

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna jednokratna napunjena brizgalica sadrži 30 mg nemolizumaba po dozi od 0,49 ml nakon rekonstitucije.

Nemolizumab, humanizirano monoklonsko modificirano imunoglobulinsko G (IgG) protutijelo, proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak za otopinu za injekciju: liofilizirani bijeli prašak.
Otapalo za otopinu za injekciju: bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atopijski dermatitis (AD)

Nemluvio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Prurigo nodularis (PN)

Nemluvio je indiciran za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim prurigo nodularisom koji su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje nemolizumabom trebaju započeti i nadzirati zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je indiciran nemolizumab.

Doziranje

Atopijski dermatitis (AD)

Preporučena doza je:

- početna doza od 60 mg (dvije injekcije od 30 mg), nakon koje slijedi 30 mg svaka 4 tjedna

- nakon 16 tjedana liječenja, za bolesnike koji postignu klinički odgovor, preporučena doza održavanja je 30 mg svakih 8 tjedana.

Nemolizumab se može primjenjivati sa ili bez topikalnih kortikosteroida. Mogu se koristiti topikalni inhibitori kalcineurina, ali ih treba koristiti samo za problematična područja, kao što su lice, vrat, intertriginozna i genitalna područja. Bilo kakvu uporabu topikalnih terapija treba postepeno smanjivati i potom prekinuti kada se bolest dovoljno poboljša.

Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika bez odgovora nakon 16 tjedana liječenja atopijskog dermatitisa. Neki bolesnici s početnim djelomičnim odgovorom mogu postići dodatno poboljšanje uz nastavak liječenja nakon 16 tjedana.

Nakon postizanja kliničkog odgovora, preporučena doza održavanja nemolizumaba je 30 mg svakih 8 tjedana.

Prurigo nodularis (PN)

Preporučena doza za bolesnike tjelesne mase < 90 kg je početna doza od 60 mg (dvije injekcije od 30 mg), nakon koje slijedi 30 mg svaka 4 tjedna.

Preporučena doza za bolesnike tjelesne mase ≥ 90 kg je početna doza od 60 mg (dvije injekcije od 30 mg), nakon koje slijedi 60 mg svaka 4 tjedna.

Nastaviti liječenje kako bi se održao terapijski odgovor.

Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika bez odgovora u pogledu pruritusa nakon 16 tjedana liječenja prurigo nodularisa.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, treba je primijeniti što je prije moguće. Nakon toga doziranje treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Sigurnost i djelotvornost nemolizumaba u djece mlađe od 12 godina i tjelesne mase < 30 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prurigo nodularis

Sigurnost i djelotvornost nemolizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena.

Supkutanu injekciju treba primijeniti u području prednjeg gornjeg dijela bedara ili abdomena, uz izbjegavanje područja od 5 cm oko pupka. Injekciju u nadlakticu smije davati samo njegovatelj ili zdravstveni radnik.

Za naredne doze preporučuje se mijenjati mjesto ubrizgavanja prilikom svake doze. Nemolizumab se ne smije injicirati u kožu koja je osjetljiva, upaljena, otečena, oštećena ili ima modrice, ožiljke ili otvorene rane.

Primjena nemolizumaba mora biti pod nadzorom zdravstvenog radnika. Bolesnik može samostalno davati nemolizumab ili bolesnikov skrbnik može davati nemolizumab ako zdravstveni radnik utvrdi da je to primjereno. Prije prve injekcije, bolesnici i/ili skrbnici trebaju proći odgovarajuću obuku o pripremi i primjeni nemolizumaba prema uputama za uporabu na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti tipa 1, uključujući angioedem. Ako dođe do sistemske reakcije preosjetljivosti (neposredne ili odgođene), primjenu nemolizumaba treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.8).

Pogoršanje astme (uključujući smanjenje vršnog ekspiracijskog protoka [engl. *peak expiratory flow*, PEF])

U populaciji ispitanika s PN-om s već postojećom astmom, prijavljeno je blago do umjereno pogoršanje astme (engl. *worsening of asthma*, WOA) nakon uvođenja nemolizumaba. To je uočeno češće u bolesnika tjelesne mase > 90 kg koji su primali 60 mg nemolizumaba svaka 4 tjedna u usporedbi s bolesnicima tjelesne mase < 90 kg koji su primali 30 mg nemolizumaba svaka 4 tjedna (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s egzacerbacijom astme koja je zahtijevala hospitalizaciju u prethodnih 12 mjeseci, bolesnici s nekontroliranom astmom tijekom prethodna 3 mjeseca i bolesnici s trenutnom anamnezom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i/ili kroničnog bronhitisa bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nema dostupnih podataka o djelotvornosti ili sigurnosti nemolizumaba u tih bolesnika.

Cijepljenje

Preporučuje se da bolesnici obave sva dobno primjerena cijepljenja u skladu s važećim smjernicama o imunizaciji prije početka liječenja. Treba izbjegavati istodobnu primjenu živih cjepiva u bolesnika koji se liječe nemolizumabom. Nije poznato hoće li primjena živih cjepiva tijekom liječenja utjecati na sigurnost ili djelotvornost tih cjepiva. Imunosni odgovori na neživo kombinirano cjepivo protiv tetanusa, difterije i pertusisa (nestanično) (TdaP) i na polisaharidno cjepivo protiv meningokoka procijenjeni su (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost istodobne primjene nemolizumaba sa živim atenuiranim cjepivima. Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s nemolizumabom (vidjeti dio 4.4).

Neživa cjepiva

Imunosni odgovori na neživa cjepiva procijenjeni su u ispitivanju u kojem su odrasli i adolescentni bolesnici s atopijskim dermatitisom liječeni početnom dozom nemolizumaba od 60 mg (dvije injekcije od 30 mg), nakon čega je slijedilo 30 mg jedanput svaka 4 tjedna tijekom 16 tjedana. Nakon 12 tjedana primjene nemolizumaba, bolesnici su cijepljeni TdaP kombiniranim cjepivom protiv tetanusa, difterije i pertusisa (nestanično) (ovisno o T-stanicama) i polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka (neovisno o T-stanicama), a imunosni odgovori procijenjeni su 4 tjedna kasnije. Istodobna primjena nemolizumaba nije negativno utjecala na odgovor antitijela na oba neživa cjepiva. U ispitivanju nisu zabilježene štetne interakcije između neživih cjepiva i nemolizumaba. Stoga bolesnici koji primaju nemolizumab mogu primiti istodobna inaktivirana ili neživa cjepiva (vidjeti dio 4.4).

Interakcije s citokromom P450

Učinci nemolizumaba na farmakokinetiku midazolama (supstrata CYP3A4/5), varfarina (supstrata CYP2C9), omeprazola (supstrata CYP2C19), metoprolola (supstrata CYP2D6) i kofeina (supstrata CYP1A2) procijenjeni su u jednom ispitivanju u ispitanika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Nisu opažene klinički značajne promjene u izloženosti supstratima CYP450 nakon uvođenja nemolizumaba, u odnosu na izloženost prije početka njegove primjene. Nije potrebna prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni nemolizumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu nemolizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju nemolizumaba u majčino mlijeko. U ljudi, izlučivanje IgG protutijela u mlijeko javlja se tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja, a ubrzo nakon toga smanjuje se na niske koncentracije. Slijedom toga, može doći do prijenosa IgG protutijela novorođenčadi putem mlijeka tijekom prvih nekoliko dana. Ne može se isključiti postojanje rizika za dojenče tijekom ovog kratkog razdoblja. Nakon toga, nemolizumab se može primjenjivati tijekom dojenja ako je to klinički neophodno.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nemludio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod atopijskog dermatitisa i prurigo nodularisa su preosjetljivost tipa I (1,1 %; uključuje urtikariju 1,0 % i angioedem 0,1 %) te reakcije na mjestu injiciranja (1,2 %) (vidjeti dio 4.4). Dodatne nuspojave poput glavobolje (7,0 %), atopijskog dermatitisa (4,6 %), ekcema (3,8 %), numularnog ekcema (3,5 %), površinskih gljivičnih infekcija (3,0 %) i pogoršanja astme (2,2 %) prijavljene su kod prurigo nodularisa.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 uključuje sve nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, u skladu sa sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1: Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	površinske gljivične infekcije**
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Manje često	eozinofilija [†]
<i>Poremećaji imunostanog sustava</i>	Često	preosjetljivost tipa I (uključujući urtikariju [†] i angioedem*)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	glavobolja* (uključujući tenzijsku glavobolju)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	Često	pogoršanje astme* (uključujući astmu, zviždanje pri disanju, smanjen vršni ekspiracijski protok)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često Manje često	atopijski dermatitis* ekcem* numularni ekcem* bulozni pemfigoid [§]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem, pruritus, hematoma [†] , bol [†] , nadraženost [†] , modrice* i edem na mjestu injiciranja [†])

[†]Zabilježeno u ispitivanjima atopijskog dermatitisa

*Zabilježeno u ispitivanjima prurigo nodularisa

#Površinske gljivične infekcije uključuju: *tinea corporis*, *tinea pedis*, onihomikoza, gljivična infekcija, *tinea versicolor*, *tinea cruris*, gljivična infekcija kože i gljivična infekcija stopala

[§]Iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti tipa I (reakcije posredovane IgE imunoglobulinima), uključujući blagu urtikariju i blagi angioedem lica (periokularni) često su bile opažene u ispitanika liječenih nemolizumabom u kliničkim ispitivanjima. Te reakcije nisu dovele do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Glavobolja

U bolesnika s prurigo nodularisom, glavobolja je češće prijavljivana u bolesnika liječenih nemolizumabom (7,0 %) u odnosu na bolesnike liječene placebom. U obje skupine glavobolja je opažena češće u bolesnika. U skupini koja je primala nemolizumab, glavobolja je bila uglavnom blaga ili umjereno teška i nije dovela do prekida liječenja.

Pogoršanje astme

U bolesnika s PN-om s već postojećom astmom (n = 51), 8 (15,7 %) bolesnika doživjelo je pogoršanje astme (WOA) nakon uvođenja nemolizumaba, od kojih je 5 imalo tjelesnu težinu > 90 kg i primalo je 60 mg nemolizumaba svakih 4 tjedna. U populaciji bolesnika s PN s već postojećom astmom, WOA je bio 3 puta češći u bolesnika s tjelesnom težinom > 90 kg koji su primali 60 mg nemolizumaba svaka 4

tjedna nego u bolesnika s tjelesnom težinom < 90 kg koji su primali 30 mg nemolizumaba svaka 4 tjedna.

Većina WOA događaja pojavila se unutar prva dva mjeseca od početka liječenja i svi su prijavljeni kao blagi ili umjereni po težini. Većina bolesnika doživjela je jedan WOA događaj tijekom liječenja i događaj se povukao na standardnu terapiju za liječenje astme (inhalatore) bez upotrebe sistemskih steroida. Nijedan nije dovelo do trajnog prekida liječenja. Učestalost WOA događaja nije se povećala s dugotrajnijim izlaganjem nemolizumabu (do 52. tjedna) u otvorenom dugotrajnom nastavku ispitivanja PN-a.

Ekcematozne reakcije

U bolesnika s prurigo nodularisom, ekcematozne reakcije poput atopijskog dermatitisa, numularnog ekcema ili ekcema češće su prijavljivane u bolesnika koji su primali nemolizumab u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo: Atopijski dermatitis (4,6 %), ekcem (3,8 %) i numularni ekcem (3,5 %). Te su ekcematozne reakcije bile blage ili umjereno teške. Atopijski dermatitis doveo je do prekida liječenja nemolizumabom u 2 (0,5 %) bolesnika. Bolesnici u dobi > 65 godina imali su višu stopu ekcematoznih reakcija.

Eozinofilija

Udio bolesnika s klinički značajno povišenim eozinofilima (> 700 stanica/μl) bio je 10,2 % u populaciji s AD-om (u početnom razdoblju) i 5,5 % u populaciji PN. Teška eozinofilija (> 5000 stanica/μl) nije primijećena u bolesnika s AD-om liječenih nemolizumabom u početnom razdoblju liječenja. Nuspojave eozinofilije prijavljene su u 0,2 % bolesnika s AD-om liječenih nemolizumabom tijekom početnog razdoblja liječenja do 16. tjedna. Svi događaji u ispitanika s AD-om bili su blagog intenziteta i nisu bili povezani s kliničkim simptomima. Nijedan događaj eozinofilije kao štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. *treatment emergent adverse event*, TEAE) nije doveo do prekida liječenja. Osim jednog slučaja eozinofilnog kolitisa u bolesnika s AD-om s drugim atopijskim komorbiditetima, nije bilo drugih prijava eozinofilnih poremećaja.

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Sigurnost nemolizumaba procijenjena je u 176 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom uključenim u ispitivanja ARCADIA 1 i ARCADIA 2. Sigurnosni profil nemolizumaba u ovih ispitanika do 16. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u odraslih osoba s atopijskim dermatitisom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za predoziranje nemolizumabom. U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati radi moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki lijekovi, lijekovi za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH12

Mehanizam djelovanja

Nemolizumab je humanizirano IgG2 monoklonsko protutijelo koje inhibira signalizaciju interleukinom-31 (IL-31) selektivnim vezanjem na receptor alfa interleukina-31 (IL-31 RA). IL-31 je prirodno prisutan citokin koji je uključen u pruritus, upalu, epidermalnu disregulaciju i fibrozu. Nemolizumab je inhibirao odgovore koje inducira IL-31 uključujući oslobađanje protuupalnih citokina i kemokina.

U kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa nemolizumab je modulirao ekspresiju gena povezanog s patofiziologijom atopijskog dermatitisa, s primarnim utjecajem na procese u imunološkom sustavu putem smanjenja upalnog i proliferativnog profila specifičnih imunskih stanica (T-stanica i monocita/makrofaga) bez dovođenja do imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima prurigo nodularisa utvrđeno je da nemolizumab modulira molekularne procese povezane s patofiziologijom prurigo nodularisa, s utjecajem na pruritus, upalu, epidermalnu diferencijaciju i fibrozu.

Farmakodinamički učinak

Imunogenost

Prisutnost protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) otkrivena je vrlo često. Nije opažen dokaz o utjecaju protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene kod atopijskog dermatitisa

Odrasli i adolescenti s atopijskim dermatitisom

Djelotvornost i sigurnost nemolizumaba uz istodobnu topikalnu osnovnu terapiju procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja (ARCADIA 1 i ARCADIA 2) koja su uključivala ukupno 1728 ispitanika u dobi od 12 godina i starijih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji nije adekvatno kontroliran topikalnim terapijama. Težina bolesti definirana je rezultatom 3 (umjerena) i 4 (teška) prema Općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) u ukupnoj ocjeni atopijskog dermatitisa, rezultatom ≥ 16 prema Indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI), minimalnom zahvaćenošću površine tijela od $\geq 10\%$ i rezultatom ≥ 4 prema Brojčanoj ocjenskoj ljestvici najgoreg pruritusa (engl. *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*, PP NRS).

Ispitanici u ispitivanjima primili su početne supkutane injekcije nemolizumaba od 60 mg, a potom injekcije od 30 mg svaka 4 tjedna, ili odgovarajući placebo. Topikalni kortikosteroidi i/ili topikalni inhibitori kalcineurina niske ili srednje potentnosti istodobno su primjenjivani i u skupini koja je primala nemolizumab i u skupini koja je primala placebo najmanje 14 dana prije početka ispitivanja te je primjena nastavljena tijekom ispitivanja. Na temelju aktivnosti bolesti ove istodobne terapije mogu se postepeno smanjivati i/ili prekinuti prema odluci ispitivača.

Nakon 16 tjedana, ispitanici koji su postigli EASI-75 ili terapijski uspjeh prema IGA rezultatu nastavili su sudjelovanje u ispitivanju i u razdoblju terapije održavanja kroz dodatna 32 tjedna kako bi se procijenilo održavanje odgovora postignutog u 16. tjednu. Ispitanici s odgovorom na nemolizumab ponovno su randomizirani da primaju nemolizumab u dozi od 30 mg svaka 4 tjedna, nemolizumab u dozi od 30 mg svakih 8 tjedana ili placebo svaka 4 tjedna (sve skupine nastavile su primati osnovnu terapiju topikalnim kortikosteroidima / topikalnim inhibitorima kalcineurina). Ispitanici randomizirani da primaju placebo u razdoblju početnog liječenja koji su isto postigli klinički odgovor u 16. tjednu nastavili su primati placebo svaka 4 tjedna. Ispitanici bez odgovora u 16. tjednu, ispitanici koji su izgubili klinički odgovor tijekom razdoblja terapije održavanja i ispitanici koji su završili razdoblje

terapije održavanja imali su priliku uključiti se u otvoreno ispitivanje (ARCADIA LTE) i primati liječenje nemolizumabom u dozi od 30 mg svaka 4 tjedna do 200 tjedana.

Mjere ishoda

U ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 ocjenjivane su sljedeće primarne mjere ishoda:

- Udio ispitanika s terapijskim uspjehom prema IGA ocjeni (definirano kao IGA rezultat 0 [„čisto”] ili 1 [„gotovo čisto”] i smanjenjem od ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost) u 16. tjednu
- Udio ispitanika koji su u 16. tjednu postigli EASI-75 (≥ 75 %-tno poboljšanje rezultata indeksa EASI u odnosu na početnu vrijednost)

Ključne sekundarne mjere ishoda bile su: poboljšanje rezultata PP NRS ljestvice za ≥ 4 u 1., 2., 4. i 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, rezultat PP NRS ljestvice < 2 u 4. i 16. tjednu, poboljšanje rezultata Numeričke ljestvice procjene poremećaja sna (engl. *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*, SD NRS) od ≥ 4 u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, ispitanici s poboljšanjem rezultata indeksa EASI-75 i ljestvice PP NRS za ≥ 4 u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost te ispitanici s terapijskim uspjehom prema IGA rezultatu i poboljšanjem rezultata PP NRS ljestvice za ≥ 4 u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

Karakteristike na početku ispitivanja

Na početku navedenih ispitivanja 51,0 % ispitanika bili su muškarci, 79,9 % bijelci, a prosječna tjelesna masa bila je 75,0 kg. Srednja vrijednost dobi bila je 34,1 godina, 15,4 % ispitanika bili su adolescenti (12 – 17 godina), a 5,3 % su imali 65 godina ili više. U 70 % ispitanika početni IGA rezultat iznosio je 3 (umjereni atopijski dermatitis), dok je u 30 % ispitanika početni IGA rezultat iznosio 4 (teški atopijski dermatitis). Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) početnog rezultata indeksa EASI bila je 27,5 (10,5), početna tjedna prosječna (SD) vrijednost za PP NRS bila je 7,1 (1,5) (teški pruritus), a početna tjedna prosječna (SD) vrijednost za SD NRS bila je 5,8 (2,2). Ukupno je 63,3 % ispitanika primalo druge prethodne sistemske terapije za atopijski dermatitis.

Klinički odgovor

ARCADIA 1 i ARCADIA 2 – Odrasli i adolescenti – uvodno razdoblje, od 0. do 16 tjedna

Nemolizumab je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo u pogledu koprimarynih mjera ishoda vezanih uz kožu, tj. terapijskog uspjeha prema rezultatu IGA ocjene i postignutim EASI-75 tijekom 16 tjedana (tablica 2). Rezultati za obje koprimaryne mjere ishoda bili su dosljedni u populaciji s teškim pruritusom (početna vrijednost PP NRS ≥ 7).

Tablica 2 – Rezultati za djelotvornost nemolizumaba (30 mg svaka 4 tjedna) uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 u 16. tjednu

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK
Broj ispitanika koji su bili randomizirani i primili terapiju sukladno skupinama (početna PP NRS vrijednost ≥ 4)	620	321	522	265
% ispitanika s IGA rezultatom 0 ili 1 ^a	35,6 [#]	24,6	37,7 [#]	26,0
% ispitanika koji su postigli EASI-75 ^a	43,5 [*]	29,0	42,1 [#]	30,2

TKS/TIK = topikalni kortikosteroidi / topikalni inhibitori kalcineurina

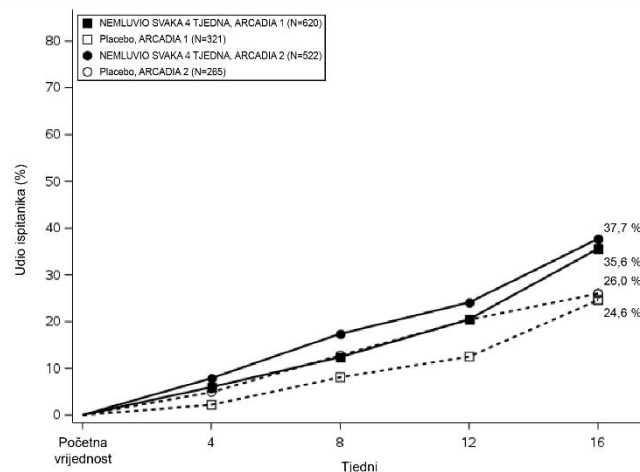
^a Ispitanici koji su primili terapiju spasa (engl. *rescue treatment*) ili ispitanici za koje podaci nedostaju smatrani su ispitanicima bez odgovora

*p-vrijednost < 0,0001, #p-vrijednost < 0,001

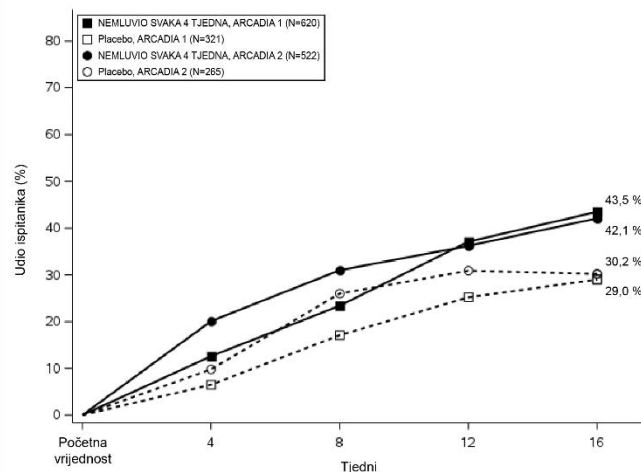
p-vrijednost prilagođena za stratum temelji se na CHM testu stratificiranom prema početnom rezultatu za PP NRS i IGA

Slika 1 – Udio ispitanika s terapijskim uspjehom prema IGA ocjeni i postignutim EASI-75 u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2

Slika 1a. Terapijski uspjeh prema IGA ocjeni



Slika 1b. EASI-75



Značajno poboljšanje pruritusa u ispitanika liječenih nemolizumabom u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 u usporedbi s placebom na temelju poboljšanja ≥ 4 u rezultatu ljestvice PP NRS i postotne promjene u rezultatu ljestvice PP NRS u odnosu na početnu vrijednost opaženo je počevši od 1. tjedna i održano je do 16. tjedna (tablica 3 i slika 2). Rezultati su bili dosljedni u populaciji s teškim pruritusom (početna vrijednost na ljestvici PP NRS od ≥ 7).

Tablica 3 – Rezultati djelotvornosti u pogledu pruritusa za nemolizumab uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 do 16. tjedna

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK
Broj ispitanika koji su bili randomizirani i primili terapiju sukladno skupinama (početna PP NRS vrijednost ≥ 4) ^a	620	321	522	265
% ispitanika s poboljšanjem PP NRS rezultata ≥ 4 ^a				
U 1. tjednu	4,7 [§]	1,2	6,7*	0,4
U 2. tjednu	17,7*	3,1	16,9*	1,9
U 4. tjednu	27,4*	6,5	26,1*	5,3
U 16. tjednu	42,7*	17,8	41,0*	18,1
% ispitanika s PP NRS rezultatom < 2 ^a				
U 4. tjednu	16,0*	3,7	15,9*	2,6
U 16. tjednu	30,6*	11,2	28,4*	11,3
Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (%)				
U 16. tjednu	-56,1*	-30,6	-55,6*	-30,3

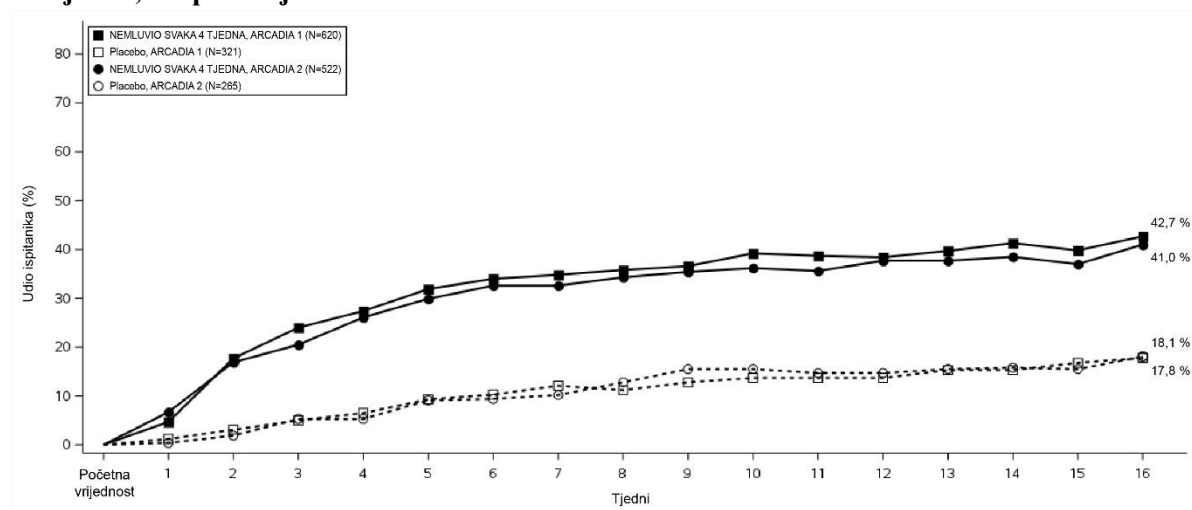
TKS/TIK = topikalni kortikosteroidi / topikalni inhibitori kalcineurina

^a Ispitanici koji su primili terapiju spasa ili ispitanici za koje podaci nedostaju smatrani su ispitanicima bez odgovora

*p-vrijednost < 0,0001, §p-vrijednost < 0,05

p-vrijednost prilagođena prema stratumu temelji se na CHM testu stratificiranom prema početnom rezultatu za PP NRS i IGA

Slika 2 – Udio ispitanika s poboljšanjem početne vrijednosti na PP NRS ljestvici za ≥ 4 do 16. tjedna, u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2



U bolesnika s tjelesnom težinom ≥ 90 kg, u *post-hoc* analizi u svim pivotalnim ispitivanjima nije bilo razlike u protuupalnom odgovoru (IGA 0 ili 1 i EASI 75) u 16. tjednu između nemolizumaba i placeba, iako je učinak uočen u smanjenju pruritusa (PP NRS).

Numerička ljestvica procjene poremećaja sna (SD NRS) je ljestvica za svakodnevnu procjenu koju ispitanici koriste za bilježenje stupnja gubitka sna povezanog s atopijskim dermatitisom. U usporedbi s placebo, u 16. tjednu zabilježeno je značajno poboljšanje u pogledu poremećaja sna (tablica 4). Rezultati su bili dosljedni u populaciji s teškim pruritusom (početna vrijednost na PP NRS ljestvici ≥ 7).

Tablica 4 – Djelotvornost u pogledu poremećaja sna za nemolizumab uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 u 16. tjednu

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK
Broj ispitanika koji su randomizirani i primili terapiju sukladno skupinama (početna PP NRS vrijednost ≥ 4)^a	620	321	522	265
% ispitanika s poboljšanjem rezultata na SD NRS ljestvici za ≥ 4^a	37,9*	19,9	33,5*	16,2
Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (%)	-64,6	-38,1	-59,7	-35,4

TKS/TIK = topikalni kortikosteroidi / topikalni inhibitori kalcineurina

^a Ispitanici koji su primili terapiju spasa ili ispitanici za koje podaci nedostaju smatrani su ispitanicima bez odgovora

*p-vrijednost < 0,0001

p-vrijednost prilagođena prema stratumu temelji se na CHM testu stratificiranom prema početnom rezultatu za PP NRS i IGA

Adolescenti s atopijskim dermatitisom (u dobi od 12 do 17 godina)

Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima ARCADIA 1, ARCADIA 2 u 16. tjednu za pedijatrijske ispitanike u dobi od 12 do 17 godina prikazani su u tablici 5. Rezultati u populaciji pedijatrijskih ispitanika općenito su bili dosljedni rezultatima u populaciji odraslih ispitanika. Rezultati za koprimarne i ključne sekundarne mjere ishoda bili su dosljedni u populaciji s teškim pruritusom (početna PP NRS vrijednost ≥ 7).

Tablica 5 – Rezultati djelotvornosti nemolizumaba (30 mg svaka 4 tjedna) uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 u 16. tjednu za pedijatrijske ispitanike u dobi od 12 do 17 godina

	ARCADIA 1 I ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TKS/TIK	Placebo + TKS/TIK
Broj randomiziranih i doziranih ispitanika (početna PP NRS vrijednost ≥ 4)	179	90
% ispitanika s IGA rezultatom 0 ili 1 ^a	48,9*	34,4
% ispitanika koji su postigli EASI-75 ^a	53,4 [§]	43,3
% ispitanika s PP-NRS poboljšanjem za ≥ 4 ^a	40,9 [#]	17,8
% ispitanika s PP NRS < 2 ^a	30,1 [‡]	6,7
% ispitanika s SD NRS poboljšanjem za ≥ 4 ^a	31,8 [∞]	20,0

TKS/TIK = topikalni kortikosteroidi / topikalni inhibitori kalcineurina

^a Ispitanici koji su primili terapiju spasa ili ispitanici za koje podaci nedostaju smatrani su ispitanicima bez odgovora

[‡]p-vrijednost $< 0,0001$, [#]p-vrijednost $< 0,001$, *p-vrijednost $< 0,05$, [∞]p-vrijednost = 0,0591, [§]p-vrijednost = 0,1824

p-vrijednost prilagođena prema stratumu temelji se na CHM testu stratificiranom prema početnom rezultatu za PP NRS i IGA

ARCADIA 1 i ARCADIA 2 – Odrasli i adolescenti – razdoblje terapije održavanja, od 16. do 48. tjedna

Klinički odgovor u bolesnika koji su postigli odgovor na nemolizumab (IGA 0/1 ili EASI-75 u 16. tjednu) procijenjen je u razdoblju od 16. do 48. tjedna u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2. U razdoblju terapije održavanja 507 bolesnika koji su postigli odgovor na nemolizumab ponovno je randomizirano da prima 30 mg nemolizumaba svaka 4 tjedna, 30 mg nemolizumaba svakih 8 tjedana ili placebo svaka 4 tjedna (povlačenje s nemolizumaba) uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina. Objedinjeni rezultati djelotvornosti s deskriptivnom analizom samo za ovo razdoblje u pivotalnim ispitivanjima (ARCADIA 1 i ARCADIA 2) s nemolizumabom u 48. tjednu prikazani su u tablici 6.

Tablica 6 – Objedinjeni rezultati djelotvornosti za razdoblje terapije održavanja za nemolizumab uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida / topikalnih inhibitora kalcineurina u ispitivanjima ARCADIA 1 i ARCADIA 2 u 48. tjednu

	Nemolizumab + TKS/TIK svaka 4 tjedna N = 169	Nemolizumab + TKS/TIK svakih 8 tjedana N = 169	Placebo + TKS/TIK svaka 4 tjedna (povlačenje s nemolizumaba) N = 169
% ispitanika s IGA rezultatom 0 ili 1^a			
16. tjedan (početak održavanja)	84,0	84,0	77,5
48. tjedan	61,5	60,4	49,7
Razlika u udjelu prilagođena prema stratumu (%)	11,8 (1,3; 22,3)	10,7 (0,3; 21,0)	
95 %-tni CI prilagođen prema stratumu			

% ispitanika koji su postigli EASI-75 ^a (95 %-tni CI)			
16. tjedan (početak održavanja)	96,4	96,4	92,9
48. tjedan	76,3	75,7	63,9
Razlika u udjelu prilagođena prema stratumu (%)	12,4	11,8	
95 %-tni CI prilagođen prema stratumu	(2,7; 22,0)	(2,1; 21,5)	

TKS/TIK = topikalni kortikosteroidi / topikalni inhibitori kalcineurina

^a Ispitanici koji su primili terapiju spasa ili ispitanici za koje podaci nedostaju smatrani su ispitanicima bez odgovora

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih s prurigo nodularisom

Djelotvornost i sigurnost monoterapije nemolizumabom procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja (OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2) koja su uključivala ukupno 560 ispitanika u dobi od 18 godina i starijih s umjerenim do teškim prurigo nodularisom. Težina bolesti definirala se prema Općoj ocjeni ispitivača (IGA) u okviru ukupne procjene nodulusa prurigo nodularisa na ljestvici težine od 0 do 4. Ispitanici uključeni u ova dva ispitivanja imali su IGA rezultat ≥ 3 , teški pruritus koji se definirao kao tjedni prosječni rezultat Numeričke ljestvice najvišeg rezultata pruritusa (PP-NRS) ≥ 7 na ljestvici od 0 do 10, te broj nodularnih lezija od 20 ili više. U ispitivanjima OLYMPIA 1 and OLYMPIA 2 procjenjivan je učinak monoterapije nemolizumabom na znakove i simptome prurigo nodularisa, ciljajući poboljšanje kožnih lezija i pruritusa tijekom 16 tjedana. U ispitivanju OLYMPIA 1 razdoblje liječenja trajalo je 24 tjedna, a u ispitivanju OLYMPIA 2 trajalo je 16 tjedana.

U skupini liječenoj nemolizumabom, ispitanici tjelesne mase manje od 90 kg primili su supkutane injekcije nemolizumaba od 60 mg (2 injekcije od 30 mg) u 0. tjednu, a zatim injekcije od 30 mg svaka 4 tjedna, dok su ispitanici tjelesne težine 90 kg ili više primali supkutane injekcije nemolizumaba od 60 mg (2 injekcije od 30 mg) u 0. tjednu i svaka 4 tjedna.

Mjere ishoda

Oba ispitivanja, OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2, procjenjivala su iste dvije primarne mjere ishoda:

- Udio ispitanika koji su u 16. tjednu imali poboljšanje rezultata Numeričke ljestvice najvišeg rezultata pruritusa (PP NRS) za ≥ 4 u odnosu na početnu vrijednost
- Udio ispitanika koji su u 16. tjednu postigli terapijski uspjeh prema IGA rezultatu (koji se definirao kao IGA rezultat 0 [„čisto”] ili 1 [„gotovo čisto”] i poboljšanje od ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost)

Ključne sekundarne mjere ishoda bile su: poboljšanje PP NRS rezultata za ≥ 4 u 4. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, PP NRS rezultat < 2 u 4. i 16. tjednu, poboljšanje rezultata Numeričke ljestvice procjene poremećaja sna (SD NRS) za ≥ 4 u 4. i 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

Karakteristike na početku ispitivanja

U ovim ispitivanjima, na početku ispitivanja, 59,6 % ispitanika bile su žene, 81,4 % bijelci, prosječna tjelesna masa iznosila 82,6 kg, srednja vrijednost dobi 55,2 godine, a 25,4 % ispitanika bili su stariji od 65 godina. Početni tjedni prosječni PP NRS rezultat bio je srednja vrijednost (SD) od 8,4 (0,9). Pedeset osam (58) % ispitanika imalo je početni IGA rezultat 3 (umjereni prurigo nodularis), a 42 % ispitanika imalo je početni IGA rezultat 4 (teški prurigo nodularis).

Klinički odgovor

Pivotalna ispitivanja (OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2) – od 0. do 16. tjedna

Rezultati pivotalnih ispitivanja u kojima se procjenjivalo liječenje nemolizumabom - OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2 - prikazani su u tablici 7 i pokazuju značajno poboljšanje u ispitanika liječenih nemolizumabom, u usporedbi s placebom za primarne mjere ishoda (slika 3 i slika 4).

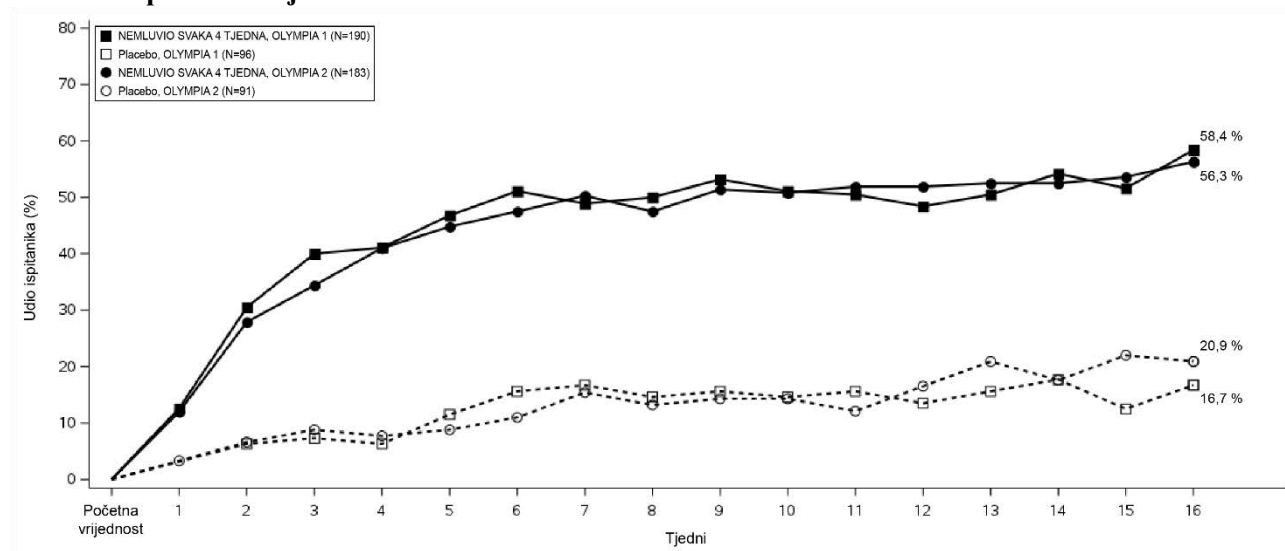
Tablica 7 - Rezultati djelotvornosti monoterapije nemolizumabom (svaka 4 tjedna) u ispitivanjima OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2

	OLYMPIA 1		OLYMPIA 2	
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab	Placebo
Broj randomiziranih ispitanika	190	96	183	91
% ispitanika s poboljšanjem PP NRS rezultata za ≥ 4 u odnosu na početnu vrijednost^a				
4. tjedan	41,1*	6,3	41,0*	7,7
16. tjedan	58,4*	16,7	56,3*	20,9
% ispitanika s IGA rezultatom 0 ili 1 u 16. tjednu^a	26,3 [#]	7,3	37,7*	11
% ispitanika s PP NRS rezultatom < 2^a				
4. tjedan	21,6*	1,0	19,7*	2,2
16. tjedan	34,2*	4,2	35,0*	7,7
% ispitanika s poboljšanjem SD NRS rezultata za ≥ 4 u odnosu na početnu vrijednost^a				
4. tjedan	31,1*	5,2	37,2*	9,9
16. tjedan	50,0*	11,5	51,9*	20,9

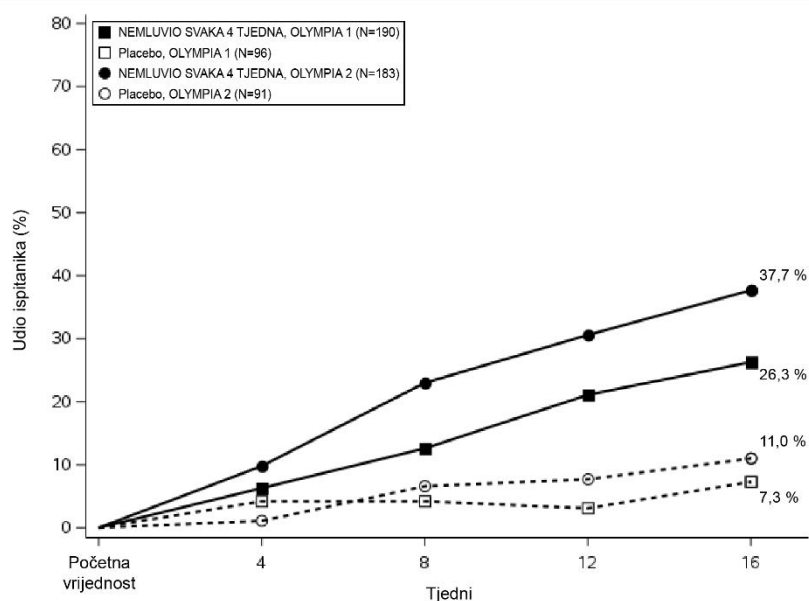
^a Ako je ispitanik primio bilo kakvu terapiju spasa, primjenjuje se strategija kompozitne varijable, postojeći podaci kod/nakon primitka terapije spasa postavljaju se kao najgora moguća vrijednost, a odgovor se izvodi iz vrijednosti postojećih podataka. Ispitanici za koje podaci nedostaju smatraju se ispitanicima bez odgovora.

*p-vrijednost $< 0,0001$, [#]p-vrijednost = 0,0025 Prilagođena prema stratumu primjenom randomiziranih varijabli stratifikacije (centar analize i početna tjelesna masa (< 90 kg, ≥ 90 kg))

Slika 3 – Udio ispitanika s poboljšanjem rezultata na ljestvici PP-NRS za ≥ 4 do 16. tjedna u odnosu na početnu vrijednost



Slika 4 – Udio ispitanika s odgovorom prema IGA rezultatu u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost



Postojanost odgovora (OLYMPIA DURABILITY)

Kako bi se procijenila postojanost odgovora, podskup ispitanika (N = 34) liječenih nemolizumabom u otvorenom ispitivanju (OLYMPIA LTE) koji su postigli IGA rezultat 0 ili 1 i poboljšanje PP-NRS rezultata za 4 boda u odnosu na početnu vrijednost u uvodnom ispitivanju u 52. tjednu, randomiziran je u ispitivanje OLYMPIA DURABILITY kako bi primao nemolizumab ili placebo do 24 tjedna.

Ispitanici koji su nastavili primati nemolizumab imali su manji rizik od relapsa u odnosu na one randomizirane na placebo u 24. tjednu — 16,7 % (3 od 18 ispitanika) naspram 75,0 % (12 od 16 ispitanika).

Nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon početne supkutane doze od 60 mg u bolesnika s atopijskim dermatitisom ili prurigo nodularisom, srednja vrijednost (SD) vršne koncentracije (C_{max}) procijenjena populacijskom farmakokinetikom iznosila je 6,7 (2,20) $\mu\text{g/ml}$ približno 6 dana nakon primjene doze.

Nakon višestrukih doza u ispitanika s atopijskim dermatitisom srednja vrijednost (SD) najniže koncentracije nemolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže procijenjene populacijskom farmakokinetikom iznosile su 2,63 (1,27) $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 30 mg primjenjivanu svaka 4 tjedna te 0,74 (0,44) $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 30 mg primjenjivanu svakih 8 tjedana.

Nakon višestrukih doza u ispitanika s prurigo nodularisom srednja vrijednost (SD) najniže koncentracije nemolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže procijenjene populacijskom farmakokinetikom iznosile su 3,04 (1,23) $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika tjelesne mase od < 90 kg za dozu od 30 mg primjenjivanu svaka 4 tjedna te 3,66 (1,63) $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika tjelesne mase od ≥ 90 kg za dozu od 60 mg primjenjivanu svaka 4 tjedna.

U populaciji s atopijskim dermatitisom i prurigo nodularisom, koncentracije nemolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 4. tjedna nakon udarne doze od 60 mg i do 12. tjedna bez udarne doze.

Predlaže se udarna doza za ispitanike s prurigo nodularisom tjelesne mase < 90 kg. Međutim, za ispitanike tjelesne mase ≥ 90 kg nije predložena udarna doza jer je doza od 60 mg bila dovoljna za postizanje sličnih koncentracija nemolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže kao kod doze od 30 mg (uz udarnu dozu od 60 mg) nakon druge doze (u 8. tjednu).

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije (V/F) iznosio je 7,67 l.

Biotransformacija

Specifična ispitivanja metabolizma nisu provedena jer je nemolizumab protein. Očekuje se da će se nemolizumab metabolizirati u male peptide kataboličkim putevima.

Eliminacija

Očekuje se da će se nemolizumab razgraditi na isti način kao i endogeni IgG. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, terminalni poluvijek eliminacije (SD) nemolizumaba procijenjen je na 18,9 (4,96) dana, a prividni sistemski klirens (Cl/F) procijenjen je na 0,26 l/dan.

Linearnost/nelinearnost

Nakon jedne doze, nemolizumab je pokazao linearnu farmakokinetiku s izloženostima koje se povećavaju proporcionalno dozi između 0,03 i 3 mg/kg.

Nakon višekratnih doza, sistemska izloženost nemolizumabu povećavala se približno proporcionalno dozi u rasponu supkutane doze do 30 mg. Zabilježeno je blago smanjenje bioraspoloživosti za 9 % uz supkutanu dozu od 60 mg.

Posebne populacije

Spol, dob i etničko podrijetlo

Spol, dob (raspon od 12 do 85 godina za atopijski dermatitis i 18 do 84 godine za prurigo nodularis) i etničko podrijetlo nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku nemolizumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se da će se nemolizumab, kao monoklonsko protutijelo, u značajnoj mjeri eliminirati putem jetre. Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku nemolizumaba. Populacijskom farmakokinetičkom analizom nije utvrđeno da blago do umjereno oštećenje funkcije jetre utječe na farmakokinetiku nemolizumaba. Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će se nemolizumab, kao monoklonsko protutijelo, u značajnoj mjeri eliminirati putem bubrega. Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku nemolizumaba. Populacijskom farmakokinetičkom analizom nije utvrđeno da blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ima klinički značajan utjecaj na sistemska izloženost nemolizumabu. Dostupni su vrlo ograničeni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Tjelesna masa

Izloženost nemolizumabu bila je niža u ispitanika s većom tjelesnom masom.

Atopijski dermatitis

Razlika u sistemskoj izloženosti zbog tjelesne mase nije imala klinički značajan utjecaj na djelotvornost. Nije potrebna prilagodba doze na osnovu tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Prurigo nodularis

Varijabilnost sistemske izloženosti zbog tjelesne mase imala je klinički značajan utjecaj na djelotvornost u pogledu kožnih lezija prema IGA odgovoru, ali ne i na poboljšanje pruritusa te je stoga potrebna prilagodba doze u ispitanika s prurigo nodularisom (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije zabilježena klinički značajna razlika u farmakokinetici nemolizumaba u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do 17 godina u odnosu na odrasle ispitanike. Ne preporučuje se prilagodba doze u ovoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Mutageni potencijal nemolizumaba nije procijenjen, ali se ne očekuje da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ili kromosome.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s nemolizumabom. Procjena dostupnih dokaza povezanih s inhibicijom IL-31 i toksikoloških podataka u životinja ne ukazuje na kancerogeni potencijal.

Nisu primijećeni učinci na parametre plodnosti kod spolno zrelih makaki majmuna nakon dugoročne supkutane primjene nemolizumaba. U skupini ženki koje su primale dozu od 25 mg/kg nemolizumaba svaka dva tjedna od rane organogeneze do okota, uočena je blago povećana incidencija smrti potomaka tijekom ranog postnatalnog razdoblja. Izloženosti ženki (AUC) bile su 43 ili 34 puta veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude u bolesnika s atopijskim dermatitisom odnosno prurigo nodularisom. Nije moguće isključiti povezanost ovih rezultata i nemolizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak za otopinu za injekciju

saharoza
trometamol
trometamolklorid (za prilagođavanje pH)
argininklorid
poloksamer 188

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Nemludio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine

Po završetku koraka rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi (do 25 °C) ili baciti.

Ako je potrebno, pakiranje koje sadrži napunjenu brizgalicu može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti na za to predviđeno mjesto na vanjskoj kutiji. Nemojte upotrebljavati Nemluvio ako je istekao rok valjanosti ili ako je bio izvađen iz hladnjaka dulje od 90 dana (ovisno što nastupi prvo).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jednokratni dvokomorni uložak od borosilikatnog stakla tipa 1 u autoinjektoru, s iglom od nehrđajućeg čelika.

Veličina pakiranja: 1 napunjena brizgalica, višestruko pakiranje koje sadrži 2 (2 pakiranja po 1) napunjene brizgalice, višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja po 1) napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za primjenu lijeka Nemluvio u napunjenoj brizgalici nalaze se na kraju upute o lijeku.

Nemluvio se mora izvaditi iz hladnjaka 30 do 45 min prije rekonstitucije.

Prije rekonstitucije vizualno pregledajte lijek Nemluvio. Nemojte upotrebljavati ako prašak nije bijel, ako je tekućina zamućena ili ako su vidljive krute čestice. Prije primjene provjerite je li otopina bistra i bezbojna do blago žuta te da ne sadrži čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galderma International
La Defense 4, Tour Europlaza
20 Avenue Andre Prothin
92927 Paris La Defense Cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1901/001

EU/1/24/1901/002
EU/1/24/1901/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd.
5-5-1 Ukima
Kita
115-0051 Tokyo
Japan

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Q-Med AB
Seminariégatan 21
Uppsala Lan
752 28 Uppsala
Švedska

Nuvisan France S.A.R.L.
2400 Route Des Colles
06410 Biot
Francuska

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Duesseldorf
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ažurirani RMP treba dostaviti do {prema dogovorenom vremenskom rasporedu CHMP-a}.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici
nemolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 mg nemolizumaba po dozi od 0,49 ml nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, trometamol, trometamolklorid, argininklorid, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju



1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ova brizgalica zahtijeva određene pripremne korake prije ubrizgavanja.

Pritisnite za otvaranje

Otisnuti na unutarnjoj pregradi kutije:

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ova brizgalica zahtijeva određene pripremne korake prije ubrizgavanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata ili baciti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemluvio se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: __/__/__

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galderma International
La Defense 4, Tour Europlaza
20 Avenue Andre Prothin
92927 Paris La Defense Cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1901/001 1 napunjena brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

nemluvio brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici
nemolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

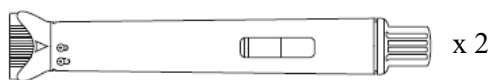
Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 mg nemolizumaba po dozi od 0,49 ml nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

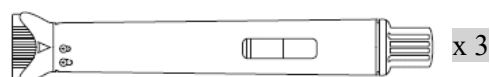
Pomoćne tvari: saharoza, trometamol, trometamolklorid, argininklorid, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju



Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja po 1) napunjene brizgalice



Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja po 1) napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ova brizgalica zahtijeva određene pripremne korake prije ubrizgavanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata ili baciti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemluvio se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: __/__/__

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Galderma International
La Defense 4, Tour Europlaza
20 Avenue Andre Prothin
92927 Paris La Defense Cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1901/002 Višestruko pakiranje koje sadrži 2 (2 x 1) napunjene brizgalice

EU/1/24/1901/003 Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 x 1) napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

nemluvio brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici
nemolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 mg nemolizumaba po dozi od 0,49 ml nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, trometamol, trometamolklorid, argininklorid, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 napunjena brizgalica

Komponenta višestrukog pakiranja ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.

Samo za jednokratnu uporabu.

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ova brizgalica zahtijeva određene pripreme korake prije ubrizgavanja.

Pritisnite za otvaranje

Otisnuti na unutarnjoj pregradi kutije:

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ova brizgalica zahtijeva određene pripreme korake prije ubrizgavanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata ili baciti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemluvio se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: __/__/__

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Galderma International
La Defense 4, Tour Europlaza
20 Avenue Andre Prothin
92927 Paris La Defense Cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1901/002	Višestruko pakiranje koje sadrži 2 (2 x 1) napunjene brizgalice
EU/1/24/1901/003	Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 x 1) napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

nemluvio brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemluvio 30 mg
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nemolizumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMIJENE LIJEKA

Mora se otopiti prije uporabe.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI PO DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici nemolizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nemluvio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nemluvio
3. Kako primjenjivati Nemluvio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nemluvio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nemluvio i za što se koristi

Nemluvio sadrži djelatnu tvar nemolizumab, monoklonsko protutijelo (posebni protein koji prepoznaje specifični cilj i veže se za njega).

Nemluvio se koristi u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa (također poznatog kao atopijski ekcem, kada koža svrbi, crvena je i suha). Može se koristiti kada se bolesnici mogu liječiti sistemskim terapijama (lijekom koji se daje na usta ili injekcijama).

Nemluvio se također koristi u odraslih za liječenje umjerenog do teškog prurigo nodularisa, također poznatog kao kronični nodularni prurigo, dugotrajnog stanja kože povezanog s osipom koje uzrokuje kvržice koje svrbe. Koristi se kada se bolesnici mogu liječiti sistemskim terapijama.

Nemolizumab, djelatna tvar u lijeku Nemluvio, blokira djelovanje proteina koji se zove interleukin (IL)-31. IL-31 igra veliku ulogu u upali i svrbežu kože koji se pojavljuju u osoba s atopijskim dermatitisom i prurigo nodularisom. Blokiranjem IL-31 ovaj lijek može smanjiti te simptome.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nemluvio

Nemojte primjenjivati Nemluvio

- ako ste alergični na nemolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični ili niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primijenite lijek Nemluvio.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Nemluvio.

Sljedivost

Važno je voditi evidenciju broja serije Vašeg lijeka Nemluvio. Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Nemluvio, zabilježite datum i broj serije (koja je navedena na pakiranju nakon oznake „Lot”), a podatke čuvajte na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije

Nemluvio može uzrokovati alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), a one mogu biti ozbiljne. Alergijske reakcije mogu se pojaviti ubrzo nakon uzimanja ovog lijeka, ali se mogu pojaviti i kasnije. Morate paziti na pojavu znakova tih reakcija dok primjenjujete lijek Nemluvio. Oni mogu uključivati:

- probleme s disanjem
- oticanje lica, usta i jezika
- nesvjesticu, omaglicu ili osjećaj ošamućenosti zbog niskog krvnog tlaka
- koprivnjaču (urtikariju)
- svrbež
- kožni osip

Ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije, prestanite primjenjivati Nemluvio i odmah obavijestite svog liječnika ili potražite liječničku pomoć.

Pogoršanje astme

Ako imate ozbiljnu bolest dišnog sustava poput astme, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) ili kroničnog bronhitisa, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Nemluvio. Ako vam se bolest dišnog sustava pogorša nakon što započnete liječenje Nemliviom, odmah obavijestite svog liječnika.

Cijepljenje

Savjetuje se do kraja obaviti plan cijepljenja koji Vam je preporučen prije nego što počnete uzimati Nemluvio. Trebate izbjegavati cijepljenje takozvanim živim cjepivima kada primjenjujete Nemluvio. Razgovarajte sa svojim liječnikom o svom trenutačnom planu cijepljenja.

Djeca i adolescenti

- Nemojte davati ovaj lijek djeci s atopijskim dermatitisom mlađoj 12 godina i tjelesne mase manje od 30 kg; ovaj lijek nije ispitan u toj dobnoj skupini.
- Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima s prurigo nodularisom mlađim 18 godina; ovaj lijek nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Nemluvio

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Učinci ovog lijeka u trudnica nisu poznati; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Nemluvio tijekom trudnoće osim ako Vam liječnik ne savjetuje da ga koristite.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Nemluvio u majčino mlijeko. Nemluvio bi se mogao izlučivati u majčino mlijeko u prvim danima nakon rođenja. Stoga trebate obavijestiti svog liječnika ako dojite ili planirate dobiti, tako da zajedno s liječnikom možete odlučiti smijete li primiti Nemluvio.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Nemluvio utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Nemluvio

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik koji ima iskustva u dijagnozi i liječenju atopijskog dermatitisa i prurigo nodularisa.

Koliko lijeka Nemluvio se primjenjuje i koliko dugo se primjenjuje

Vaš liječnik će odlučiti koliko lijeka Nemluvio Vam je potrebno i koliko dugo ćete ga koristiti.

Odrasli i adolescenti bolesnici s atopijskim dermatitisom (12 godina i stariji)

Preporučena doza lijeka Nemluvio je:

- Prva doza od 60 mg (dvije injekcije od 30 mg)
- Sljedeće doze od 30 mg svaka 4 tjedna tijekom 16 tjedana

Nakon 16 tjedana liječenja, Vaš liječnik provjerit će koliko dobro lijek djeluje kod Vas. Ako Vaš liječnik odluči da ćete imati koristi od nastavka primjene ovog lijeka, nastavit ćete primati dozu od 30 mg svakih 8 tjedana.

Nemluvio se može koristiti sa ili bez lijekova protiv ekcema koji se primjenjuju na kožu (topikalno).

Odrasli s prurigo nodularisom

Preporučena doza temelji se na tjelesnoj masi.

Ako imate manje od 90 kg:

- Prva doza je 60 mg (dvije injekcije od 30 mg)
- Sljedeće doze su 30 mg svaka 4 tjedna.

Ako imate 90 kg ili više:

- Prva doza je 60 mg (dvije injekcije od 30 mg)
- Sljedeće doze su 60 mg (dvije injekcije od 30 mg) svaka 4 tjedna.

Nakon 16 tjedana liječenja, Vaš liječnik provjerit će koliko dobro lijek djeluje kod Vas kako bi odlučio hoćete li imati koristi od nastavka primjene ovog lijeka.

Kako primjenjivati Nemluvio

Pažljivo pročitajte upute za uporabu prije primjene lijeka Nemluvio. One se nalaze na kraju ove upute o lijeku. U uputama je prikazano „korak po korak” kako trebate primjenjivati ovaj lijek.

Lijek Nemluvio daje se kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija) pomoću napunjene brizgalice. Treba ga ubrizgati u područje prednjeg gornjeg dijela bedra ili abdomena, uz izbjegavanje područja od 5 cm oko pupka. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može se dati i u nadlakticu.

Zajedno s liječnikom ili medicinskom sestrom donijet ćete odluku možete li si sami davati injekcije ovog lijeka.

Injekcije si možete davati sami samo nakon što Vas odgovarajuće obučni liječnik ili medicinska sestra. Injekcije Vam može davati i njegovatelj nakon odgovarajuće obuke.

Preporučuje se prilikom svake injekcije mijenjati mjesto ubrizgavanja. Nemluvio se ne smije ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, upaljena, otečena, nježna ili oštećena, ili u kožu koja ima modrice, ožiljke ili otvorene rane.

Ako primijenite više lijeka Nemluvio nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Nemluvio nego što ste trebali ili ste sljedeću dozu primijenili prerano, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Nemluvio

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite ubrizgati dozu lijeka Nemluvio, primijenite je što je prije moguće, a zatim nastavite s prvobitnim rasporedom.

Ako prestanete primjenjivati Nemluvio

Nemojte prestati primjenjivati Nemluvio bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

Nemluvio može uzrokovati alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti).

Prestanite primjenjivati Nemluvio i odmah obavijestite liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije. Znakovi mogu uključivati sljedeće:

- probleme s disanjem
- oticanje lica, usta i jezika
- nesvjesticu, omaglicu, osjećaj ošamućenosti zbog niskog krvnog tlaka
- osip
- svrbež
- kožni osip.

Ostale nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gljivične infekcije kože kao što su lišajevi na tijelu (*tinea corporis*) ili atletsko stopalo (*tinea pedis*), gljivična infekcija noktiju i prepona
- glavobolja
- pogoršanje astme (kod osoba s već postojećom astmom)
- ekcem
- atopijski dermatitis (crvena i suha koža koja svrbi u osoba koje su sklone alergijama)
- diskoidni dermatitis (numularni ekcem) (stanje kože koje uzrokuje suhu kožu koja svrbi, mrlje upaljene kože okruglog ili ovalnog oblika)
- reakcije na mjestu injekcije, uključujući crvenilo, svrbež, modrice, bol, nadraženost i oticanje na mjestu injekcije.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećan broj bijelih krvnih stanica, što se može vidjeti u nalazima krvi (eozinofilija)
- mjehurići ili područja na koži ispunjena tekućinom (znakovi kožne bolesti koja se naziva bulozni pemfigoid).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nemluvio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemluvio se po potrebi može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana. Datum kada je brizgalica izvađena iz hladnjaka zapišite na predviđeno mjesto na vanjskoj kutiji. Nemojte upotrebljavati Nemluvio ako je istekao rok valjanosti ili ako je proteklo 90 dana od datuma vađenja iz hladnjaka (ovisno što nastupi prvo).

Po završetku koraka rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata ili baciti.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da prašak nije bijele boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nemluvio sadrži

- Djelatna tvar je nemolizumab. Jedna jednokratna napunjena brizgalica sadrži 30 mg nemolizumaba.
- Drugi sastojci su:
 - *Prašak*: saharoza, trometamol, trometamolklorid (za prilagođavanje pH), argininklorid, poloksamer 188
 - *Otapalo*: voda za injekcije

Kako lijek Nemluvio izgleda i sadržaj pakiranja

Nemluvio prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici sastoji se od jednokratne napunjene brizgalice u kojoj se nalazi stakleni uložak s bijelim praškom i bistrom, bezbojnom tekućinom. Tekućina se ne može vidjeti kroz kontrolni prozorčić prije otapanja.

Nemluvio je dostupan u obliku napunjene brizgalice od 30 mg u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu ili u višestrukim pakiranjima koja se sastoje od 2 ili 3 kutije, od kojih svaka sadrži po 1 napunjenu brizgalicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Galderma International
La Defense 4, Tour Europlaza
20 Avenue Andre Prothin
92927 Paris La Defense Cedex
Francuska

Proizvođači

Q-Med AB
Seminariégatan 21
Uppsala Lan

752 28 Uppsala
Švedska

Nuvisan France S.A.R.L.
2400 Route Des Colles
06410 Biot
Francuska

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Duesseldorf
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Galderma Benelux BV
Tél/Tel : +31 183691919
e-mail : info.benelux@galderma.com

Ireland
Galderma (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)300 3035674
e-mail: medinfo.uk@galderma.com

България/ Česká republika/ Eesti/ Ελλάδα/ France/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika
Galderma International
Тел./Tel/Tél/Τηλ/Tel.: +33 (0)1 58 86 45 45
e-mail: info.france@galderma.com

Nederland
Galderma Benelux BV
Tel: + 31 183691919
e-mail: info.nl@galderma.com

Danmark/ Norge/ Ísland/ Suomi/Finland/ Sverige
Galderma Nordic AB
Tlf./Sími/Puh/Tel: + 46 18 444 0330
e-mail: nordic@galderma.com

Österreich
Galderma Austria GmbH
Tel: 0043 732 715 993
e-mail: austria@galderma.com

Deutschland
Galderma Laboratorium GmbH
Tel: + 49 (0) 800 – 5888850
e-mail: patientenservice@galderma.com

Polska
Galderma Polska Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 331 21 80
e-mail: info.poland@galderma.com

España
Laboratorios Galderma SA
Tel: + 34 902 02 75 95
e-mail: RegulatorySpain@galderma.com

Portugal
Laboratorios Galderma SA – Sucursal em Portugal
Tel: + 351 21 315 19 40
e-mail: galderma.portugal@galderma.com

Italia
Galderma Italia S.p.A.
Tel: +39 3371176197
e-mail: vigilanza@galderma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Upute za uporabu

VAŽNO: Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ova brizgalica zahtijeva određene pripremne korake prije ubrizgavanja.

Nemluvio 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici (nemolizumab)

Nemojte davati injekciju samim sebi ili nekome drugome dok Vas zdravstveni radnik ne obuči kako se ubrizgava lijek Nemluvio.

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku.

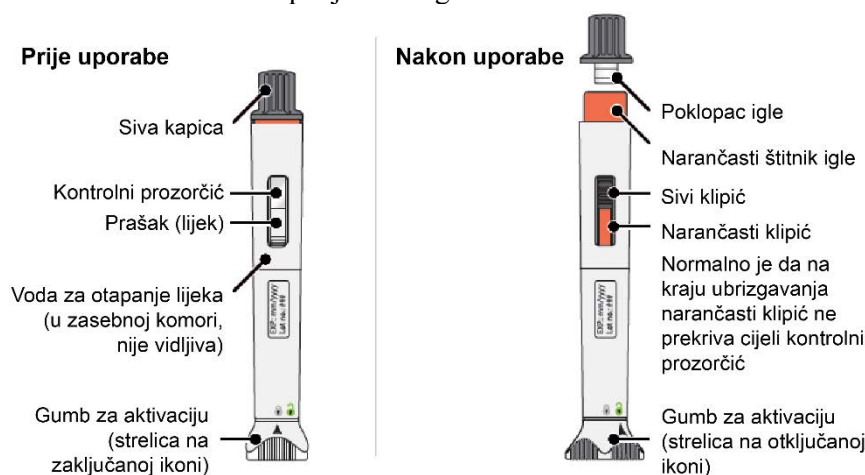
Lijek Nemluvio dolazi u jednokratnoj, dvokomornoj napunjenoj brizgalici (koja se u ovim uputama naziva „Nemluvio brizgalica” ili „brizgalica”).

Brizgalica sadrži dvije komore, jednu s lijekom (praškom) i jednu s vodom za otapanje praška.

Prije injiciranja lijeka morate pomiješati prašak s vodom, slijedeći upute u nastavku.

Izgled brizgalice

Nemluvio dvokomorna napunjena brizgalica



Važne informacije

Što morate znati prije uporabe

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije uporabe Nemluvio brizgalice.
- **Označite datum na kalendaru** unaprijed kako biste zapamtili kada trebate uzeti Nemluvio
- Slijedite sve korake točno kako je opisano. Na taj način ćete sigurno uzeti točnu dozu lijeka.
- **Nemluvio brizgalicu nemojte** upotrebljavati ako je pala na tvrdu površinu ili je oštećena, napuknuta ili slomljena.

Informacije o čuvanju lijeka

- **Brizgalicu Nemluvio i sve lijekove držite izvan dohvata i pogleda djece.**
- Nemluvio brizgalicu čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- **Nemojte** zamrzavati Nemluvio brizgalicu.
- Čuvajte Nemluvio brizgalicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Nemluvio brizgalica može se čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja trajanja do 90 dana. Ako je izvadite iz hladnjaka, zapišite datum vađenja na kutiji, a lijek Nemluvio primijenite u roku od 90 dana.
- **Nemojte** upotrebljavati Nemluvio ako je istekao rok valjanosti ili ako je proteklo 90 dana od datuma vađenja iz hladnjaka (ovisno što nastupi prvo).
- Po završetku koraka rekonstitucije Nemluvio se mora upotrijebiti u roku od 4 sata.

A. Priprema za ubrizgavanje lijeka Nemluvio

1. korak: Pričekajte da lijek Nemluvio dosegne sobnu temperaturu

Ubrizgavanje hladnog lijeka može dovesti do boli na mjestu ubrizgavanja. Izvadite kutiju s lijekom Nemluvio iz hladnjaka i pričekajte da dosegne sobnu temperaturu tijekom 30 do 45 minuta prije prelaska na 2. korak.

Nemojte:

- zagrijavati brizgalicu pomoću bilo kojeg izvora topline (npr. mikrovalna pećnica, izravna sunčeva svjetlost). To može oštetiti lijek Nemluvio.
- izravno izlagati brizgalicu tekućinama.

Napomena: U nekim slučajevima, liječnik može propisati primjenu dvije brizgalice odjednom. Ako je to Vaš slučaj, izvadite dvije brizgalice i primijenite jednu brizgalicu za drugom.

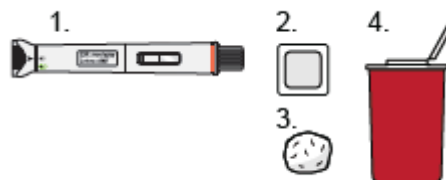
2. korak: Operite ruke sapunom i pravilno ih osušite.

3. korak: Pripremite pribor

Izvadite brizgalicu iz kutije i na čistu, ravnu i dobro osvijetljenu površinu stavite sljedeće:

- brizgalicu s lijekom
- alkoholom natopljene maramice*
- gaze ili pamučnu vatu*
- spremnik za odlaganje oštih predmeta*

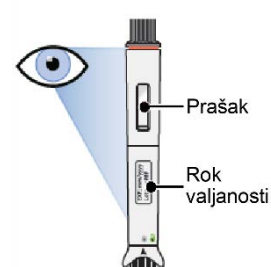
*Predmeti koji ne dolaze priloženi u kutiji lijeka.



4. korak: Provjerite Nemluvio brizgalicu kako biste bili sigurni:

- Da rok valjanosti **nije** prošao.
- Da je prašak bijele boje i da **nije** otopljen.
- Da brizgatica **nije** pala i **nije** oštećena ili napuknuta.

Nemojte koristiti brizgalicu ako nisu ispunjeni svi gore navedeni uvjeti. Ako bilo koji uvjet **nije** ispunjen, bacite brizgalicu i upotrijebite novu (pogledajte korak 13.5 „Odlaganje u otpad”).



5. korak: Aktivirajte Nemluvio brizgalicu

Držite brizgalicu uspravno i okrećite gumb za aktivaciju udesno dok se ne zaustavi.

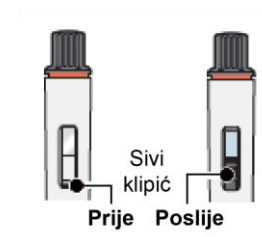
Time se započinje postupak prijenosa vode u komoru s praškom.



6. korak: Pričekajte dok se sivi klipić ne prestane pomicati

Promatrajte kontrolni prozorčić dok se sivi klipić ne prestane pomicati.

Nemojte tresti brizgalicu prije nego što se sivi klipić potpuno zaustavi kako biste omogućili ispravno doziranje.



7. korak: Protresite da otopite lijek

Kada se sivi klipić potpuno zaustavi, protresite brizgalicu pokretima gore-dolje 30 sekundi.



8. korak: Pričekajte 5 minuta da se smanji broj mjehurića

Pričekajte da se smanji broj mjehurića i prašak potpuno otopi. Za to je potrebno oko 5 minuta.



Napomena: Ako se lijek nije potpuno otopio, ponovno ga protresite 30 sekundi, a zatim pričekajte 5 minuta.

Napomena: Normalno je da mali sloj pjene ili nekoliko malih mjehurića zraka ostane u otopljenom lijeku.

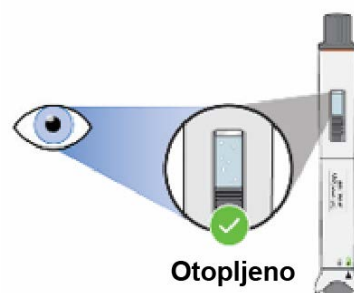
9. korak: Provjerite lijek u kontrolnom prozorčiću

Provjerite otopljeni lijek:

- je li proziran i bezbojan do blago žut,
- da ne sadrži krute čestice.

Nemojte koristiti brizgalicu ako je otopljeni lijek mutan ili sadrži bilo kakve čestice. Takvu brizgalicu odložite u otpad i upotrijebite novu (pogledajte korak 13.5 „Odlaganje u otpad”).

Napomena: Nakon što se lijek otopi, mora se primijeniti u roku od 4 sata. Za to vrijeme treba ga čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C). Ako ga ne upotrijebite u roku od 4 sata, bacite ga.



B. Primjena injekcije lijeka Nemluvio

10. korak: Odaberite jedno mjesto ubrizgavanja

Možete samostalno ubrizgati lijek u trbuh ili u gornji dio bedra.

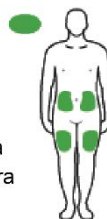
Njegovatelj Vam može dati injekciju u stražnju stranu nadlaktice.

Gdje se ne smije ubrizgavati lijek:

- U blizini struka ili u unutar 5 cm oko pupka.
- U kožu koja je osjetljiva, prekrivena modricom, crvena ili područja s ožiljcima ili strijama.
- Dva puta na isto mjestu (npr. u krugu od 2,5 cm).

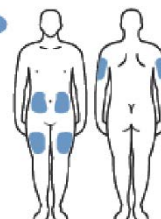
Samostalna primjena

- Trbuh na udaljenosti od 5 cm od pupka
- Gornji dio bedra



Ubrizgava njegovatelj

- Trbuh na udaljenosti od 5 cm od pupka
- Gornji dio bedra
- Stražnja strana nadlaktice



11. korak: Očistite predviđeno mjesto ubrizgavanja

- Za čišćenje predviđenog mjesta ubrizgavanja uvijek koristite novu alkoholom natopljenu maramicu. Na taj način se izbjegava kontaminacija i infekcija.
- Pustite da se koža **osuši na zraku**.



Nemojte:

- dodirivati predviđeno mjesto ubrizgavanja nakon čišćenja.
- puhati (sami ili uređajem) na očišćeno mjesto ubrizgavanja.
- više puta koristiti alkoholom natopljenu maramicu.

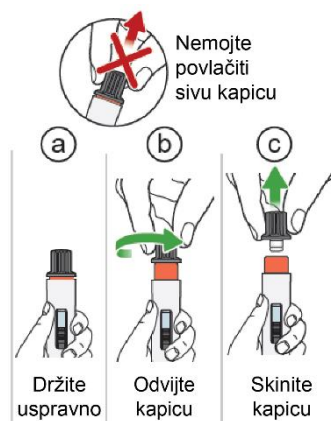
12. korak: Zakrenite sivu kapicu kako biste otkrili štitnik igle

- **Držite** brizgalicu **uspravno** kako biste izbjegli curenje
- Odvrćite sivu kapicu dok ne izađe narančasti štitnik igle.
- Pažljivo skinite kapicu s narančastog štitnika igle.
- Nakon skidanja, kapicu bacite u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte korak 13.5 „Odlaganje u otpad”).

Nemojte:

- povlačiti sivu kapicu prilikom odvrtanja da ne biste oštetili brizgalicu.
- dodirivati narančasti štitnik igle.

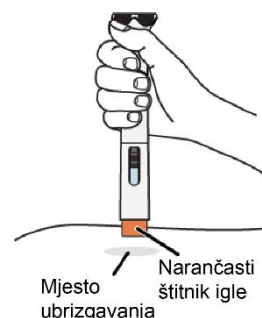
Napomena: Ako se kapica ne može skinuti, vratite se na **5. korak** i provjerite jeste li gumb za aktivaciju okrenuli do kraja u desno dok se ne zaustavi.



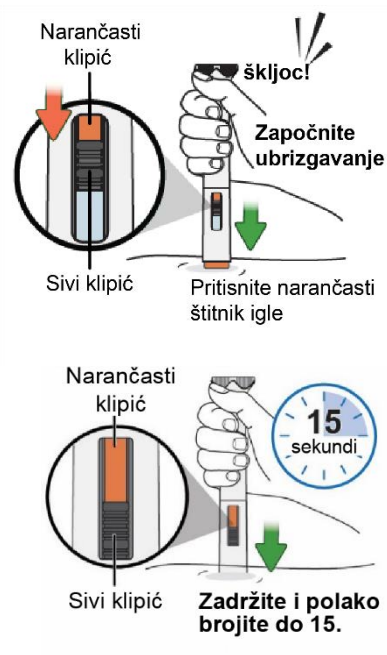
13. korak: Ubrizgavanje lijeka

1. Stavite brizgalicu na predviđeno mjesto ubrizgavanja okomito tako da narančasti štitnik igle naliježe ravno na kožu.

Napomena: Pobrinite se da Vam je tijekom ubrizgavanja kontrolni prozorčić jasno vidljiv.



2. **Lagano pritisnite brizgalicu nadolje dok narančasti štitnik igle ne bude potpuno uvučen.** Ubrizgavanje započinje odmah uz škljocaj. Narančasti klipčić i sivi klipčić trebaju se pomicati.
Nastavite pritiskati brizgalicu nadolje 15 sekundi.



3. **Provjerite kontrolni prozorčić** kako biste bili sigurni da su se narančasti klipić i sivi klipić zaustavili. To znači da je ubrizgavanje završeno.

Nemojte podizati brizgalicu dok se narančasti i sivi klipić ne prestanu pomicati.

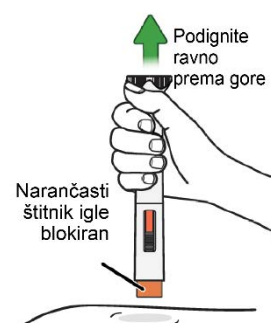
Ako narančasti klipić nije vidljiv, bacite brizgalicu i upotrijebite novu (pogledajte korak 13.5 „Odlaganje u otpad”).

Napomena: Normalno je da na kraju ubrizgavanja narančasti klipić ne prekriva kontrolni prozorčić u cijelosti.

4. **Podignite brizgalicu ravno s kože.**
Narančasti štitnik igle blokira se na mjestu kako bi prekrrio iglu.

Napomena: Ako se javi krvarenje, na mjesto ubrizgavanja pritisnite pamučnu vatu ili gazu.

Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja.



5. **Bacite** upotrijebljenu brizgalicu i sivi kapicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe. Izbjegavajte kontakt s iglom.