

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Liofiliziran bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Nucala mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težke trdovratne eozinofilne astme.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Priporočeni odmerek mepolizumaba je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne.

Otroci, stari od 6 do 11 let

Priporočeni odmerek mepolizumaba je 40 mg subkutano enkrat na 4 tedne.

Zdravilo Nucala je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izrazitosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Odmerjanje zdravila Nucala pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, s težko trdovratno eozinofilno astmo so določili z omejenimi študijami učinkovitosti, farmakokinetike in farmakodinamike ter potrdili z modeliranjem in simulacijskimi podatki (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Nucala je namenjeno samo za subkutano injiciranje in ga mora dati zdravstveni delavec. Injicira se ga lahko v nadlaket, stegno ali trebuh.

Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Vsako vialo zdravila Nucala je treba uporabiti le za enega samega bolnika. Morebitni preostanek v viali je treba zavreči.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji.

Zdravila Nucala se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo z astmo povezani neželeni učinki ali poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če astma po uvedbi zdravljenja ostaja neurejena ali se poslabša.

Ni priporočljivo, da bolnik po uvedbi zdravila Nucala nenadno preneha uporabljati kortikosteroide. Če je treba odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorstvom zdravnika.

Preobčutljivostne reakcije in reakcije, povezane z dajanjem zdravila

Po dajanju zdravila Nucala so se pojavile akutne in pozne sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija, urtikarija, angioedem, izpuščaj, bronhospazem, hipotenzija). Po navadi se te reakcije pojavijo v nekaj urah po uporabi, v nekaterih primerih pa se lahko pojavijo pozno (tj. tipično v nekaj dneh). Te reakcije se lahko prvič pojavijo po že dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8).

Infestacije s paraziti

Eozinofilci so lahko vpleteni v imunski odziv na nekatere infestacije s helminti. Bolnike, ki že imajo infestacijo s helminti, je treba zdraviti pred uvedbo zdravila Nucala. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z zdravilom Nucala in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Encimi citokroma P450, iztočne črpalke in mehanizmi vezave na proteine ne sodelujejo pri očitku mepolizumaba. Zvišana raven vnetnih citokinov (npr. IL-6) preko interakcije s kognatnimi receptorji na jetrnih celicah zavre tvorbo encimov CYP450 in prenašalcev zdravil. Toda zvišanje sistemskih vnetnih označevalcev je pri težki trdovratni eozinofilni astmi minimalno in o izražanju receptorja IL-5 alfa na jetrnih celicah ni nobenih dokazov. Možnost za medsebojno delovanje zdravil z mepolizumabom je zato majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi mepolizumaba pri nosečnicah je podatkov malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Pri opicah mepolizumab prehaja skozi placento. Študije na živalih ne kažejo reproduktivnih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možnost za poškodbo ploda pri človeku ni znana.

Iz previdnosti se je med nosečnostjo bolje izogniti uporabi zdravila Nucala. Uporaba zdravila Nucala pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov o izločanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. Se je pa mepolizumab izločal v mleku opic cynomolgus, in sicer v koncentraciji, ki je bila manj kot 0,5 % koncentracije v plazmi.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale neželenih učinkov zdravil proti IL5 na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Nucala nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Odrasli in mladostniki

V kliničnih študijah pri bolnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki med zdravljenjem glavobol, reakcije na mestu injiciranja in bolečine v hrbtu.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale od 24 do 52 tednov, je skupno 896 odraslih in 19 mladostnikov s težko trdovratno eozinofilno astmo prejelo mepolizumab subkutano ali intravensko. Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke v dveh s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg mepolizumaba subkutano (n=263).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba spodnjih dihal okužba sečil faringitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (sistemске alergijske)* anafilaksija**	pogosti redki
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zamašenost nosu	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v zgornjem delu trebuha	pogosti
Bolezni kože in podkožja	ekcem	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	z dajanjem zdravila povezane reakcije (sistemске nealergijske)*** lokalne reakcije na mestu injiciranja zvišana telesna temperatura	pogosti

* Celotna pojavnost sistemskih reakcij, vključno s preobčutljivostjo, je bila podobna kot pri placebo. Za primere opisanih spremljajočih manifestacij in za čas do njihovega pojava glejte poglavje 4.4.

**Iz spontanega poročanja v obdobju trženja.

***V poročilih o sistemskih nealergijskih reakcijah, povezanih z dajanjem zdravila, so bile najpogosteje opisane manifestacije izpuščaj, zardevanje in mialgija; zabeležili so jih redko in pri $< 1\%$ bolnikov, ki so prejeli 100 mg mepolizumaba subkutano.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

V dveh s placebom kontroliranih študijah je bila pojavnost lokalnih reakcij na mestu injiciranja med subkutano uporabo 100 mg mepolizumaba 8 % in med uporabo placeba 3 %. Nobeden od teh učinkov ni bil resen, vsi so bili blagi do zmerni in večina je minila v nekaj dneh. Lokalne reakcije na mestu injiciranja so se pojavile predvsem na začetku zdravljenja in pri prvih 3 injekcijah; pri poznejših injiciranjih so bile redkejše. Med najpogostejšimi manifestacijami teh dogodkov so bile bolečine, eritem, oteklost, srbenje in pekoč občutek.

Pediatrična populacija

Štiri s placebom kontrolirane 24 do 52 tednov trajajoče študije so zajele 37 mladostnikov (starih od 12 do 17 let) (25 zdravljenih z mepolizumabom intravensko ali subkutano), odprta nekontrolirana študija pa je zajela 36 pediatričnih bolnikov (starih od 6 do 11 let), ki so 12 tednov prejeli mepolizumab subkutano; značilnosti neželenih učinkov v teh študijah so bile podobne, kot so jih zabeležili pri odraslih. Dodatnih neželenih učinkov niso ugotovili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva,

da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem mepolizumaba ni.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z eozinofilno boleznijo so uporabljali enkratne odmerke do 1500 mg intravensko, ne da bi se pojavili znaki z odmerkom povezanih toksičnih reakcij.

Za preveliko odmerjanje mepolizumaba ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno kontrolirati, kot je potrebno.

Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni center za zastrupitve, kjer je ta na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni. Oznaka ATC: R03DX09.

Mehanizem delovanja

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso (IgG1, kapa), ki je z veliko afiniteto in specifičnostjo usmerjeno na človeški interlevkin-5 (IL-5). IL-5 je glavni citokin, odgovoren za rast in diferenciacijo, novačenje, aktiviranje in preživetje eozinofilcev. Mepolizumab zavira bioaktivnost IL-5 z nanomolarno potenco tako, da blokira vezavo IL-5 na alfa-verigo IL-5 receptorskega kompleksa, izraženega na površini eozinofilnih celic; s tem zavre signalizacijo z IL-5 in zmanjša nastajanje in preživetje eozinofilcev.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo (odraslih /mladostnikih) se je po subkutani uporabi 100 mg na 4 tedne v obdobju 32 tednov geometrična sredina števila eozinofilcev v krvi zmanjšala z 290 celic/ μ l izhodiščno na 40 celic/ μ l 32. teden ($n = 182$); to je 84-odstotno zmanjšanje v primerjavi s placebom.

Pri otrocih, starih od 6 do 11 let, s težko trdovratno eozinofilno astmo, ki so prejeli mepolizumab subkutano na 4 tedne 12 tednov, se je število eozinofilcev v krvi z izhodiščne geometrične sredine do 12. tedna zmanjšalo s 386 na 42 celic/ μ l ($n = 22$) po 40 mg zdravila (za telesno maso < 40 kg) ter s 331 na 55 celic/ μ l ($n = 10$) po 100 mg zdravila (za telesno maso ≥ 40 kg); to pomeni pri prvih zmanjšanje za 89 % in pri drugih za 83 %.

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih so zmanjšanje v tolikšnem obsegu opazili v 4 tednih zdravljenja.

Imunogenost

Glede na možno imunogenost beljakovinskih in peptidnih zdravil se lahko bolnikom po zdravljenju pojavijo protitelesa proti mepolizumabu. V preskušanjih, kontroliranih s placebom, je zaznavna protitelesa proti mepolizumabu imelo 15 od 250 (6 %) odraslih in mladostnikov, zdravljenih z odmerkom 100 mg subkutano, potem ko so dobili vsaj en odmerek mepolizumaba. Med otroki, starimi od 6 do 11 let, s težko trdovratno eozinofilno astmo sta imela po odmerku 40 mg subkutano (za telesno maso < 40 kg) ali 100 mg subkutano (za telesno maso ≥ 40 kg) zaznavna protitelesa proti mepolizumabu 2/35 (6 %) bolnikov, potem ko sta prejela vsaj en odmerek mepolizumaba. Nevtralizacijska protitelesa so odkrili pri enem odraslem preiskovancu. Protitelesa proti mepolizumabu pri večini bolnikov niso opazno vplivala na farmakokinetiko in farmakodinamiko mepolizumaba. Prav tako niso ugotovili povezanosti med titri protiteles in spremembo števila eozinofilcev v krvi.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost mepolizumaba za zdravljenje ciljne skupine bolnikov s težko trdovratno eozinofilno astmo so ocenili v 3 randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah vzporednih skupin pri bolnikih, starih 12 let ali več. Študije so trajale od 24 do 52 tednov. Ti bolniki so bodisi ostali neurejeni (vsaj dve hudi poslabšanji v preteklih 12 mesecih) ob svojem trenutnem zdravljenju, ki je vključevalo vsaj visok odmerek inhalacijskega kortikosteroida (IKS), in eno ali več dodatnih vzdrževalnih zdravil, bodisi so bili odvisni od sistemskih kortikosteroidov. Med dodatnimi vzdrževalnimi zdravili so bili dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (LABA), levkotrienski modifikatorji, dolgodelujoči antagonisti muskarinskih receptorjev (LAMA) in peroralni kortikosteroidi (PKS).

Dve študiji poslabšanj (MEA112997 in MEA115588) sta skupaj zajeli 1192 bolnikov, 60 % žensk, s povprečno starostjo 49 let (razpon: od 12 do 82). V prvi študiji je vzdrževalne PKS uporabljalo 31 % bolnikov in v drugi 24 %. Bolniki so morali imeti anamnezo vsaj dveh hudih poslabšanj astme, ki so zahtevala peroralno ali sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, v preteklih 12 mesecih in izhodiščno zmanjšano delovanje pljuč (FEV₁ pred bronhodilatatorjem < 80 % pri odraslih in < 90 % pri mladostnikih). Povprečno število poslabšanj v preteklem letu je bilo 3,6 in povprečni predvideni FEV₁ pred bronhodilatatorjem je bil 60 %. V obeh študijah so bolniki nadaljevali z uporabo svojega dotedanjega zdravila za astmo.

Študija varčevanja s peroralnim kortikosteroidom MEA115575 je zajela 135 bolnikov (55 % žensk, povprečna starost 50 let), ki so se zdravili s PKS (5-35 mg na dan) ter visokim odmerkom IKS in dodatnim vzdrževalnim zdravilom.

Študija učinkovitosti razpona odmerkov MEA112997 (DREAM)

Študija MEA112997 je bila 52-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana multicentrična študija vzporednih skupin, ki je zajela 616 bolnikov s težko trdovratno eozinofilno astmo. V tej študiji je mepolizumab v odmerkih 75 mg, 250 mg ali 750 mg intravensko v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal klinično pomembna poslabšanja astme (opredeljena kot poslabšanje, ki je zahtevalo uporabo peroralnih/sistemskih kortikosteroidov in/ali sprejem v bolnišnico in/ali obisk v ambulanti za nujno pomoč) (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Pogostnost klinično pomembnih poslabšanj po 52 tednih v populaciji z-namenom-zdravljenja

	mepolizumab intravensko			placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Delež poslabšanj/leto	1,24	1,46	1,15	2,40
Odstotno zmanjšanje	48 %	39 %	52 %	
Razmerje deležev (95 % IZ)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
Vrednost p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Študija zmanjšanja poslabšanj (MEA115588) MENSA

Študija MEA115588 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana multicentrična študija vzporednih skupin za oceno učinkovitosti in varnosti mepolizumaba kot dodatnega zdravljenja pri 576 bolnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo, opredeljeno s številom eozinofilcev v periferni krvi ≥ 150 celic/ μ l ob uvedbi zdravljenja ali ≥ 300 celic/ μ l v preteklih 12 mesecih.

Bolniki so prejeli 100 mg mepolizumaba subkutano, 75 mg mepolizumaba intravensko ali placebo enkrat na 4 tedne v obdobju 32 tednov. Primarni opazovani dogodek je bila pogostnost klinično pomembnih

poslabšanj astme; zmanjšanje v obeh skupinah z mepolizumabom je bilo v primerjavi s placebo statistično značilno ($p < 0,001$). Preglednica 2 prikazuje rezultate primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov za bolnike, ki so dobivali mepolizumab subkutano ali placebo.

Preglednica 2: Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov 32. teden v populaciji z-namenom-zdravljenja (MEA115588)

	mepolizumab 100 mg (subkutano) N = 194	placebo N = 191
Primarni opazovani dogodek		
Pogostnost klinično pomembnih poslabšanj		
Delež poslabšanj na leto	0,83	1,74
Odstotno zmanjšanje Razmerje deležev (95 % IZ)	53 % 0,47 (0,35, 0,64)	-
Vrednost p	< 0,001	
Sekundarni opazovani dogodki		
Pogostnost poslabšanj, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico/obisk v ambulanti za nujno pomoč		
Delež poslabšanj na leto	0,08	0,20
Odstotno zmanjšanje Razmerje deležev (95 % IZ)	61 % 0,39 (0,18, 0,83)	-
Vrednost p	0,015	
Pogostnost poslabšanj, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico		
Delež poslabšanj na leto	0,03	0,10
Odstotno zmanjšanje Razmerje deležev (95 % IZ)	69 % 0,31 (0,11, 0,91)	-
Vrednost p	0,034	
FEV₁ pred bronhodilatatorjem (ml) 32. teden		
Izhodiščno (std. odklon)	1730 (659)	1860 (631)
Povprečna sprememba od izhodišča (std. napaka)	183 (31)	86 (31)
Razlika (mepolizumab v prim. s placebo)	98	
95 % IZ	(11, 184)	
Vrednost p	0,028	
Vprašalnik SGRQ (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>) 32. teden		
Izhodiščno (std. odklon)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Povprečna sprememba od izhodišča (std. napaka)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Razlika (mepolizumab v prim. s placebo)	-7,0	
95 % IZ	(-10,2, -3,8)	
Vrednost p	< 0,001	

Zmanjšanje deležev poslabšanj glede na izhodiščno število eozinofilcev

Preglednica 3 prikazuje rezultate kombinirane analize dveh študij poslabšanj (MEA112997 in MEA115588) glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi. Delež poslabšanj se je v skupini s placebom povečeval z naraščanjem izhodiščnega števila eozinofilcev v krvi. Delež zmanjšanj je bil z mepolizumabom večji pri bolnikih z večjim številom eozinofilcev v krvi.

Preglednica 3: Kombinirana analiza deleža klinično pomembnih poslabšanj pri bolnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi

	mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N = 538	placebo N = 346
MEA112997+MEA115588		
< 150 celic/μl		
n	123	66
Delež poslabšanj na leto	1,16	1,73
Mepolizumab v primerjavi s placebom		
Razmerje deležev (95 % IZ)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 do < 300 celic/μl		
n	139	86
Delež poslabšanj na leto	1,01	1,41
Mepolizumab v primerjavi s placebom		
Razmerje deležev (95 % IZ)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 do < 500 celic/μl		
n	109	76
Delež poslabšanj na leto	1,02	1,64
Mepolizumab v primerjavi s placebom		
Razmerje deležev (95 % IZ)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 celic/μl		
n	162	116
Delež poslabšanj na leto	0,67	2,49
Mepolizumab v primerjavi s placebom		
Razmerje deležev (95 % IZ)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Študija zmanjšanja peroralnih kortikosteroidov MEA115575 (SIRIUS)

Študija MEA115575 je ocenila učinek 100 mg mepolizumaba, uporabljenega subkutano, na zmanjšanje potrebe po vzdrževalnih peroralnih kortikosteroidih (PKS) med vzdrževanjem urejenosti astme pri bolnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo. Bolniki so imeli število eozinofilcev v krvi $\geq 150/\mu\text{l}$ izhodiščno ali $\geq 300/\mu\text{l}$ v 12 mesecih pred presejanjem. Med obdobjem zdravljenja so dobivali ali mepolizumab ali placebo enkrat na 4 tedne. Med študijo so še naprej uporabljali svoje dotedanje zdravilo za astmo z izjemo odmerka PKS, ki so jim ga med obdobjem zmanjševanja PKS (4. do 20. teden) zmanjšali vsake 4 tedne, če je bila astma še vedno urejena.

Vključenih je bilo skupaj 135 bolnikov: povprečna starost je bila 50 let, 55 % je bilo žensk in 48 % jih je vsaj že 5 let jemalo peroralne kortikosteroide. Izhodiščni povprečni prednizonu enakovredni odmerek je bil približno 13 mg na dan.

Primarni opazovani dogodek je bilo odstotno zmanjšanje dnevnega odmerka PKS (20. do 24. teden) ob vzdrževanju urejenosti astme glede na opredeljene kategorije zmanjšanja odmerka (glejte preglednico 4). Opredeljene kategorije so obsegale odstotna zmanjšanja, ki so segala od zmanjšanja za 90-100 % do nobenega zmanjšanja odmerka prednizona od konca optimizacijske faze. Primerjava med mepolizumabom in placebom je bila statistično značilna ($p = 0,008$).

Preglednica 4: Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v študiji MEA115575

	Populacija ZNZ	
	mepolizumab 100 mg (subkutano) N = 69	placebo N = 66
Primarni opazovani dogodek		
Odstotno zmanjšanje PKS od izhodišča (20. - 24. teden)		
90 % – 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % – < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % – < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % – < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Brez zmanjšanja PKS/odsotnost urejenosti astme/umik iz zdravljenja	25 (36 %)	37 (56 %)
Razmerje obetov (95 % IZ)	2,39 (1,25, 4,56)	
Vrednost p	0,008	
Sekundarni opazovani dogodki (20. - 24. teden)		
Zmanjšanje dnevnega odmerka PKS na 0 mg/dan	10 (14 %)	5 (8 %)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,67 (0,49, 5,75)	
Vrednost p	0,414	
Zmanjšanje dnevnega odmerka PKS na ≤ 5 mg/dan	37 (54 %)	21 (32 %)
Razmerje obetov (95 % IZ)	2,45 (1,12, 5,37)	
Vrednost p	0,025	
Mediani % zmanjšanja dnevnega odmerka PKS od izhodišča (95 % IZ)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Mediana razlika (95 % IZ)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Vrednost p	0,007	

Pediatrična populacija

Težka trdovratna eozinofilna astma

MEA115588 in dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 200862 sta zajeli 34 mladostnikov (starih od 12 do 17 let). Od teh 34 preiskovancev jih je 12 dobivalo placebo, 9 jih je dobivalo 75 mg mepolizumaba intravensko in 13 preiskovancev 100 mg subkutano. V kombinirani analizi teh študij so pri mladostnikih po uporabi mepolizumaba opazali 40 % manj klinično pomembnih poslabšanj kot s placebom (razmerje deležev 0,60, 95 % IZ: 0,17, 2,10).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z astmo je imel subkutano uporabljeni mepolizumab v odmerkih od 12,5 mg do 250 mg približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Absorpcija

Po subkutani uporabi pri zdravih preiskovancih ali bolnikih z astmo se je mepolizumab absorbiral počasi; mediani čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je bil od 4 do 8 dni.

Pri zdravih preiskovancih je bila absolutna biološka uporabnost po enkratnem subkutanem injiciranju v trebuh 64 %, v stegno 71 % in v roko 75 %. Pri bolnikih z astmo je bila absolutna biološka uporabnost

mepolizumaba, injiciranega subkutano v roko, od 74 do 80 %. Po ponavljajoči se subkutani uporabi na 4 tedne je kopičenje v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakratno.

Porazdelitev

Pri bolnikih z astmo se mepolizumab po enkratni intravenski uporabi porazdeli v povprečni volumen porazdelitve od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacija

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki ga razgradijo proteolitični encimi, ki so v telesu široko porazdeljeni in niso omejeni na jetrno tkivo.

Izločanje

Po enkratni intravenski uporabi pri bolnikih z astmo je bil povprečni sistemski očistek od 1,9 do 3,3 ml/dan/kg, povprečni terminalni razpolovni čas pa približno 20 dni. Povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je bil po subkutani uporabi mepolizumaba od 16 do 22 dni. Sistemski očistek mepolizumaba, ocenjen v populacijski farmakokinetični analizi, je bil 3,1 ml/dan/kg.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo je malo (59 preiskovancev z eozinofilnim ezofagitisom, 55 preiskovancev s težko trdovratno eozinofilno astmo). Farmakokinetiko intravensko uporabljenega mepolizumaba so ocenili s populacijsko farmakokinetično analizo v pediatrični študiji bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom, starih od 2 do 17 let. Pediatrična farmakokinetika je bila v veliki meri predvidljiva na podlagi farmakokinetike pri odraslih, upošteva telesno maso. Farmakokinetika mepolizumaba pri mladostnikih s težko trdovratno eozinofilno astmo, vključenih v študije 3. faze, se je skladala s tisto pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko po subkutani uporabi pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let, s težko trdovratno eozinofilno astmo so raziskali v odprti, nekontrolirani 12-tedenski študiji. Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih se je ob upoštevanju telesne mase in biološke uporabnosti na splošno skladala s farmakokinetiko, ugotovljeno pri odraslih in mladostnikih. Kaže, da je absolutna subkutana biološka uporabnost popolna v primerjavi s 76% biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri odraslih in mladostnikih. Po subkutanem odmerku 40 mg (za telesno maso < 40 kg) ali 100 mg (za telesno maso \geq 40 kg) je bila izpostavljenost 1,32-krat oz. 1,97-krat tolikšna kot s 100 mg pri odraslih.

Raziskava odmerne sheme 40 mg subkutano na 4 tedne pri otrocih, starih od 6 do 11 let in z razponom telesne mase od 15 do 70 kg, s farmakokinetičnim modeliranjem in simulacijo kaže, da bi bila izpostavljenost ob uporabi te odmerne sheme v povprečju 38 % tiste, ki je ugotovljena pri odraslih med uporabo 100 mg. Ta odmerna shema velja za sprejemljivo, saj ima mepolizumab širok terapevtski indeks.

Posebne populacije

Starejši bolniki (\geq 65 let)

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike (\geq 65 let), je v vseh kliničnih študijah skupaj malo (N = 90). Toda populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi starost vplivala na farmakokinetiko mepolizumaba v starostnem razponu od 12 do 82 let.

Okvara ledvic

Formalnih študij o vplivu okvare ledvic na farmakokinetiko mepolizumaba niso izvedli. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikom z očistkom kreatinina med 50 in 80 ml/min odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min je malo.

Okvara jeter

Formalnih študij o vplivu okvare jeter na farmakokinetiko mepolizumaba niso izvedli. Mepolizumab se razgradi s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo, zato ni verjetno, da bi spremembe delovanja jeter vplivale na odstranjevanje mepolizumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker je mepolizumab monoklonsko protitelo, študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli.

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Intravenska in subkutana uporaba pri opicah sta bili povezani z zmanjšanjem perifernega števila eozinofilcev in števila eozinofilcev v pljučih, brez toksikoloških ugotovitev.

Eozinofilci so domnevno povezani z odzivom imunskega sistema na nekatere infestacije s paraziti. Študije pri miših, ki so dobivale protitelesa proti IL-5, ali jim je genetsko primanjkovalo IL-5 ali eozinofilcev, niso odkrile slabše sposobnosti za odpravo infestacij s paraziti. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Plodnost

V študiji toksičnosti za plodnost in splošno reproduktivno sposobnost pri miših, pri katerih so uporabili analogno protitelo, ki pri njih zavira IL-5, niso ugotovili okrnjene plodnosti. Ta študija ni vključila ocene legel ali funkcionalne ocene potomcev.

Nosečnost

Pri opicah mepolizumab ni vplival na brejost, razvoj zarodkov/plodov ali postnatalni razvoj (vključno z imunskim delovanjem) mladičev. Pregledov za notranje malformacije ali malformacije okostja niso izvedli. Podatki pri opicah cynomolgus kažejo, da mepolizumab prehaja skozi placento. Koncentracija mepolizumaba je bila pri mladičih več mesecev po rojstvu približno 1,2- do 2,4-krat višja kot pri materah in ni vplivala na imunski sistem mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Saharoza
Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituiranega zdravila sta dokazani za obdobje 8 ur, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek rekonstitucije preprečuje tveganje za mikrobnو kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so časi shranjevanja in pogoji med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume in s sivo aluminijevo prekrivno zaporo s plastično snemno zaporko; viala vsebuje 100 mg praška za raztopino za injiciranje.

Velikosti pakiranj:

1 viala

Večkratno pakiranje, v katerem so 3 viale (3 pakiranja z 1 vialo)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Nucala ne vsebuje konzervansov, zato mora biti rekonstitucija opravljena v aseptičnih pogojih.

Navodila za rekonstitucijo vsake viale

1. **Vsebinsko vialo rekonstituirajte z 1,2 ml sterilne vode za injicije;** po možnosti uporabite 2- ali 3-ml brizgo in iglo dimenzije 21G (gauge). Tok sterilne vode usmerite navpično, na sredino liofiliziranega praška. Med rekonstitucijo vialo pustite na sobni temperaturi in jo po 10 sekund vrtite s krožnimi gibi s 15-sekundnimi presledki, dokler se prašek ne raztopi.

*Opomba: Rekonstituirane raztopine med postopkom **ne smete pretresati**, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila. Rekonstitucija je praviloma dokončana v 5 minutah po dodatku sterilne vode, vendar pa lahko traja tudi dlje.*

2. Če za rekonstitucijo zdravila Nucala uporabljate mehanično napravo, je rekonstitucijo mogoče opraviti z vrtenjem s 450 obrati na minuto, a ne več kot 10 minut. Druga možnost je vrtenje s 1000 obrati na minuto, a ne več kot 5 minut.
3. Po rekonstituciji je treba zdravilo Nucala pred pripravo pregledati, da ne vsebuje delcev in da je bistro. Raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do bledorumena ali svetlorjava, brez vidnih delcev. Majhni zračni mehurčki pa so pričakovani in sprejemljivi. Če v raztopini ostanejo delci, ali če je raztopina motna ali mlečna, je ne smete uporabiti.
4. Če rekonstituirana raztopina ni uporabljena takoj, jo je treba:
 - zaščititi pred sončno svetlobo,
 - shranjevati pri temperaturi do 30 °C, nezamrznjeno,
 - zavreči, če ni uporabljena v 8 urah po rekonstituciji.

Navodila za dajanje 100 mg odmerka:

1. Za subkutano injiciranje po možnosti uporabite 1-ml polipropilensko brizgo z iglo za enkratno uporabo dimenzij 21G (gauge) do 27G (gauge) x 13 mm.
2. Tik pred uporabo izvlecite 1 ml rekonstituiranega zdravila Nucala. Rekonstituirane raztopine med postopkom ne smete stresati, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila.
3. Injicirajte 1 ml raztopine (to ustreza 100 mg mepolizumaba) subkutano v nadlaket, stegno ali trebuh.

Navodila za dajanje 40 mg odmerka:

1. Za subkutano injiciranje po možnosti uporabite 1-ml polipropilensko brizgo z iglo za enkratno uporabo dimenzij 21G (gauge) do 27G (gauge) x 13 mm.
2. Tik pred uporabo izvlecite 0,4 ml rekonstituiranega zdravila Nucala. Rekonstituirane raztopine med postopkom ne smete stresati, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila. Preostanek raztopine zavržite.
3. Injicirajte 0,4 mL raztopine (to ustreza 40 mg mepolizumaba) subkutano v nadlaket, stegno ali trebuh.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1043/001
EU/1/15/1043/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. december 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Združene države Amerike

ali

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torriale, 43056,
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (POSAMEZNA PAKIRANJA, VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
mepolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1043/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z VEČKRATNIM PAKIRANJEM (3 PAKIRANJA Z 1 VIALO – Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
mepolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in polisorbat 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje
Večkratno pakiranje: 3 viale (3 pakiranja po 1)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1043/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (LE ZA VEČKRATNO PAKIRANJE, BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
mepolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.
Prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1043/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
mepolizumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mepolizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nucala in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nucala
3. Kako uporabljati zdravilo Nucala
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nucala
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Podrobna navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Nucala in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nucala vsebuje zdravilno učinkovino **mepolizumab**, ki je *monoklonsko protitelo*, vrsta beljakovine, zasnovana tako, da prepozna specifične ciljne snovi v telesu. Uporablja se za zdravljenje **težke astme** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.

Nekateri bolniki s težko astmo imajo v krvi in pljučih preveč *eozinofilcev* (eozinofilci so vrsta belih krvnih celic). To bolezen imenujemo *eozinofilna astma* - to je vrsta astme, ki jo lahko zdravi zdravilo Nucala.

Zdravilo Nucala lahko zmanjša število napadov astme, če že jemljete ali vaš otrok že jemlje zdravila – na primer visokoodmerne inhalatorje – pa astme kljub temu nimate dobro urejene.

Če jemljete zdravila, imenovana *peroralni kortikosteroidi*, lahko zdravilo Nucala pomaga zmanjšati tudi njihov dnevni odmerek, potreben za nadzor astme.

Mepolizumab, zdravilna učinkovina v zdravilu Nucala, zavre beljakovino, imenovano *interlevkin-5*. Zavrtje delovanja te beljakovine zmanjša nastajanje eozinofilcev v kostnem mozgu in njihovo število v krvnem obtoku in pljučih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nucala

Ne uporabljajte zdravila Nucala

- če ste **alergični** na mepolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če menite, da to velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Poslabšanje astme

Nekaterim bolnikom se lahko med zdravljenjem z zdravilom Nucala pojavijo z astmo povezani neželeni učinki, ali se jim astma poslabša.

→ **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če vam astma po začetku zdravljenja z zdravilom Nucala ostane neurejena ali se poslabša.

Alergijske reakcije in reakcije na mestu injiciranja

Zdravila te vrste (*monoklonska protitelesa*) lahko ob injiciranju v telo povzročijo hude alergijske reakcije (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Če ste morda kdaj imeli podobno reakcijo na kakšno injekcijo ali zdravilo,

→ **morate to povedati zdravniku, preden dobite zdravilo Nucala.**

Okužbe s paraziti

Zdravilo Nucala lahko poslabša odpornost proti okužbam, ki jih povzročajo paraziti (zajedalci). Če že imate kakšno okužbo s paraziti, jo je treba zdraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom Nucala. Če živite na območju, kjer so takšne okužbe pogoste, ali če potujete na takšno območje:

→ Če menite, da kaj od tega velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom.**

Otroci

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri **otrocih, mlajših od 6 let.**

Druga zdravila in zdravilo Nucala

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Druga zdravila za astmo

✘ Po začetku zdravljenja z zdravilom Nucala **ne prenehajte nenadoma uporabljati** preventivnih zdravil za astmo. Ta zdravila (zlasti zdravila, imenovana *kortikosteroidi*) je treba opuščati postopoma, pod neposrednim nadzorstvom zdravnika in odvisno od vašega odziva na zdravilo Nucala.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden uporabite to zdravilo.

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Nucala prehajajo v materino mleko. **Če dojite, se morate pred uporabo zdravila Nucala posvetovati z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi možni neželeni učinki zdravila Nucala neugodno vplivali na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Nucala

Zdravilo Nucala vam bo dal zdravnik, medicinska sestra ali zdravstveni delavec v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano).

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike je 100 mg. Dobili boste 1 injekcijo vsake štiri tedne.

Otroci, stari od 6 do 11 let

Priporočeni odmerek je 40 mg. Dobili boste 1 injekcijo vsake štiri tedne.

Če ste izpustili odmerek zdravila Nucala

Čim prej pokličite zdravnika ali bolnišnico, da boste dobili nov datum obiska.

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala

Ne nehajte prejemati injekcij zdravila Nucala, če vam tega ne svetuje zdravnik. Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala lahko povzroči, da se vam znova pojavijo simptomi in napadi astme.

Če se vam simptomi astme med prejetjem injekcij zdravila Nucala poslabšajo

→ se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki zdravila Nucala so po navadi blagi do zmerni, občasno pa so lahko resni.

Alergijske reakcije

Nekaterim osebam se lahko pojavijo alergijske reakcije ali reakcije, podobne alergijskim. Te reakcije so lahko pogoste (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 oseb**). Po navadi se pojavijo v nekaj minutah do nekaj urah po injiciranju, včasih pa se simptomi razvijejo šele čez nekaj dni.

Med simptomi so lahko:

- tiščanje v prsnem košu, kašelj, težko dihanje,
- omedlevica, omotica, vrtoglavica (zaradi znižanja krvnega tlaka),
- oteklost vek, obraza, ustnic, jezika ali ust,
- koprivnica,
- izpuščaj.

→ Če sumite, da imate (vi ali vaš otrok) takšno reakcijo, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**.

Če ste morda (vi ali vaš otrok) kdaj imeli podobno reakcijo na kakšno injekcijo ali zdravilo,

→ morate to povedati zdravniku, preden dobite zdravilo Nucala.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 oseb**:

- glavobol.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10 oseb**:

- okužba v prsnem košu - med njenimi simptomi so lahko kašelj in zvišana telesna temperatura (vročina),
- okužba sečil (kri v urinu, boleče in pogosto uriniranje, zvišana telesna temperatura, bolečina v spodnjem delu hrbta),
- bolečine v zgornjem delu trebuha (bolečine v trebuhu ali nelagodje v zgornjem delu trebuha),
- zvišana telesna temperatura (vročina),
- ekcem (srbeče, rdeče zaplate na koži),
- reakcija na mestu injiciranja (bolečina, pordelost, oteklost, srbenje in pekoč občutek v predelu kože, kamor ste dobili injekcijo),
- bolečine v hrbtu,
- vnetje žrela (faringitis),
- zamašenost nosu.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1.000** oseb:

- hude alergijske reakcije (*anafilaksija*).

→ Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, **morate takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nucala

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Nucala ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nucala

Zdravilna učinkovina je mepolizumab. Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba.

Druge sestavine zdravila so saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in polisorbitat 80.

Izgled zdravila Nucala in vsebina pakiranja

Zdravilo Nucala je liofiliziran bel prašek v prozorni viali iz brezbarvnega stekla z gumijastim zamaškom.

Zdravilo Nucala je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo, ali v večkratnem pakiranju, v katerem so 3 posamezne viale.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Carrigaline

County Cork

Irska

Izdellovalec

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Podrobna navodila za uporabo, ravnanje, rekonstitucijo in dajanje

Zdravilo Nucala je na voljo kot liofiliziran bel prašek v viali za enkratno uporabo, samo za subkutano injiciranje. Zdravilo Nucala ne vsebuje konzervansov, zato mora biti rekonstitucija opravljena v aseptičnih pogojih.

Po rekonstituciji bo koncentracija mepolizumaba v zdravilu Nucala 100 mg/ml. Raztopina za injiciranje je lahko shranjena pri temperaturi od 2 °C do 30 °C največ 8 ur. Ves neuporabljeni koncentrat oz. vso neuporabljeno raztopino, ki ostane po 8 urah, je treba zavreči.

Zaščiteno ime (Nucala) in serijska številka uporabljenega zdravila morata biti jasno zabeležena v bolnikovi dokumentaciji.

Navodila za rekonstitucijo vsake viala

1. **Vsebine viala rekonstituirajte z 1,2 ml sterilne vode za injekcije;** po možnosti uporabite 2- ali 3-ml brizgo in iglo dimenzije 21G (gauge). Tok sterilne vode usmerite navpično, na sredino liofiliziranega praška. Med rekonstitucijo vialo pustite na sobni temperaturi in jo po 10 sekund vrtite s krožnimi gibi s 15-sekundnimi presledki, dokler se prašek ne raztopi.

*Opomba: Rekonstituirane raztopine med postopkom **ne smete pretresati**, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila. Rekonstitucija je praviloma dokončana v 5 minutah po dodatku sterilne vode, vendar pa lahko traja tudi dlje.*

2. Če za rekonstitucijo zdravila Nucala uporabljate mehanično napravo, je rekonstitucijo mogoče opraviti z vrtenjem s 450 obrati na minuto, a ne več kot 10 minut. Druga možnost je vrtenje s 1000 obrati na minuto, a ne več kot 5 minut.
3. Po rekonstituciji je treba zdravilo Nucala pred pripravo pregledati, da ne vsebuje delcev in da je bistro. Raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do bledorumena ali svetlorjava, brez vidnih delcev. Majhni zračni mehurčki pa so pričakovani in sprejemljivi. Če v raztopini ostanejo delci, ali če je raztopina motna ali mlečna, je ne smete uporabiti.
4. Če rekonstituirana raztopina ni uporabljena takoj, jo je treba:
 - zaščititi pred sončno svetlobo,
 - shranjevati pri temperaturi do 30 °C, nezamrznjeno,
 - zavreči, če ni uporabljena v 8 urah po rekonstituciji.

Navodila za dajanje 100 mg odmerka

1. Za subkutano injiciranje po možnosti uporabite 1-ml polipropilensko brizgo z iglo za enkratno uporabo dimenzij 21G (gauge) do 27G (gauge) x 13 mm.
2. Tik pred uporabo izvlecite 1 ml rekonstituiranega zdravila Nucala. Rekonstituirane raztopine med postopkom ne smete stresati, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila.
3. Injicirajte 1 ml raztopine (to ustreza 100 mg mepolizumaba) subkutano v nadlaket, stegno ali trebuh.

Navodila za dajanje 40 mg odmerka

1. Za subkutano injiciranje po možnosti uporabite 1-ml polipropilensko brizgo z iglo za enkratno uporabo dimenzij 21G (gauge) do 27G (gauge) x 13 mm.
2. Tik pred uporabo izvlecite 0,4 ml rekonstituiranega zdravila Nucala. Rekonstituirane raztopine med postopkom ne smete stresati, ker to lahko povzroči penjenje ali precipitacijo zdravila. Preostanek raztopine zavrzite.
3. Injicirajte 0,4 mL raztopine (to ustreza 40 mg mepolizumaba) subkutano v nadlaket, stegno ali trebuh.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.