

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 eosinofilo 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 per l'indicazione di CINQAERO. 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.

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

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

Il medicinale diluito deve quindi essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa di 20-50 minuti attraverso un filtro per infusione sterile, non pirogeno, monouso, a basso legame proteico (0,2 µm). CINQAERO 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).

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.

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 antelmintico, deve essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici formali d'interazione farmacologica 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 farmaco-farmaco. 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

La reazione avversa segnalata più frequentemente durante il trattamento è stato l'aumento della creatinfosfochinasi ematica, che si è manifestato nel 2% circa dei pazienti. Una reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4) si è verificata in meno dell'1% dei pazienti.

Negli studi clinici controllati, la percentuale di pazienti che ha interrotto lo studio a causa di un qualsiasi evento avverso è stata del 5%, sia nel gruppo con 3 mg/kg di reslizumab, sia nel gruppo del placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Complessivamente, 2.195 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di reslizumab. Tra questi, 1.006 pazienti asmatici sono stati esposti per almeno 6 mesi, 759 per almeno 1 anno e 237 per più di 2 anni (fino a 3 anni). 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 (1.028 pazienti). 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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<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 μg di fluticasone propionato al giorno o equivalente) con o senza altri medicinali per il controllo dell'asma; era consentita una pregressa 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

Caratteristiche demografiche o al basale	Studio I (n=489)	Studio II (n=464)	Studio III (n=315)
Dati demografici			
Età, media in anni	46,65	46,97	43,89
Durata dell'asma, media in anni	19,28	18,41	20,35
Test di funzionalità polmonare			
FEV ₁ ^a pre-broncodilatatore, % media prevista	64,31	69,21	70,14
Conta degli eosinofili			
Conta media degli eosinofili nel sangue al basale, μL^{-1}	660	649	614
Esacerbazioni pregresse			
Numero medio di esacerbazioni nell'anno precedente	1,99	1,94	2,03
Percentuale di pazienti nelle categorie GINA 4 e 5^c			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pazienti con asma refrattario^d			
%	34	31	ND ^b
^a FEV ₁ =volume espiratorio forzato (<i>forced expiratory volume</i>) in 1 secondo ^b ND=non disponibile ^c 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. ^d 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

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

Negli Studi I e II, l'asma eosinofilo severo è definito come qualsiasi paziente appartenente alle categorie GINA 4 e 5 (dosi da medie a elevate di ICS ≥ 440 μg 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 ≥ 400 μL^{-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 FEV₁, 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 FEV₁, 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 ^a	Popolazione complessiva		Sottogruppo GINA 4 e 5	
	Per 16 settimane	Per 52 settimane	Per 16 settimane	Per 52 settimane
FEV ₁ (mL)				
Diff. media (IC 95% ^b) (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)
^a 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.				
^b 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 FEV₁ rispetto al basale per 16 settimane. Nello studio III, i pazienti che ricevevano reslizumab 3 mg/kg hanno presentato aumenti di FEV₁ dal basale significativamente maggiori rispetto al placebo (differenza di trattamento: 160 mL, p=0,0018). Miglioramenti di FEV₁ 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 m²; n=294, circa 37%), compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²; n=446, circa 56%) o compromissione renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²; 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 *safety pharmacology*, 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'adeguata 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. Il concentrato non contiene conservanti. 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).

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, 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.

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 Pharmaceuticals Limited
Ridings Point, Whistler Drive
Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX
Regno Unito

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.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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

Sicor Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

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 definiti 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 europeo 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).