância ativa reslizumab, anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que reconhece e se liga a uma substância alvo específica no organismo.

##### **Para que é utilizado CINQAERO**

CINQAERO é utilizado para tratar a asma eosinofílica grave em doentes adultos (18 anos e mais de idade) quando a doença não está bem controlada apesar do tratamento com corticosteroides inalados em dose elevada juntamente com outro medicamento para a asma. A asma eosinofílica é um tipo de asma na qual os doentes têm demasiados eosinófilos no sangue ou nos pulmões. CINQAERO é utilizado juntamente com outros medicamentos para tratar a asma (corticosteroides inalados mais outros medicamentos para a asma).

##### **Como atua CINQAERO**

CINQAERO bloqueia a atividade da interleucina-5 e reduz o número de eosinófilos no seu sangue e pulmões. Os eosinófilos são glóbulos brancos que estão envolvidos na inflamação da asma. A interleucina-5 é uma proteína produzida pelo seu organismo, que desempenha um papel importante na inflamação da asma através da ativação dos eosinófilos.

##### **Quais são os benefícios de utilizar CINQAERO**

CINQAERO diminui o número de vezes que pode ter exacerbações da sua asma, ajuda-o a respirar melhor e diminui os seus sintomas de asma.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado CINQAERO**

##### **Não deve receber CINQAERO:**

- se tem alergia ao reslizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado CINQAERO:

- se tem uma infeção parasitária ou se vive numa área onde as infeções parasitárias são frequentes ou vai viajar para uma região deste tipo, dado que este medicamento pode enfraquecer a capacidade do seu organismo para lutar contra certos tipos de infeções parasitárias.

Fale também com o seu médico ou enfermeiro quando lhe for administrado CINQAERO:

- se a sua asma continuar a não ser controlada ou se agravar durante o tratamento com este medicamento;
- se tiver quaisquer sintomas de uma reação alérgica (por exemplo, comichão, dificuldade em respirar, pieira, febre, arrepios, tonturas, dores de cabeça, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, erupção na pele, vermelhidão ou inchaço). Ocorreram reacções alérgicas graves em doentes a tomar este medicamento (ver secção “4. Efeitos indesejáveis possíveis”).

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento NÃO é indicado para ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e CINQAERO**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante:

- se estiver a receber outros medicamentos que afetam o seu sistema imunitário;
- se tiver sido vacinado recentemente ou se existe a possibilidade de ter de ser vacinado.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

A substância ativa deste medicamento pode passar para o leite humano, mas apenas durante os primeiros dias após o nascimento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que CINQAERO tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **CINQAERO contém sódio**

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 ml e 1,15 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml. Isto é equivalente a 0,23% e 0,06%, respetivamente, da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como é administrado CINQAERO**

Siga sempre as instruções exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose depende do seu peso corporal. O seu médico calculará a dose correta para si. A dose máxima é de 3 mg por kg de peso corporal. CINQAERO será administrado em intervalos de 4 semanas. CINQAERO ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro através de uma perfusão (gota-a-gota) numa veia. A perfusão durará cerca de 20 a 50 minutos.

O seu médico ou enfermeiro observá-lo-á frequentemente durante e depois da sua perfusão para detetar sinais de uma reação alérgica.

### **Caso se esqueça de uma dose programada de CINQAERO**

No caso de se esquecer de uma dose programada de CINQAERO, fale com o seu médico para marcar o próximo tratamento.

## **Se parar de utilizar CINQAERO**

NÃO pare o tratamento com CINQAERO mesmo que esteja a sentir-se melhor, a menos que indicado pelo seu médico. Interromper ou parar o tratamento com este medicamento pode fazer com que os seus sintomas de asma voltem a aparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

- Reações alérgicas graves.  
As reações alérgicas graves podem ocorrer com pouca frequência (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) enquanto estiver a receber CINQAERO ou mais tarde. O seu médico ou enfermeiro observá-lo-á frequentemente para detetar sinais de uma reação. Informe **imediatamente** o seu médico ou enfermeiro se tiver quaisquer sintomas de uma reação alérgica (por exemplo, comichão, dificuldade em respirar, pieira, febre, arrepios, tonturas, dores de cabeça, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, erupção na pele, vermelhidão ou inchaço).

### **Outros efeitos indesejáveis**

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Aumento de uma enzima no seu sangue (creatina fosfoquinase sanguínea).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Dor nos músculos (mialgia).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar CINQAERO**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de CINQAERO**

- A substância ativa é o reslizumab.  
Cada ml de concentrado contém 10 mg de reslizumab (10 mg/ml). Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 25 mg de reslizumab e cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de reslizumab.
- Os outros excipientes são acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sacarose e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de CINQAERO e conteúdo da embalagem**

CINQAERO é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) límpido a ligeiramente turvo opalescente, incolor a ligeiramente amarelado. Podem estar presentes partículas. CINQAERO é fornecido em frascos para injetáveis de vidro com 2,5 ml ou 10 ml.

CINQAERO é apresentado em embalagens contendo 1 ou 2 frascos para injetáveis com 2,5 ml e em embalagens contendo 1 ou 2 frascos para injetáveis com 10 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

### **Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

CINQAERO é apresentado sob a forma de um concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis para utilização única. A solução para perfusão destina-se a utilização apenas por via intravenosa após diluição e deve ser preparada utilizando uma técnica asséptica, como se segue:

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Preparação da solução para perfusão

1. Retirar CINQAERO do frigorífico. Não agitar o frasco para injetáveis.
2. O medicamento deve ser inspecionado visualmente antes da utilização. O concentrado é límpido a ligeiramente turvo opalescente, incolor a ligeiramente amarelado. Podem estar presentes no concentrado partículas proteináceas que se apresentam como partículas amorfas, translúcidas a brancas, algumas das quais podem parecer fibrosas. Isto não é invulgar em soluções proteináceas. O concentrado não pode ser utilizado caso apresente coloração (exceto se for ligeiramente amarelada) ou se estiverem presentes partículas estranhas.
3. Deve utilizar-se uma seringa para injeção adequada para extrair a quantidade necessária de concentrado do(s) frasco(s) para injetáveis (ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento).
4. Adicionar lentamente o conteúdo da(s) seringa(s) num saco para perfusão contendo 50 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Inverter cuidadosamente o saco para misturar a solução. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com a solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).
5. Qualquer concentrado que reste no frasco para injetáveis tem de ser eliminado.
6. Recomenda-se que a solução para perfusão seja administrada imediatamente depois da preparação. As soluções de CINQAERO diluídas em solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) podem ser conservadas no frigorífico entre 2 °C-8 °C (ou a uma temperatura não superior a 25 °C se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas), protegidas da luz até 16 horas.
7. CINQAERO é compatível com sacos para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina (PO).

#### Instruções para a administração

1. CINQAERO deve ser administrado por um profissional de saúde que esteja preparado para tratar reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento). O doente tem de ser observado durante toda a perfusão e, depois, durante um período adequado. Os doentes devem ser informados sobre como reconhecer os sintomas de reações alérgicas graves.
2. Se a solução para perfusão tiver sido conservada num frigorífico, deixar que atinja a temperatura ambiente (15 °C-25 °C).
3. A solução para perfusão deve ser perfundida por via intravenosa durante 20 - 50 minutos. O tempo de perfusão pode variar dependendo do volume total a ser perfundido.
4. A solução para perfusão não deve ser perfundida concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Não foram realizados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de reslizumab com outros medicamentos.
5. Para a perfusão, deve utilizar-se um conjunto de perfusão com um filtro em linha, estéril, apirogénico, de utilização única, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm). CINQAERO é compatível com filtros em linha para perfusão, com baixa ligação às proteínas, de acetato de celulose (CA), fluoreto de polivinilideno (PVDF), nylon, polietersulfona (PES).
6. Após terminar a perfusão, lavar o conjunto de perfusão com solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg (0,9%) estéril para assegurar que toda a solução para perfusão de CINQAERO foi administrada.

Para as instruções sobre a posologia e administração, ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento.