

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 40 mg mepolizumaba.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo, proizvedeno na stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teška eozinofilna astma

Nucala je indicirana kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina (vidjeti dio 5.1).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija uz intranazalne kortikosteroide za liječenje odraslih bolesnika s teškim KRSsNP-om kojima sistemski kortikosteroidi i/ili kirurški zahvat ne omogućuju dovoljno dobru kontrolu bolesti.

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija za bolesnike u dobi od 6 ili više godina koji imaju relapsno-remitirajuću ili refraktornu eozinofilnu granulomatozu s poliangitisom (EGPA).

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija za odrasle bolesnike s nedovoljno dobro kontroliranim hipereozinofilnim sindromom bez utvrđenog nehematološkog sekundarnog uzroka (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Nucala moraju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške refraktorne eozinofilne astme, KRSsNP-a, EGPA-e ili HES-a.

Doziranje

Teška eozinofilna astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Preporučena doza mepolizumaba je 40 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i stupnja kontrole egzacerbacija.

KRSsNP

Odrasli

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. U bolesnika koji nisu postigli odgovor nakon 24 tjedna liječenja KRSsNP-a mogu se razmotriti druge terapijske mogućnosti. U nekih se bolesnika prvobitan djelomični odgovor može naknadno poboljšati uz nastavak liječenja nakon 24 tjedna.

EGPA

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza mepolizumaba je 300 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Doziranje mepolizumaba u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina koji imaju EGPA-u podupiru podaci dobiveni modeliranjem i simulacijama (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine ≥ 40 kg

Preporučena doza mepolizumaba je 200 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine < 40 kg

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i poboljšanja kontrole simptoma.

Potrebu za nastavkom liječenja treba ocijeniti i u bolesnika kod kojih se razviju životno ugrožavajuće manifestacije EGPA-e jer se Nucala nije ispitala u toj populaciji.

HES

Odrasli

Preporučena doza mepolizumaba je 300 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i stupnja kontrole simptoma.

Potrebu za nastavkom liječenja treba ocijeniti i u bolesnika kod kojih se razviju životno ugrožavajuće manifestacije HES-a jer se Nucala nije ispitivala u toj populaciji.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju i 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki prikladni su za primjenu u ovoj populaciji.

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici i 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki nisu indicirane za primjenu u ovoj populaciji.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

KRSsNP u djece mlađe od 18 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece s KRSsNP-om mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

EGPA u djece mlađe od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

HES u djece mlađe od 18 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj štrcaljki

Napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom.

Bolesnik može samostalno injicirati lijek Nucala ili mu ga može dati njegovatelj ako liječnik to ocijeni prikladnim i ako bolesnik ili njegovatelj prođu obuku o tehnici injiciranja.

Djeci u dobi od 6 do 11 godina lijek mora primijeniti zdravstveni radnik ili obučeni njegovatelj.

Prilikom samostalne primjene, preporučeno mjesto injiciranja je abdomen ili bedro. Njegovatelj može injicirati lijek Nucala i u nadlakticu.

Kod primjene doza za koje je potrebno više od jedne injekcije, preporučuje se razmak od najmanje 5 cm između mjesta primjene injekcija.

Cjelovite upute za supkutanu primjenu lijeka Nucala u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj štrcaljki navedene su u uputama za uporabu koje se nalaze u uputi o lijeku.

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom.

Lijek Nucala mora primijeniti zdravstveni radnik ili njegovatelj. Njegovatelj ga može davati ako liječnik to ocijeni prikladnim i ako njegovatelj prođe obuku o tehnici injiciranja.

Preporučena mjesta injiciranja su nadlaktica, abdomen ili bedro.

Cjelovite upute za supkutanu primjenu lijeka Nucala u napunjenoj štrcaljki navedene su u uputama za uporabu koje se nalaze u uputi 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.

Egzacerbacije astme

Mepolizumab se ne smije koristiti za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

Tijekom liječenja mogu se pojaviti štetni simptomi povezani s astmom ili egzacerbacije astme. Bolesnike treba uputiti da zatraže savjet liječnika ako se simptomi astme i dalje ne mogu kontrolirati ili se pogoršaju nakon početka liječenja.

Kortikosteroidi

Ne preporučuje se nagli prekid primjene kortikosteroida nakon uvođenja terapije mepolizumabom. Ako je potrebno smanjenje doze kortikosteroida, ono se mora provoditi postupno i pod liječničkim nadzorom.

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na primjenu lijeka

Nakon primjene mepolizumaba nastupile su akutne i odgođene sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija, urtikarija, angioedem, osip, bronhospazam, hipotenzija). Te se reakcije u načelu javljaju unutar nekoliko sati od primjene lijeka, no u nekim su slučajevima nastupile kasnije (obično nakon nekoliko dana). Te se reakcije mogu prvi puta pojaviti i nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8).

U slučaju reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje sukladno kliničkoj indikaciji.

Parazitske infekcije

Eozinofili mogu biti uključeni u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. Bolesnici s postojećim helmintijazama moraju se liječiti prije započinjanja terapije. Ako se bolesnici zaraze tijekom liječenja mepolizumabom i ne reagiraju na liječenje antihelminticima, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije.

EGPA koji ugrožava organe ili život

Nucala se nije ispitivala u bolesnika s manifestacijama EGPA-e koje ugrožavaju organe ili život (vidjeti dio 4.2).

Životno ugrožavajući HES

Nucala se nije ispitivala u bolesnika sa životno ugrožavajućim manifestacijama HES-a (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Enzimi citokroma P450, efluksne pumpe i mehanizmi vezivanja na proteine nisu uključeni u klirens mepolizumaba. Pokazalo se da povišene razine proupalnih citokina (npr. IL-6), putem interakcije s odgovarajućim receptorima na hepatocitima, potiskuju stvaranje enzima CYP450 i prijenosnika lijekova; međutim, povišenje vrijednosti sistemskih proupalnih biljega kod teške refraktorne eozinofilne astme je minimalno i nema dokaza ekspresije receptora IL-5 alfa na hepatocitima. Stoga se smatra da je potencijal za interakcije s mepolizumabom nizak.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni mepolizumaba u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Mepolizumab prolazi kroz placentalnu barijeru u majmuna. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijal za štetno djelovanje na ljudski plod nije poznat.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Nucala tijekom trudnoće. Primjenu lijeka Nucala u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od svih mogućih rizika za plod.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju mepolizumaba u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, mepolizumab se izlučio u mlijeko makaki majmuna u koncentracijama manjima od 0,5% onih pronađenih u plazmi.

Nužno je odlučiti o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Nucala, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve štetne učinke liječenja anti-IL5 protutiteljima na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Teška eozinofilna astma

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih i adolescentnih bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (20%), reakcije na mjestu injiciranja (8%) i bol u leđima (6%).

KRSsNP

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s KRSsNP-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (18%) i bol u leđima (7%).

EGPA

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s EGPA-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (32%), reakcije na mjestu injiciranja (15%) i bol u leđima (13%). Sistemske alergijske reakcije / reakcije preosjetljivosti prijavilo je 4% bolesnika s EGPA-om.

HES

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s HES-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (13%), infekcija mokraćnih putova (9%), reakcije na mjestu injiciranja i pireksija (7% svaka).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave iz placebom kontroliranih ispitivanja kod teške eozinofilne astme u bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano (s.c.) (n=263), iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog 52-tjednog ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg s.c. (n=206), u bolesnika s EGPA-om koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg s.c. (n=68), u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 32-tjednom ispitivanju u bolesnika s HES-om koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg supkutano (n=54) te iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni podaci dostupni su i iz otvorenih nastavaka ispitivanja u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina). Sigurnosni profil mepolizumaba u bolesnika s HES-om (n=102) uključenih u 20-tjedni otvoreni

nastavak ispitivanja bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u bolesnika uključenih u pivotalno placebom kontrolirano ispitivanje.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: 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 ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija donjih dišnih putova infekcija mokraćnih putova faringitis herpes zoster**	često manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti (sistemske alergijske)* anafilaksija**	često rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kongestija nosa	često
Poremećaji probavnog sustava	bol u gornjem dijelu abdomena	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekcem	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima artralgija**	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije povezane s primjenom lijeka (sistemske nealergijske)*** lokalne reakcije na mjestu injiciranja pireksija	često

* Ukupna incidencija prijavljenih sistemskih reakcija, uključujući reakcije preosjetljivosti, bila je usporediva s onom kod primjene placeba u ispitivanjima kod teške eozinofilne astme. Za primjere oblika u kojima su se manifestirale i opis vremena do nastupa, vidjeti dio 4.4.

**Iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

***Kod prijava sistemskih nealergijskih reakcija na primjenu lijeka u bolesnika iz ispitivanja kod teške eozinofilne astme, najčešće su manifestacije bile osip, navale crvenila i mialgija; one su prijavljene manje često i u $< 1\%$ bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano.

Opis odabranih nuspojava

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti, kod KRSsNP-a

U 52-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju sistemske alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti tipa I) prijavljene su u 2 bolesnika ($< 1\%$) u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 100 mg, dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan takav događaj. Druge sistemske reakcije nije prijavio nijedan bolesnik u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 100 mg, a u skupini koja je primala placebo prijavio ih je 1 bolesnik ($< 1\%$).

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti, kod EGPA

U 52-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju postotak bolesnika koji su imali sistemske (alergijske i nealergijske) reakcije iznosio je 6% u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg te 1% u onoj koja je primala placebo. Sistemske alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti prijavilo je 4% bolesnika u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg te 1% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Sistemske nealergijske reakcije (angioedem) prijavio je 1 (1%) bolesnik u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg, a niti jedan bolesnik u skupini koja je primala placebo.

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti, kod HES-a

U 32-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju, 1 bolesnik (2%) u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 300 mg prijavio je sistemske (drugu) reakciju (multifokalnu kožnu reakciju), dok u skupini koja je primala placebo nijedan ispitanik nije prijavio takav događaj.

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Teška eozinofilna astma

U placebo kontroliranim ispitivanjima, incidencija lokalnih reakcija na mjestu injiciranja iznosila je 8% uz mepolizumab u supkutanoj dozi od 100 mg i 3% uz placebo. Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan, svi su bili blage do umjerene težine i većina ih se povukla za nekoliko dana. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja javljale su se uglavnom na početku liječenja i uz prve 3 injekcije, dok je uz sljedeće injekcije bilo manje prijava. Najčešće prijavljene manifestacije tih događaja uključivale su bol, eritem, oticanje, svrbež i žarenje.

KRSsNP

U placebo kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. eritem, svrbež) javile su se u 2% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg te u < 1% onih koji su primali placebo.

EGPA

U placebo kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, oticanje) javile su se u 15% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg te u 13% onih koji su primali placebo.

HES

U placebo kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. žarenje, svrbež) javile su se u 7% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg te u 4% onih koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma

Trideset i sedam adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je uključeno u četiri placebo kontrolirana ispitivanja (25 ispitanika liječeno je mepolizumabom primijenjenim intravenski ili supkutano) u trajanju od 24 do 52 tjedna. Trideset i šest pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) primalo je supkutane injekcije mepolizumaba tijekom 12 tjedana u sklopu otvorenog ispitivanja. Nakon privremenog prekida liječenja u trajanju od 8 tjedana, 30 od tih bolesnika primalo je mepolizumab tijekom dodatna 52 tjedna. Sigurnosni profil bio je sličan onome opaženome u odraslih. Nisu primijećene dodatne nuspojave.

HES

U placebo kontrolirano ispitivanje 200622 bila su uključena 4 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina, od kojih je 1 adolescent primao mepolizumab u dozi od 300 mg, a 3 adolescenta placebo tijekom 32 tjedna. Sva su se 4 adolescenta uključila i u 20-tjedno otvoreno nastavno ispitivanje 205203 (vidjeti dio 5.1).

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

U jednom su kliničkom ispitivanju bolesnicima s eozinofilnom bolešću intravenski primijenjene pojedinačne doze do 1500 mg i nije bilo znakova toksičnosti povezane s dozom.

Nema posebne terapije za predoziranje mepolizumabom. Dođe li do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno uz odgovarajući nadzor po potrebi.

Daljnje zbrinjavanje treba se odvijati sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako postoje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, ostali sistemski lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX09

Mehanizam djelovanja

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG1 kapa), koje s visokim afinitetom i specifičnošću ciljano djeluje na ljudski interleukin-5 (IL-5). IL-5 je glavni citokin odgovoran za rast i diferencijaciju, regrutiranje, aktivaciju i preživljenje eozinofila. Mepolizumab inhibira biološku aktivnost IL-5 s nanomolarnom potentnosti, tako što blokira vezivanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora koji se eksprimiraju na staničnoj površini eozinofila, te na taj način inhibira signalizaciju putem IL-5 i smanjuje proizvodnju i preživljenje eozinofila.

Farmakodinamički učinci

Teška eozinofilna astma

U bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (odrasli/adolescenti), nakon doze od 100 mg primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 290 na 40 stanica/ μ l u 32. tjednu (n=182), što predstavlja smanjenje od 84% u usporedbi s placebom. Taj se opseg smanjenja razine eozinofila u krvi održao u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) u otvorenim nastavcima ispitivanja.

U djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koji su primali mepolizumab supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 306 (n=16) na 48 stanica/ μ l (n=15) u 52. tjednu nakon primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) odnosno s 331 na 44 stanice/ μ l (n=10) nakon primjene doze od 100 mg (za tjelesnu težinu $\geq$ 40 kg), što predstavlja smanjenje za 85% odnosno 87% u odnosu na početnu vrijednost.

Ovakav opseg smanjenja u odraslih, adolescenata i djece opažen je unutar 4 tjedna liječenja.

KRSsNP

U bolesnika s KRSsNP-om, nakon doze od 100 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje

vrijednosti od 390 stanica/ μ l (n=206) na 60 stanica/ μ l u 52. tjednu (n=126), što predstavlja smanjenje geometrijske srednje vrijednosti za 83% u usporedbi s placebom. Taj je opseg smanjenja opažen unutar prva 4 tjedna liječenja i održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja.

EGPA

U bolesnika s EGPA-om, nakon doze od 300 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 177 stanica/ μ l (n=68) na 38 stanica/ μ l (n=64) u 52. tjednu. Smanjenje geometrijske srednje vrijednosti iznosilo je 83% u usporedbi s placebom, a taj je opseg smanjenja opažen unutar prva 4 tjedna liječenja.

HES

U bolesnika s HES-om (odrasli/adolescenti), nakon doze od 300 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna, smanjenje razine eozinofila u krvi opaženo je unutar prva 2 tjedna liječenja. U 32. tjednu razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 1460 stanica/ μ l (n=54) na 70 stanica/ μ l (n=48) te je opaženo smanjenje geometrijske srednje vrijednosti za 92% u usporedbi s placebom. Taj se opseg smanjenja održao još 20 tjedana u bolesnika koji su nastavili liječenje mepolizumabom u sklopu otvorenog nastavka ispitivanja.

Imunogenost

Teška eozinofilna astma, KRSsNP, EGPA i HES

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih lijekova, bolesnici nakon liječenja mogu razviti protutijela na mepolizumab. U placebom kontroliranim ispitivanjima, mjerljiva razina protutijela na mepolizumab zabilježena je u 15/260 (6%) odraslih i adolescenata s teškom refraktornom eozinofilnom astmom liječenih supkutanom dozom od 100 mg, 6/196 (3%) odraslih s KRSsNP-om liječenih supkutanom dozom od 100 mg, 1/68 (< 2%) odraslih s EGPA-om liječenih supkutanom dozom od 300 mg te 1/53 (2%) odrasla i adolescentna bolesnika s HES-om liječena supkutanom dozom od 300 mg nakon što su primili najmanje jednu dozu mepolizumaba. Profil imunogenosti mepolizumaba u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) te bolesnika s HES-om (n=102) liječenih tijekom 20 tjedana u otvorenim nastavcima ispitivanja bio je sličan onome opaženome u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Mjerljiva razina protutijela na mepolizumab zabilježena je u 2/35 (6%) djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koja su liječena supkutanom dozom od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) ili 100 mg (za tjelesnu težinu $\geq$ 40 kg) nakon što su primili najmanje jednu dozu mepolizumaba tijekom početne kratkotrajne faze ispitivanja. Nijedno dijete nije imalo mjerljive razine protutijela na mepolizumab tijekom dugoročne faze ispitivanja.

Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u jednog odraslog ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, a ni u jednog bolesnika s KRSsNP-om, EGPA-om ili HES-om. Protutijela na mepolizumab u većine bolesnika nisu primjetno utjecala na farmakokinetiku i farmakodinamiku mepolizumaba i nije bilo znakova korelacije između titra protutijela i promjene razine eozinofila u krvi.

Klinička djelotvornost

Teška eozinofilna astma

Djelotvornost mepolizumaba u liječenju ciljne skupine bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom ocijenjena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s paralelnim skupinama, u trajanju od 24 do 52 tjedna, s bolesnicima u dobi od 12 i više godina. Ti bolesnici ili i dalje nisu bili kontrolirani (najmanje dvije teške egzacerbacije u proteklih 12 mjeseci) uz trenutnu standardnu terapiju, koja uključuje najmanje visoke doze inhalacijskih kortikosteroida (IKS) plus dodatnu(e) terapiju(e) održavanja, ili su bili ovisni o sistemskim kortikosteroidima. Dodatna terapija

održavanja obuhvaćala je dugodjelujuće agoniste β_2 adrenergičkih receptora (engl. *long-acting β_2 agonists*, LABA), modifikatore leukotrijena, dugodjelujuće antagonist muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic antagonists*, LAMA), teofilin i oralne kortikosteroide (OKS).

U dva ispitivanja egzacerbacija, MEA112997 i MEA115588, uključena su ukupno 1192 bolesnika, 60% njih ženskog spola, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 12 – 82). Udio bolesnika koji su uzimali OKS kao dio terapije održavanja bio je 31% odnosno 24%. Bolesnici su u anamnezi morali imati dvije ili više teških egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje oralnim ili sistemskim kortikosteroidima u proteklih 12 mjeseci te smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (FEV_1 prije bronhodilatacije < 80% u odraslih i < 90% u adolescenata). Srednja vrijednost broja egzacerbacija u proteklih godinu dana bila je 3,6, a srednja vrijednost predviđenog FEV_1 prije bronhodilatacije iznosila je 60%. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili uzimati svoj dotadašnji lijek za astmu.

U ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida, pod nazivom MEA115575, uključeno je ukupno 135 bolesnika (55% njih ženskog spola, prosječne dobi: 50 godina) koji su svakodnevno liječeni OKS-om (5-35 mg na dan) i visokim dozama IKS-a, uz još jedan lijek za terapiju održavanja.

Ispitivanje djelotvornosti u rasponu doza MEA112997 (DREAM)

U ispitivanju MEA112997, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 52 tjedna, provedenom u 616 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, mepolizumab je u usporedbi s placebom značajno smanjio klinički značajne egzacerbacije astme (definirane kao pogoršanje astme koje je zahtijevalo primjenu oralnih/sistemskih kortikosteroida i/ili hospitalizaciju i/ili posjete hitnoj službi) kada se primjenjivao u intravenskim dozama od 75 mg, 250 mg ili 750 mg (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Učestalost klinički značajnih egzacerbacija u 52. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje

	Intravenski mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n= 155
Stopa egzacerbacija/godina	1,24	1,46	1,15	2,40
Postotak smanjenja	48%	39%	52%	
Omjer stopa (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-vrijednost	<0,001	<0,001	<0,001	-

Ispitivanje smanjenja egzacerbacija MEA115588 (MENSA)

MEA115588 je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama, u kojem su se ispitivale djelotvornost i sigurnost mepolizumaba kao dodatne terapije u 576 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, definiranom kao vrijednost eozinofila u perifernoj krvi od 150 stanica/ μ l ili više na početku liječenja ili 300 stanica/ μ l ili više unutar posljednjih 12 mjeseci.

Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 100 mg primijenjenoj supkutano, mepolizumab u dozi od 75 mg primijenjenoj intravenski ili placebo jedanput svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je učestalost klinički značajnih egzacerbacija astme i smanjenja su u obje skupine liječene mepolizumabom bila statistički značajna u odnosu na placebo ($p < 0,001$). Tablica 2 prikazuje rezultate primarne i sekundarnih mjera ishoda za bolesnike liječene mepolizumabom primijenjenim supkutano ili placebom.

Tablica 2: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u 32. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (supkutano) N = 194	Placebo N = 191
Primarna mjera ishoda		
Učestalost klinički značajnih egzacerbacija		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,83	1,74
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	53% 0,47 (0,35; 0,64)	-
p-vrijednost	<0,001	
Sekundarne mjere ishoda		
Učestalost egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju/posjete hitnoj službi		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,08	0,20
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	—
p-vrijednost	0,015	
Učestalost egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,03	0,10
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	—
p-vrijednost	0,034	
FEV₁ prije bronhodilatacije (ml) u 32. tjednu		
Početna vrijednost (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	183 (31)	86 (31)
Razlika (mepolizumab naspram placeba)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-vrijednost	0,028	
Upitnik o bolestima dišnih putova 'St. George's' (SGRQ) u 32. tjednu		
Početna vrijednost (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Razlika (mepolizumab naspram placeba)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
p-vrijednost	<0,001	

Smanjenje stope egzacerbacija prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi

U Tablici 3 prikazani su rezultati kombinirane analize dvaju ispitivanja egzacerbacija (MEA112997 i MEA115588) prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi. Stopa egzacerbacija u skupini koja je primala placebo povećavala se s povećanjem početne vrijednosti eozinofila u krvi. Stopa smanjenja uz mepolizumab bila je veća u bolesnika s većim početnim brojem eozinofila u krvi.

Tablica 3: Kombinirana analiza stope klinički značajnih egzacerbacija prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N =538	Placebo N =346
MEA112997+MEA115588		
<150 stanica/μl		
n	123	66
Stopa egzacerbacija na godinu	1,16	1,73
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 do <300 stanica/μl		
n	139	86
Stopa egzacerbacija na godinu	1,01	1,41
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 do <500 stanica/μl		
n	109	76
Stopa egzacerbacija na godinu	1,02	1,64
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 stanica/μl		
n	162	116
Stopa egzacerbacija na godinu	0,67	2,49
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida MEA115575 (SIRIUS)

U ispitivanju MEA115575 ocjenjivao se učinak mepolizumaba u dozi od 100 mg primijenjenoj supkutano na smanjenje potrebe za oralnim kortikosteroidima (OKS) u terapiji održavanja uz istodobno održanu kontrolu astme u ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom. Bolesnici su imali početnu vrijednost eozinofila u krvi od ≥ 150 stanica/μl ili vrijednost eozinofila u krvi od ≥ 300 stanica/μl u 12 mjeseci prije probira. Bolesnici su primali liječenje mepolizumabom ili placebo jedanput svaka 4 tjedna tijekom razdoblja liječenja. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili primati svoj dotadašnji lijek za astmu, osim što im se doza OKS-a smanjivala svaka 4 tjedna tijekom faze smanjenja primjene OKS-a (4. – 20. tjedan) sve dok je bila održana kontrola astme.

Ukupno je uključeno 135 bolesnika: prosječna dob bila je 50 godina, 55% ih je bilo ženskog spola, a 48% ih je primalo terapiju oralnim steroidima najmanje 5 godina. Srednja vrijednost početne doze ekvivalenta prednizona iznosila je približno 13 mg na dan.

Primarna mjera ishoda bio je postotak smanjenja dnevne doze OKS-a (20. – 24. tjedan) uz istodobno održanu kontrolu astme prema definiranim kategorijama smanjenja doze (vidjeti Tablicu 4). Unaprijed određene kategorije uključivale su postotna smanjenja u rasponu 90 – 100% smanjenja do nikakvog smanjenja doze prednizona od završetka faze optimizacije. Usporedba između mepolizumaba i placeba bila je statistički značajna ($p=0,008$).

Tablica 4: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u ispitivanju MEA115575

	ITT populacija	
	Mepolizumab 100 mg (supkutano) N = 69	Placebo N = 66
Primarna mjera ishoda		
Postotak smanjenja primjene OKS-a od početne vrijednosti (20. – 24. tjedan)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Bez smanjenja OKS-a / nedostatna kontrola astme / povlačenje iz liječenja	25 (36%)	37 (56%)
Omjer izgleda (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-vrijednost	0,008	
Sekundarne mjere ishoda (20. – 24. tjedan)		
Smanjenje dnevne doze OKS-a na 0 mg/dan	10 (14%)	5 (8%)
Omjer izgleda (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-vrijednost	0,414	
Smanjenje dnevne doze OKS-a na ≤ 5 mg/dan	37 (54%)	21 (32%)
Omjer izgleda (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-vrijednost	0,025	
Medijan % smanjenja dnevne doze OKS-a od početne vrijednosti (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medijan razlike (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-vrijednost	0,007	

Otvoreni nastavci ispitivanja kod teške refraktorne eozinofilne astme MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX)

Dugoročni profil djelotvornosti mepolizumaba u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) u otvorenim nastavcima ispitivanja MEA115666, MEA115661 i 201312 načelno je odgovarao onome iz 3 placebom kontrolirana ispitivanja.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Ispitivanje 205687 (SYNAPSE) bilo je 52-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 407 bolesnika s KRSsNP-om u dobi od 18 ili više godina.

Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati rezultat > 5 od maksimalno mogućih 10 bodova na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) za ocjenu simptoma opstrukcije nosa, ukupan VAS rezultat za simptome > 7 od maksimalno mogućih 10 bodova i obostrani endoskopski rezultat za nosne polipe ≥ 5 od maksimalno mogućih 8 bodova (pri čemu je minimalni rezultat za svaku nosnu šupljinu morao biti 2). Bolesnici su morali imati i najmanje jedan prethodni kirurški zahvat zbog nosnih polipa u proteklih 10 godina.

Ključne početne značajke bolesnika uključivale su srednju vrijednost (SD) ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe 5,5 (1,29), srednju vrijednost (SD) VAS rezultata za opstrukciju nosa 9,0 (0,83), srednju vrijednost (SD) ukupnog VAS rezultata za simptome 9,1 (0,74), srednju vrijednost (SD) VAS rezultata za gubitak osjeta mirisa 9,7 (0,72) te srednju vrijednost (SD) rezultata testa za

ocjenu sinonazalnih ishoda (engl. *Sino-Nasal Outcome Test*, SNOT-22) 64,1 (18,32). Geometrijska srednja vrijednost broja eozinofila iznosila je 390 stanica/ μ l (95% CI: 360, 420). Osim toga, 27% bolesnika imalo je acetilsalicilatnom kiselinom pogoršanu bolest dišnog sustava (engl. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), a 48% bolesnika primilo je najmanje 1 ciklus OKS-a za liječenje KRSsNP-a u proteklih 12 mjeseci.

Bolesnici su primali dozu od 100 mg mepolizumaba ili placebo, primijenjenu supkutano jedanput svaka 4 tjedna kao dodatnu terapiju osnovnoj terapiji intranazalnim kortikosteroidima.

Koprimaryne mjere ishoda bile su promjena ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe od početka ispitivanja do 52. tjedna i promjena srednje vrijednosti početnog VAS rezultata za opstrukciju nosa od 49. do 52. tjedna. Ključna sekundarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve operacije nosnih polipa u razdoblju do 52. tjedna (operacija se definirala kao bilo koji zahvat koji je uključivao instrumente za zarezivanje i uklanjanje tkiva [npr. polipektomiju] u nosnoj šupljini). Bolesnici koji su primali mepolizumab postigli su značajno veća poboljšanja (smanjenja) ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe u 52. tjednu i VAS rezultata za opstrukciju nosa od 49. do 52. tjedna u odnosu na placebo, a i sve su sekundarne mjere ishoda ukazivale na statističku značajnost u korist mepolizumaba (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 1).

Tablica 5: Sažetak rezultata za primarne i sekundarne mjere ishoda (populacija predviđena za liječenje)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Koprimaryne mjere ishoda		
Ukupan endoskopski rezultat u 52. tjednu^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medijan promjene od početne vrijednosti	0,0	-1,0
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Poboljšanje za ≥ 1 bod, n (%)	57 (28)	104 (50)
Poboljšanje za ≥ 2 boda, n (%)	26 (13)	74 (36)
VAS rezultat za opstrukciju nosa (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,82	-4,41
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Poboljšanje za > 1 bod, n (%)	100 (50)	146 (71)
Poboljšanje za ≥ 3 boda, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Ključna sekundarna mjera ishoda		
Vrijeme do prve operacije nosnih polipa		
Bolesnici podvrgnuti operaciji	46 (23)	18 (9)
Omjer hazarda (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^c		0,43 (0,25; 0,76)
p-vrijednost ^e		0,003
Druge sekundarne mjere ishoda		
Ukupan VAS rezultat (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,90	-4,48
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Poboljšanje za $\geq 2,5$ bodova (%) ^f	40	64

Ukupan SNOT-22 rezultat u 52. tjednu^{a, g}		
n	198	205
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-14,0	-30,0
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Poboljšanje za ≥ 28 bodova (%) ^f	32	54
Bolesnici kojima su bili potrebni sistemski kortikosteroidi zbog nosnih polipa do 52. tjedna		
Broj bolesnika koji su primili ≥ 1 ciklus liječenja	74 (37)	52 (25)
Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-vrijednost ^h		0,020
Objedinjeni VAS rezultat – nosni simptomi (49. - 52. tjedan)^{a, i}		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,89	-3,96
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Poboljšanje za ≥ 2 boda (%) ^f	40	66
VAS rezultat za gubitak osjeta mirisa (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	0,00	-0,53
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Poboljšanje za ≥ 3 boda (%) ^f	19	36

^a Bolesnicima koji su se prije posjeta podvrgnuli operaciji nosa/sinuplastici dodijeljen je najlošiji rezultat opažen prije operacije nosa/sinuplastike. Bolesnicima koji su se povukli iz ispitivanja bez podvrgavanja operaciji nosa/sinuplastici dodijeljen je najlošiji rezultat opažen prije povlačenja iz ispitivanja.

^b Na temelju Wilcoxonova testa sume rangova.

^c Kvantilna regresija u kojoj su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, početni rezultat i log(e) početnog broja eozinofila u krvi.

^d Poboljšanje VAS rezultata za opstrukciju nosa za 3 boda smatralo se značajnom intraindividualnom promjenom za potrebe ove ocjene.

^e Procijenjeno na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda, u kojem su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, početni ukupni endoskopski rezultat (centralno ocijenjen), početni VAS rezultat za opstrukciju nosa, log(e) početnog broja eozinofila u krvi i broj prethodnih operacija (1, 2, >2 kao kategoričke varijable).

^f Granična vrijednost za poboljšanje koja se smatrala značajnom intraindividualnom promjenom za potrebe ove ocjene.

^g Poboljšanje opaženo u svih 6 domena za ocjenu simptoma i utjecaja KRSsNP-a.

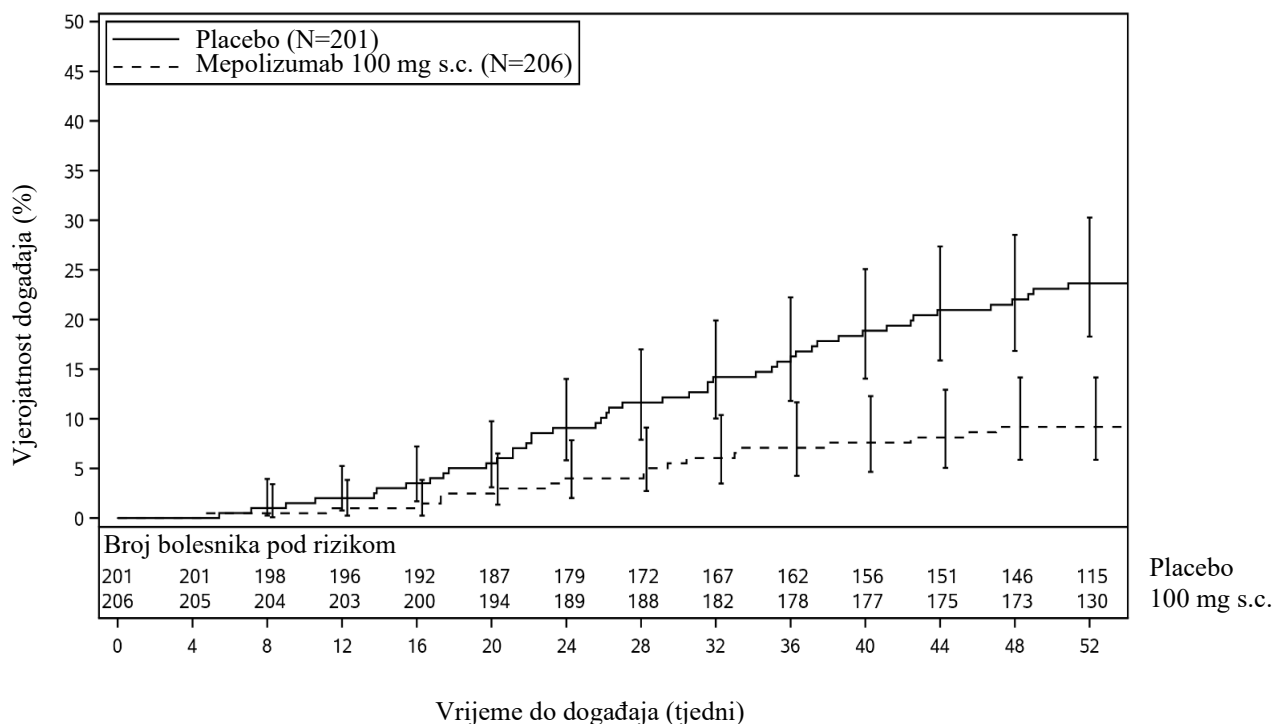
^h Analiza primjenom modela logističke regresije u kojem su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, broj ciklusa OKS-a za liječenje nosnih polipa u proteklih 12 mjeseci (0, 1, >1 kao kategoričke varijable), početni ukupni endoskopski rezultat za nosne polipe (centralno ocijenjen), početni VAS rezultat za opstrukciju nosa i log(e) početnog broja eozinofila u krvi.

ⁱ Objedinjeni VAS rezultat za opstrukciju nosa, iscjedak iz nosa, sluz u grlu i gubitak osjeta mirisa.

Vrijeme do prve operacije nosnih polipa

Tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja bolesnici liječeni mepolizumabom imali su manju vjerojatnost podvrgavanja operaciji nosnih polipa nego oni koji su primali placebo. Rizik od operacije tijekom razdoblja liječenja bio je značajno niži za 57% u bolesnika liječenih mepolizumabom nego u onih koji su primali placebo (omjer hazarda: 0,43; 95% CI: 0,25; 0,76; p=0,003).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prve operacije nosnih polipa



Post-hoc analiza udjela bolesnika podvrgnutih operaciji pokazala je smanjenje vjerojatnosti podvrgavanja operaciji za 61% u odnosu na placebo (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

Bolesnici s KRSsNP-om i istodobnom astmom

U 289 (71%) bolesnika koji su uz KRSsNP istodobno imali i astmu, unaprijed specificirane analize pokazale su poboljšanja koprimarynih mjera ishoda koja su odgovarala onima opaženima u cjelokupnoj populaciji bolesnika liječenih mepolizumabom u dozi od 100 mg u odnosu na one koji su primali placebo. Nadalje, u tih je bolesnika opaženo i veće poboljšanje kontrole astme od početka ispitivanja do 52. tjedna, mjereno upitnikom za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-5), uz mepolizumab u dozi od 100 mg u odnosu na placebo (medijan promjene [1. kvartil, 3. kvartil] od -0,80 [-2,20; 0,00] odnosno 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

MEA115921 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, 52-tjedno ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 136 odraslih bolesnika s EGPA-om koji su imali relapsirajuću ili refraktornu bolest u anamnezi i koji su primali stabilnu terapiju oralnim kortikosteroidima (OKS; $\geq 7,5$ i ≤ 50 mg prednizolona/prednizona na dan), uz stabilnu terapiju imunosupresivima (izuzevši ciklofosamid) ili bez nje. Tijekom ispitivanja bolesnici su mogli primiti i druge standardne osnovne terapije. Pedeset i tri posto (53%) bolesnika ($n=72$) istodobno je primalo i stabilnu terapiju imunosupresivima. U ispitivanju MEA115921 nisu mogli sudjelovati bolesnici s EGPA-om koji je ugrožavao organe ili život.

Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 300 mg ili placebo, koji su se primjenjivali supkutano jedanput svaka 4 tjedna kao dodatna terapija osnovnoj terapiji prednizolonom/prednizonom, uz imunosupresivsku terapiju ili bez nje. Doza OKS-a postupno se smanjivala prema odluci ispitivača.

Remisija

Koprimaryne mjere ishoda bile su ukupno kumulativno trajanje remisije, koja se definirala kao rezultat = 0 na Birmingemskoj ljestvici za ocjenu aktivnosti vaskulitisa (engl. *Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) plus doza prednizolona/prednizona od ≤ 4 mg na dan, i udio bolesnika koji su bili u remisiji i u 36. i u 48. tjednu liječenja. BVAS=0 znači da nema aktivnog vaskulitisa.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni mepolizumabom u dozi od 300 mg postigli su značajno dulje kumulativno trajanje remisije. Nadalje, udio bolesnika koji su postigli remisiju i u 36. i u 48. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg nego u onoj koja je primala placebo (Tablica 6).

Na obje je koprimaryne mjere ishoda liječenje mepolizumabom u dozi od 300 mg imalo povoljan učinak u odnosu na placebo, a taj je učinak opažen neovisno o tome jesu li bolesnici uz osnovnu terapiju kortikosteroidima primali i imunosupresijsku terapiju.

Prema definiciji remisije koja se koristila za sekundarnu mjeru ishoda (BVAS=0 plus $\leq 7,5$ mg prednizolona/prednizona na dan), bolesnici liječeni mepolizumabom u dozi od 300 mg također su postigli značajno dulje kumulativno trajanje remisije ($p<0,001$) te je veći udio tih bolesnika bio u remisiji i u 36. i u 48. tjednu ($p<0,001$) u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Tablica 6: Analize koprimarynih mjera ishoda

	Broj (%) bolesnika	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Kumulativno trajanje remisije tijekom 52 tjedna		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 do < 12 tjedana	8 (12)	8 (12)
12 do < 24 tjedna	3 (4)	9 (13)
24 do < 36 tjedana	0	10 (15)
≥ 36 tjedana	2 (3)	9 (13)
Omjer izgleda (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-vrijednost	---	<0,001
Bolesnici u remisiji u 36. i 48. tjednu	2 (3)	22 (32)
Omjer izgleda (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-vrijednost	---	<0,001

Omjer izgleda > 1 govori u prilog mepolizumabu. Remisija: BVAS=0 i doza OKS-a ≤ 4 mg na dan.

Relaps

Vrijeme do prvog relapsa bilo je značajno dulje u bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg nego u onih koji su primali placebo ($p<0,001$). Nadalje, bolesnici liječeni mepolizumabom postigli su i smanjenje godišnje stope relapsa za 50% u odnosu na one koji su primali placebo: 1,14 naspram 2,27.

Smanjenje doze oralnih kortikosteroida

Bolesnici liječeni mepolizumabom uzimali su značajno nižu prosječnu dnevnu dozu OKS-a od 48. do 52. tjedna nego bolesnici koji su primali placebo. Od 48. do 52. tjedna 59% bolesnika liječenih mepolizumabom doseglo je prosječnu dnevnu dozu OKS-a od $\leq 7,5$ mg, a 44% njih prosječnu dnevnu dozu od ≤ 4 mg, dok je u skupini koja je primala placebo to zabilježeno u 33% odnosno 7% bolesnika. U skupini liječenoj mepolizumabom 18% bolesnika uspjelo je potpuno prekinuti liječenje OKS-om, dok je u skupini koja je primala placebo to uspjelo 3% bolesnika.

Upitnik za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire* - 6, ACQ-6)

Bolesnici liječeni mepolizumabom ostvarili su značajna poboljšanja srednje vrijednosti ACQ-6 rezultata od 49. do 52. tjedna u odnosu na one koji su primali placebo.

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Ispitivanje 200622 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, 32-tjedno ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 108 bolesnika s HES-om u dobi od ≥ 12 godina. Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 300 mg ili placebo, koji su se primjenjivali supkutano jedanput svaka 4 tjedna uz nastavak osnovne terapije za HES. U ispitivanju 200622 terapija za HES uključivala je između ostalog OKS, imunosupresive, citotoksičnu terapiju ili druge simptomatske terapije povezane s HES-om, poput omeprazola.

Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su najmanje dvije epizode razbuktavanja HES-a unutar proteklih 12 mjeseci i razinu eozinofila u krvi ≥ 1000 stanica/ μ l pri probiru. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici pozitivni na kinazu FIP1L1-PDGFR α .

Primarna mjera ishoda u ispitivanju 200622 bio je udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a tijekom 32-tjednog razdoblja liječenja. Razbuktavanje HES-a definiralo se kao pogoršanje kliničkih znakova i simptoma HES-a koje je zahtijevalo povećanje doze OKS-a, ili povećanje doze postojeće/uvođenje nove citotoksične ili imunosupresijske terapije za HES, ili zaslijepljenu primjenu aktivnog OKS-a zbog povećanja razine eozinofila u krvi (pri ≥ 2 mjerenja).

U primarnoj su se analizi uspoređivali bolesnici koji su doživjeli razbuktavanje HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja u skupini liječenoj mepolizumabom i onoj koja je primala placebo. Tijekom 32-tjednog razdoblja liječenja 50% manje bolesnika doživjelo je razbuktavanje HES-a ili se povuklo iz ispitivanja kod primjene mepolizumaba u dozi od 300 mg nego kod primjene placeba; 28% naspram 56% (omjer izgleda: 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (vidjeti Tablicu 7).

Sekundarne mjere ishoda bile su vrijeme do prvog razbuktavanja HES-a, udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a od 20. do 32. tjedna, stopu epizoda razbuktavanja HES-a i promjenu težine umora od početka ispitivanja. Sve su sekundarne mjere ishoda bile statistički značajne i podupirale primarnu mjeru ishoda (vidjeti Sliku 2 i Tablicu 8).

Tablica 7: Rezultati za primarnu mjeru ishoda/analizu u populaciji predviđenoj za liječenje (ispitivanje 200622)

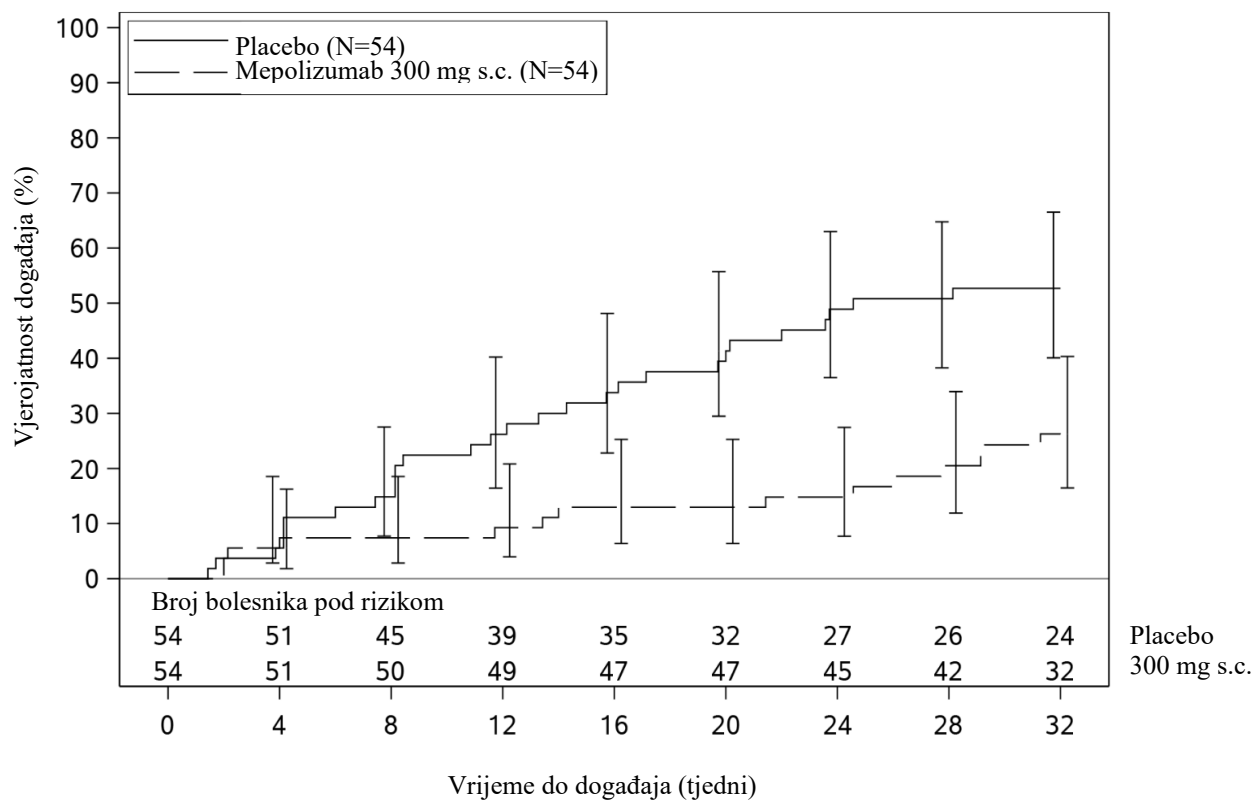
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a		
Bolesnici koji su doživjeli ≥ 1 epizodu razbuktavanja HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja (%)	15 (28)	30 (56)
Bolesnici s ≥ 1 epizodom razbuktavanja HES-a (%)	14 (26)	28 (52)
Bolesnici bez epizoda razbuktavanja HES-a koji su se povukli iz ispitivanja (%)	1 (2)	2 (4)
Omjer izgleda (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-vrijednost (CMH)	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Vrijeme do prvog razbuktavanja bolesti

U bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg opaženo je značajno produljenje vremena do prvog razbuktavanja HES-a u odnosu na one koji su primali placebo. Rizik od prvog razbuktavanja HES-a tijekom razdoblja liječenja bio je 66% niži u bolesnika liječenih mepolizumabom nego u onih koji su primali placebo (omjer hazarda: 0,34; 95% CI: 0,18; 0,67; p=0,002).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog razbuktavanja HES-a



Tablica 8: Rezultati za druge sekundarne mjere ishoda u populaciji predviđenoj za liječenje (ispitivanje 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Epizode razbuktavanja HES-a od 20. do 32. tjedna (uključujući oba navedena tjedna)		
Bolesnici koji su doživjeli ≥ 1 epizodu razbuktavanja HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja (%)	9 (17)	19 (35)
Omjer izgleda (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-vrijednost (CMH)	0,02	
Stopa epizoda razbuktavanja HES-a		
Procijenjena srednja stopa godišnje	0,50	1,46
Omjer stopa (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-vrijednost (Wilcoxonov test sume rangova)	0,002	
Promjena težine umora od početka ispitivanja do 32. tjedna na temelju rezultata za 3. pitanje (najgora razina umora u protekla 24 sata) kratkog upitnika za ocjenu umora (engl. <i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) ^b		
Medijan promjene rezultata za 3. pitanje upitnika BFI	-0,66	0,32
p-vrijednost za usporedbu između mepolizumaba i placeba (Wilcoxonov test sume rangova)	0,036	

^a Omjer stopa < 1 govori u prilog mepolizumabu.

^b Bolesnicima s nedostajućim podacima dodijeljene su najgore opažene vrijednosti. Ljestvica za 3. pitanje upitnika BFI: 0 = nema umora; 10 = najgori umor koji možete zamisliti.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Otvoreni nastavak ispitivanja

Ispitivanje 205203 bilo je 20-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja 200622. Terapija za HES mogla se prilagoditi u skladu s lokalnim standardnim liječenjem uz nastavak liječenja mepolizumabom u dozi od 300 mg, počevši od 4. tjedna. U ovom je ispitivanju učinak liječenja mepolizumabom na smanjenje stope epizoda razbuktavanja HES-a prijavljen u ispitivanju 200622 ostao održan u bolesnika koji su nastavili liječenje mepolizumabom i u sklopu ispitivanja 205203, tijekom kojega 94% (47/50) bolesnika nije doživjelo razbuktavanje bolesti.

Među 72 bolesnika kojima je bio potreban OKS od 0. do 4. tjedna otvorenog nastavka ispitivanja, njih 28% postiglo je srednje smanjenje dnevne doze OKS-a za ≥ 50% od 16. do 20. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Teška refraktorna eozinofilna astma

U ispitivanje MEA115588 i dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje 200862 uključena su 34 adolescenta (u dobi od 12 do 17 godina). Od ta 34 ispitanika: 12 ih je primalo placebo, 9 je primalo mepolizumab u dozi od 75 mg intravenski, a 13 mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano. U analizi objedinjenih podataka iz tih ispitivanja opaženo je smanjenje stope klinički značajnih egzacerbacija za 40% u adolescenata koji su primali mepolizumab u odnosu na one koji su primali placebo (omjer stopa: 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

HES

U ispitivanje 200622 bila su uključena 4 adolescenta (u dobi od 12 do 17 godina), od kojih je 1 adolescent primao mepolizumab u dozi od 300 mg, a 3 adolescenta placebo tijekom 32 tjedna. Adolescent koji je u sklopu ispitivanja 200622 primao mepolizumab nije doživio razbuktavanje HES-a. Sva 4 adolescenta koja su dovršila ispitivanje 200622 uključila su se i u 20-tjedno otvoreno nastavno ispitivanje 205203, tijekom kojega je jedan od 4 adolescenta doživio razbuktavanje HES-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon supkutane primjene u bolesnika s astmom i KRSsNP-om, mepolizumab je pokazao farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 12,5 mg do 250 mg. Sistemska izloženost mepolizumabu nakon supkutane primjene doze od 300 mg bila je približno trostruko veća nego nakon primjene doze od 100 mg. Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 100 mg u zdravih ispitanika, sistemska izloženost mepolizumabu bila je usporediva između farmaceutskih oblika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene u zdravih ispitanika ili bolesnika s astmom, mepolizumab se apsorbirao sporo, a medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) kretao se u rasponu od 4 do 8 dana.

Nakon supkutane primjene jedne doze u abdomen, bedro ili nadlakticu zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba iznosila je 64%, 71% odnosno 75%. U bolesnika s astmom, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba primijenjenog supkutano u nadlakticu kretala se između 74% i 80%. Nakon ponovljene supkutane primjene svaka 4 tjedna, zabilježena je približno dvostruka akumulacija u stanju dinamičke ravnoteže.

Distribucija

Nakon intravenske primjene jedne doze u bolesnika s astmom, mepolizumab se raspodjeljuje uz srednju vrijednost volumena distribucije od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacija

Mepolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se razgrađuje djelovanjem proteolitičkih enzima koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu, a ne samo u tkivu jetre.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene jedne doze u bolesnika s astmom, srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) kretala se u rasponu od 1,9 do 3,3 ml/kg na dan, a srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je približno 20 dana. Nakon supkutane primjene mepolizumaba, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) kretala se između 16 i 22 dana. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni sistemski klirens mepolizumaba iznosio je 3,1 ml/kg na dan.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u starijih bolesnika (≥ 65 godina) iz svih kliničkih ispitivanja ($N=90$). Međutim, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala utjecaj dobi na farmakokinetiku mepolizumaba u dobnom rasponu od 12 do 82 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku mepolizumaba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s klirensom kreatinina 50 – 80 ml/min. Dostupni podaci o primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min su ograničeni.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku mepolizumaba. Budući da se mepolizumab razgrađuje djelovanjem proteolitičkih enzima koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu, a ne samo u tkivu jetre, nije vjerojatno da bi promjene u jetrenoj funkciji utjecale na eliminaciju mepolizumaba.

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma i HES

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u pedijatrijskoj populaciji (59 bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom, 55 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom i 1 bolesnik s HES-om). Farmakokinetika intravenski primijenjenog mepolizumaba ocijenjena je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u pedijatrijskom ispitivanju provedenom s bolesnicima u dobi od 2 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji mogla se u velikoj mjeri predvidjeti na temelju odrasle populacije, vodeći računa o tjelesnoj težini. Farmakokinetika mepolizumaba u adolescentnih bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom ili HES-om uključenih u ispitivanja faze 3 bila je u skladu s onom u odraslih (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika nakon supkutane primjene lijeka u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina ispitivala se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana. Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika uvelike je odgovarala onoj u odraslih i adolescenata kada su se u obzir uzele tjelesna težina i bioraspoloživost. Apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene čini se potpunom u usporedbi s onom opaženom u odraslih i adolescenata (76%). Izloženost nakon supkutane primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) odnosno 100 mg (za tjelesnu težinu ≥ 40 kg) bila je 1,32 odnosno 1,97 puta veća od one opažene u odraslih nakon primjene doze od 100 mg. Ispitivanje režima liječenja supkutanom dozom od 40 mg primijenjenom svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine u širokom rasponu od 15 do 70 kg, provedeno farmakokinetičkim modeliranjem i simulacijom, predviđa da bi se izloženost lijeku kod tog režima doziranja u prosjeku zadržala unutar 38% izloženosti zabilježene u odraslih kod primjene doze od 100 mg. Ovaj režim doziranja smatra se prihvatljivim zbog širokog terapijskog indeksa mepolizumaba.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumaba u djece (u dobi od 6 do 17 godina) s EGPA-om predviđena je modeliranjem i simulacijama utemeljenima na podacima o farmakokinetici kod drugih eozinofilnih bolesti i očekuje se da će odgovarati onoj opaženoj u djece s teškom eozinofilnom astmom. Predviđa se da bi se kod primjene preporučenih doza u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine u širokom rasponu od 15 do 70 kg izloženost lijeku u prosjeku održala unutar 26% izloženosti zabilježene u odraslih kod primjene doze od 300 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da je mepolizumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenog potencijala.

Toksikološka i/ili farmakološka ispitivanja na životinjama

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza na majmunima. Intravenska i supkutana primjena u majmuna bila je povezana sa smanjenjem broja eozinofila u perifernoj krvi i plućima, bez toksikoloških nalaza.

Smatra se da su eozinofili povezani s odgovorima imunološkog sustava na neke parazitske infekcije. Ispitivanja provedena na miševima kojima su davana anti-IL-5 protutijela ili koji su imali genetski nedostatak IL-5 ili eozinofila nisu pokazala smanjenu sposobnost suzbijanja parazitske infekcije. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Plodnost

Nije opažen poremećaj plodnosti u ispitivanju plodnosti i opće reproduktivne toksičnosti u miševa, provedenom s analognim protutijelom koje inhibira IL-5 u miševa. Ovo ispitivanje nije obuhvatilo procjenu okota ni funkcionalnu procjenu mladunčadi.

Trudnoća

U majmuna, mepolizumab nije utjecao na skotnost ženki kao ni na embriofetalni i postnatalni razvoj mladunčadi (uključujući imunološku funkciju). Nisu provedena ispitivanja radi utvrđivanja malformacija unutarnjih organa ili kostura. Podaci prikupljeni u makaki majmuna pokazuju da je mepolizumab prolazio kroz placentu. Koncentracije mepolizumaba bile su približno 1,2 – 2,4 puta više u mladunčadi nego u majki tijekom nekoliko mjeseci nakon okota i nisu utjecale na imunološki sustav mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
citratna kiselina hidrat
polisorbat 80
dinatrijev edetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Mepolizumab u napunjenoj brizgalici i napunjenoj(im) štrcaljki(ama) može se po potrebi izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenom pakiranju do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ako je zaštićen od svjetlosti. Lijek treba baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

Lijek u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj(im) štrcaljki(ama) mora se primijeniti unutar 8 sati nakon otvaranja pakiranja. Lijek treba baciti ako se ne primijeni unutar 8 sati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa I) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) koja je uložena u napunjenu brizgalicu.

Veličine pakiranja:

1 napunjena brizgalica

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) napunjene brizgalice

Višestruko pakiranje koje sadrži 9 (9 pakiranja od 1) napunjenih brizgalica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa I) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) i pasivnim sigurnosnim štitnikom igle.

Veličine pakiranja:

1 napunjena štrcaljka

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje koje sadrži 9 (9 pakiranja od 1) napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa I) volumena 1 ml s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) i pasivnim sigurnosnim štitnikom igle.

Veličine pakiranja:

1 napunjena štrcaljka

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene otopinu je potrebno vizualno pregledati. Otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa. Otopina se ne smije primijeniti ako je mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nakon što se napunjena brizgalica ili napunjena(e) štrcaljka(e) izvade iz hladnjaka, treba pričekati najmanje 30 minuta prije injiciranja lijeka Nucala da se brizgalica ili štrcaljka(e) ugriju na sobnu temperaturu.

Cjelovite upute za supkutanu primjenu lijeka Nucala u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj(im) štrcaljki(ama) navedene su na kraju upute o lijeku.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/15/1043/003 1 napunjena brizgalica
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) napunjene brizgalice (višestruko pakiranje)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) napunjenih brizgalica (višestruko pakiranje)

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/15/1043/005 1 napunjena štrcaljka
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) napunjene štrcaljke (višestruko pakiranje)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) napunjenih štrcaljki (višestruko pakiranje)

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/15/1043/009 1 napunjena štrcaljka
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) napunjene štrcaljke (višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. prosinca 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba. Nakon rekonstitucije, jedan mililitar otopine sadrži 100 mg mepolizumaba.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo, proizvedeno na stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju

Liofilizirani bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teška eozinofilna astma

Nucala je indicirana kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina (vidjeti dio 5.1).

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija uz intranazalne kortikosteroide za liječenje odraslih bolesnika s teškim KRSsNP-om kojima sistemski kortikosteroidi i/ili kirurški zahvat ne omogućuju dovoljno dobru kontrolu bolesti.

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija za bolesnike u dobi od 6 ili više godina koji imaju relapsno-remitirajuću ili refraktornu eozinofilnu granulomatozu s poliangitisom (EGPA).

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Nucala je indicirana kao dodatna terapija za odrasle bolesnike s nedovoljno dobro kontroliranim hipereozinofilnim sindromom bez utvrđenog nehematološkog sekundarnog uzroka (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Nucala moraju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške refraktorne eozinofilne astme, KRSsNP-a, EGPA-e ili HES-a.

Doziranje

Teška eozinofilna astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Preporučena doza mepolizumaba je 40 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i stupnja kontrole egzacerbacija.

KRSsNP

Odrasli

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. U bolesnika koji nisu postigli odgovor nakon 24 tjedna liječenja KRSsNP-a mogu se razmotriti druge terapijske mogućnosti. U nekih se bolesnika prvobitan djelomični odgovor može naknadno poboljšati uz nastavak liječenja nakon 24 tjedna.

EGPA

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza mepolizumaba je 300 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Doziranje mepolizumaba u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina koji imaju EGPA-u podupiru podaci dobiveni modeliranjem i simulacijama (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine ≥ 40 kg

Preporučena doza mepolizumaba je 200 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine < 40 kg

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i poboljšanja kontrole simptoma.

Potrebu za nastavkom liječenja treba ocijeniti i u bolesnika kod kojih se razviju životno ugrožavajuće manifestacije EGPA-e jer se Nucala nije ispitivala u toj populaciji.

HES

Odrasli

Preporučena doza mepolizumaba je 300 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka 4 tjedna.

Nucala je namijenjena za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i stupnja kontrole simptoma.

Potrebu za nastavkom liječenja treba ocijeniti i u bolesnika kod kojih se razviju životno ugrožavajuće manifestacije HES-a jer se Nucala nije ispitivala u toj populaciji.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Djeca u dobi od 6 do 17 godina

Doziranje mepolizumaba u djece i adolescenata s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 17 godina utvrđeno je na temelju ograničenih ispitivanja djelotvornosti, farmakokinetike i farmakodinamike, a podupiru ga podaci dobiveni modeliranjem i simuliranjem (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

KRSsNP u djece mlađe od 18 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece s KRSsNP-om mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

EGPA u djece mlađe od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

HES u djece mlađe od 18 godina

Sigurnost i djelotvornost mepolizumaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Nucala se primjenjuje isključivo supkutanom injekcijom i mora je primijeniti zdravstveni radnik. Injekcija se može primijeniti u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Kod primjene doza za koje je potrebno više od jedne injekcije, preporučuje se razmak od najmanje 5 cm između mjesta primjene injekcija.

Prašak se prije primjene mora rekonstituirati, a rekonstituirana otopina mora se odmah upotrijebiti. Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Jedna bočica mepolizumaba smije se upotrijebiti samo za jednog bolesnika, a sav preostali lijek u bočici mora se baciti.

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.

Egzacerbacije astme

Mepolizumab se ne smije koristiti za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

Tijekom liječenja mogu se pojaviti štetni simptomi povezani s astmom ili egzacerbacije astme. Bolesnike treba uputiti da zatraže savjet liječnika ako se simptomi astme i dalje ne mogu kontrolirati ili se pogoršaju nakon početka liječenja.

Kortikosteroidi

Ne preporučuje se nagli prekid primjene kortikosteroida nakon uvođenja terapije mepolizumabom. Ako je potrebno smanjenje doze kortikosteroida, ono se mora provoditi postupno i pod liječničkim nadzorom.

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na primjenu lijeka

Nakon primjene mepolizumaba nastupile su akutne i odgođene sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija, urtikarija, angioedem, osip, bronhospazam, hipotenzija). Te se reakcije u načelu javljaju unutar nekoliko sati od primjene lijeka, no u nekim su slučajevima nastupile kasnije (obično nakon nekoliko dana). Te se reakcije mogu prvi puta pojaviti i nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). U slučaju reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje sukladno kliničkoj indikaciji.

Parazitske infekcije

Eozinofili mogu biti uključeni u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. Bolesnici s postojećim helmintijazama moraju se liječiti prije započinjanja terapije. Ako se bolesnici zaraze tijekom liječenja mepolizumabom i ne reagiraju na liječenje antihelminticima, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije.

EGPA koji ugrožava organe ili život

Nucala se nije ispitivala u bolesnika s manifestacijama EGPA-e koje ugrožavaju organe ili život (vidjeti dio 4.2).

Životno ugrožavajući HES

Nucala se nije ispitivala u bolesnika sa životno ugrožavajućim manifestacijama HES-a (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Enzimi citokroma P450, efluksne pumpe i mehanizmi vezivanja na proteine nisu uključeni u klirens mepolizumaba. Pokazalo se da povišene razine proupalnih citokina (npr. IL-6), putem interakcije s odgovarajućim receptorima na hepatocitima, potiskuju stvaranje enzima CYP450 i prijenosnika lijekova; međutim, povišenje vrijednosti sistemskih proupalnih biljega kod teške refraktorne eozinofilne astme je minimalno i nema dokaza ekspresije receptora IL-5 alfa na hepatocitima. Stoga se smatra da je potencijal za interakcije s mepolizumabom nizak.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni mepolizumaba u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća). Mepolizumab prolazi kroz placentalnu barijeru u majmuna. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijal za štetno djelovanje na ljudski plod nije poznat.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Nucala tijekom trudnoće. Primjenu lijeka Nucala u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od svih mogućih rizika za plod.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju mepolizumaba u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, mepolizumab se izlučio u mlijeko makaki majmuna u koncentracijama manjima od 0,5% onih pronađenih u plazmi.

Nužno je odlučiti o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Nucala, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve štetne učinke liječenja anti-IL5 protutijelima na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Teška eozinofilna astma

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih i adolescentnih bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (20%), reakcije na mjestu injiciranja (8%) i bol u leđima (6%).

KRSsNP

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s KRSsNP-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (18%) i bol u leđima (7%).

EGPA

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s EGPA-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (32%), reakcije na mjestu injiciranja (15%) i bol u leđima (13%). Sistemske alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti prijavilo je 4% bolesnika s EGPA-om.

HES

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s HES-om najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja (13%), infekcija mokraćnih putova (9%), reakcije na mjestu injiciranja i pireksija (7% svaka).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave iz placebom kontroliranih ispitivanja kod teške eozinofilne astme u bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano (s.c.) (n=263), iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog 52-tjednog ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg s.c. (n=206), u bolesnika s EGPA-om koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg s.c. (n=68), u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 32-tjednom ispitivanju u bolesnika s HES-om koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg supkutano (n=54) te iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni podaci dostupni su i iz otvorenih nastavaka ispitivanja u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina). Sigurnosni profil mepolizumaba u bolesnika s HES-om (n=102) uključenih u 20-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u bolesnika uključenih u pivotalno placebom kontrolirano ispitivanje.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: 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 ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija donjih dišnih putova infekcija mokraćnih putova faringitis herpes zoster**	često manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti (sistemske alergijske)* anafilaksija**	često rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kongestija nosa	često
Poremećaji probavnog sustava	bol u gornjem dijelu abdomena	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekcem	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima artralgija**	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije povezane s primjenom lijeka (sistemske nealergijske)*** lokalne reakcije na mjestu injiciranja pireksija	često

* Ukupna incidencija prijavljenih sistemskih reakcija, uključujući reakcije preosjetljivosti, bila je usporediva s onom kod primjene placeba u ispitivanjima kod teške eozinofilne astme. Za primjere oblika u kojima su se manifestirale i opis vremena do nastupa, vidjeti dio 4.4.

**Iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

***Kod prijava sistemskih nealergijskih reakcija na primjenu lijeka u bolesnika iz ispitivanja kod teške eozinofilne astme, najčešće su manifestacije bile osip, navale crvenila i mialgija; one su prijavljene manje često i u < 1% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano.

Opis odabranih nuspojava

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti, kod KRSsNP-a

U 52-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju sistemске alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti tipa I) prijavljene su u 2 bolesnika (< 1%) u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 100 mg, dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan takav događaj. Druge sistemske reakcije nije prijavio nijedan bolesnik u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 100 mg, a u skupini koja je primala placebo prijavio ih je 1 bolesnik (< 1%).

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti, kod EGPA

U 52-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju postotak bolesnika koji su imali sistemske (alergijske i nealergijske) reakcije iznosio je 6% u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg te 1% u onoj koja je primala placebo. Sistemske alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti prijavilo je 4% bolesnika u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg te 1% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Sistemske nealergijske reakcije (angioedem) prijavio je 1 (1%) bolesnik u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg, a niti jedan bolesnik u skupini koja je primala placebo.

Sistemske reakcije, uključujući reakcije preosjetljivosti kod, HES-a

U 32-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju, 1 bolesnik (2%) u skupini liječenoj mepolizumabom u dozi od 300 mg prijavio je sistemske (druge) reakcije (multifokalnu kožnu reakciju), dok u skupini koja je primala placebo nijedan ispitanik nije prijavio takav događaj.

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Teška eozinofilna astma

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija lokalnih reakcija na mjestu injiciranja iznosila je 8% uz mepolizumab u supkutanoj dozi od 100 mg i 3% uz placebo. Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan, svi su bili blage do umjerene težine i većina ih se povukla za nekoliko dana. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja javljale su se uglavnom na početku liječenja i uz prve 3 injekcije, dok je uz sljedeće injekcije bilo manje prijava. Najčešće prijavljene manifestacije tih događaja uključivale su bol, eritem, oticanje, svrbež i žarenje.

KRSsNP

U placebom kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. eritem, svrbež) javile su se u 2% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg te u < 1% onih koji su primali placebo.

EGPA

U placebom kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, oticanje) javile su se u 15% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg te u 13% onih koji su primali placebo.

HES

U placebom kontroliranom ispitivanju, lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. žarenje, svrbež) javile su se u 7% bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg te u 4% onih koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma

Trideset i sedam adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je uključeno u četiri placebom kontrolirana ispitivanja (25 ispitanika liječeno je mepolizumabom primijenjenim intravenski ili supkutano) u trajanju od 24 do 52 tjedna. Trideset i šest pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) primalo je supkutane injekcije mepolizumaba tijekom 12 tjedana u sklopu otvorenog ispitivanja. Nakon privremenog prekida liječenja u trajanju od 8 tjedana, 30 od tih bolesnika primalo je mepolizumab tijekom dodatna 52 tjedna. Sigurnosni profil bio je sličan onome opaženome u odraslih. Nisu primijećene dodatne nuspojave.

HES

U placebom kontrolirano ispitivanje 200622 bila su uključena 4 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina, od kojih je 1 adolescent primao mepolizumab u dozi od 300 mg, a 3 adolescenta placebo tijekom 32 tjedna. Sva su se 4 adolescenta uključila i u 20-tjedno otvoreno nastavno ispitivanje 205203 (vidjeti dio 5.1).

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

U jednom su kliničkom ispitivanju bolesnicima s eozinofilnom bolešću intravenski primijenjene pojedinačne doze do 1500 mg i nije bilo znakova toksičnosti povezane s dozom.

Nema posebne terapije za predoziranje mepolizumabom. Dođe li do predoziranja, bolesnika treba liječiti potporno uz odgovarajući nadzor po potrebi.

Daljnje zbrinjavanje treba se odvijati sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako postoje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, ostali sistemski lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX09

Mehanizam djelovanja

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG1 kapa), koje s visokim afinitetom i specifičnošću ciljano djeluje na ljudski interleukin-5 (IL-5). IL-5 je glavni citokin odgovoran za rast i diferencijaciju, regrutiranje, aktivaciju i preživljenje eozinofila. Mepolizumab inhibira biološku aktivnost IL-5 s nanomolarnom potentnosti, tako što blokira vezivanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora koji se eksprimiraju na staničnoj površini eozinofila, te na taj način inhibira signalizaciju putem IL-5 i smanjuje proizvodnju i preživljenje eozinofila.

Farmakodinamički učinci

Teška eozinofilna astma

U bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (odrasli/adolescenti), nakon doze od 100 mg primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 290 na 40 stanica/ μ l u 32. tjednu (n=182), što predstavlja smanjenje od 84% u usporedbi s placebom.

Taj se opseg smanjenja razine eozinofila u krvi održao u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) u otvorenim nastavcima ispitivanja.

U djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koji su primali mepolizumab supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 306 (n=16) na 48 stanica/ μ l (n=15) u 52. tjednu nakon primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) odnosno s 331 na 44 stanice/ μ l (n=10) nakon primjene doze od 100 mg (za tjelesnu težinu $\geq$ 40 kg), što predstavlja smanjenje za 85% odnosno 87% u odnosu na početnu vrijednost.

Ovakav opseg smanjenja u odraslih, adolescenata i djece opažen je unutar 4 tjedna liječenja.

KRSsNP

U bolesnika s KRSsNP-om nakon doze od 100 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 390 stanica/ μ l (n=206) na 60 stanica/ μ l u 52. tjednu (n=126), što predstavlja smanjenje geometrijske srednje vrijednosti za 83% u usporedbi s placebom. Taj je opseg smanjenja opažen unutar prva 4 tjedna liječenja i održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja.

EGPA

U bolesnika s EGPA-om, nakon doze od 300 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedna razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 177 stanica/ μ l (n=68) na 38 stanica/ μ l (n=64) u 52. tjednu. Smanjenje geometrijske srednje vrijednosti iznosilo je 83% u usporedbi s placebom, a taj je opseg smanjenja opažen unutar prva 4 tjedna liječenja.

HES

U bolesnika s HES-om (odrasli/adolescenti), nakon doze od 300 mg mepolizumaba primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna, smanjenje razine eozinofila u krvi opaženo je unutar prva 2 tjedna liječenja. U 32. tjednu razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 1460 stanica/ μ l (n=54) na 70 stanica/ μ l (n=48) te je opaženo smanjenje geometrijske srednje vrijednosti za 92% u usporedbi s placebom. Taj se opseg smanjenja održao još 20 tjedana u bolesnika koji su nastavili liječenje mepolizumabom u sklopu otvorenog nastavka ispitivanja.

Imunogenost

Teška eozinofilna astma, KRSsNP, EGPA i HES

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih lijekova, bolesnici nakon liječenja mogu razviti protutijela na mepolizumab. U placebom kontroliranim ispitivanjima, mjerljiva razina protutijela na mepolizumab zabilježena je u 15/260 (6%) odraslih i adolescenata s teškom refraktornom eozinofilnom astmom liječenih supkutanom dozom od 100 mg, 6/196 (3%) odraslih s KRSsNP-om liječenih supkutanom dozom od 100 mg, 1/68 (< 2%) odraslih s EGPA-om liječenih supkutanom dozom od 300 mg te 1/53 (2%) odrasla i adolescentna bolesnika s HES-om liječena supkutanom dozom od 300 mg nakon što su primili najmanje jednu dozu mepolizumaba.

Profil imunogenosti mepolizumaba u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) te bolesnika s HES-om (n=102) liječenih tijekom 20 tjedana u otvorenim nastavcima ispitivanja u otvorenim ispitivanjima bio je sličan onome opaženome u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Mjerljiva razina protutijela na mepolizumab zabilježena je u 2/35 (6%) djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koja su liječena supkutanom dozom od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) ili 100 mg (za tjelesnu težinu $\geq$ 40 kg) nakon što su primili najmanje jednu dozu mepolizumaba tijekom početne kratkotrajne faze ispitivanja. Nijedno dijete nije imalo mjerljive razine protutijela na mepolizumab tijekom dugoročne faze ispitivanja. Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u jednog odraslog ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, a ni u jednog bolesnika s KRSsNP-om, EGPA-om ili HES-om. Protutijela na mepolizumab u većine bolesnika nisu primjetno utjecala na farmakokinetiku i farmakodinamiku mepolizumaba i nije bilo znakova korelacije između titra protutijela i promjene razine eozinofila u krvi.

Klinička djelotvornost

Teška eozinofilna astma

Djelotvornost mepolizumaba u liječenju ciljne skupine bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom ocijenjena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s paralelnim skupinama, u trajanju od 24 do 52 tjedna, s bolesnicima u dobi od 12 i više godina. Ti bolesnici ili i dalje nisu bili kontrolirani (najmanje dvije teške egzacerbacije u proteklih 12 mjeseci) uz trenutnu standardnu terapiju, koja uključuje najmanje visoke doze inhalacijskih kortikosteroida (IKS) plus dodatnu(e) terapiju(e) održavanja, ili su bili ovisni o sistemskim kortikosteroidima. Dodatna terapija održavanja obuhvaćala je dugodjelujuće agoniste beta₂ adrenergičkih receptora (engl. *long-acting beta₂ agonists*, LABA), modifikatore leukotrijena, dugodjelujuće antagonist muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic antagonists*, LAMA), teofilin i oralne kortikosteroide (OKS).

U dva ispitivanja egzacerbacija, MEA112997 i MEA115588, uključena su ukupno 1192 bolesnika, 60% njih ženskog spola, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 12 – 82). Udio bolesnika koji su uzimali OKS kao dio terapije održavanja bio je 31% odnosno 24%. Bolesnici su u anamnezi morali imati dvije ili više teških egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje oralnim ili sistemskim kortikosteroidima u proteklih 12 mjeseci te smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (FEV₁ prije bronhodilatacije < 80% u odraslih i < 90% u adolescenata). Srednja vrijednost broja egzacerbacija u proteklih godinu dana bila je 3,6, a srednja vrijednost predviđenog FEV₁ prije bronhodilatacije iznosila je 60%. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili uzimati svoj dotadašnji lijek za astmu.

U ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida, pod nazivom MEA115575, uključeno je ukupno 135 bolesnika (55% njih ženskog spola, prosječne dobi: 50 godina) koji su svakodnevno liječeni OKS-om (5-35 mg na dan) i visokim dozama IKS-a, uz još jedan lijek za terapiju održavanja.

Ispitivanje djelotvornosti u rasponu doza MEA112997 (DREAM)

U ispitivanju MEA112997, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 52 tjedna, provedenom u 616 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, mepolizumab je u usporedbi s placebom značajno smanjio klinički značajne egzacerbacije astme (definirane kao pogoršanje astme koje je zahtijevalo primjenu oralnih/sistemskih kortikosteroida i/ili hospitalizaciju i/ili posjete hitnoj službi) kada se primjenjivao u intravenskim dozama od 75 mg, 250 mg ili 750 mg (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Učestalost klinički značajnih egzacerbacija u 52. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje

	Intravenski mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n= 155
Stopa egzacerbacija/godina	1,24	1,46	1,15	2,40
Postotak smanjenja	48%	39%	52%	
Omjer stopa (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-vrijednost	<0,001	<0,001	<0,001	-

Ispitivanje smanjenja egzacerbacija MEA115588 (MENSA)

MEA115588 je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama, u kojem su se ispitivale djelotvornost i sigurnost mepolizumaba kao dodatne terapije u 576 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, definiranom kao vrijednost eozinofila u perifernoj krvi od 150 stanica/μl ili više na početku liječenja ili 300 stanica/μl ili više unutar posljednjih 12 mjeseci.

Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 100 mg primijenjenoj supkutano, mepolizumab u dozi od 75 mg primijenjenoj intravenski ili placebo jedanput svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je učestalost klinički značajnih egzacerbacija astme i smanjenja su u obje skupine liječene mepolizumabom bila statistički značajna u odnosu na placebo (p<0,001). Tablica 2 prikazuje rezultate primarne i sekundarnih mjera ishoda za bolesnike liječene mepolizumabom primijenjenim supkutano ili placebom.

Tablica 2: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u 32. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (supkutano) N= 194	Placebo N= 191
Primarna mjera ishoda		
Učestalost klinički značajnih egzacerbacija		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,83	1,74
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	53% 0,47 (0,35; 0,64)	-
p-vrijednost	<0,001	
Sekundarne mjere ishoda		
Učestalost egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju/posjete hitnoj službi		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,08	0,20
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	—
p-vrijednost	0,015	
Učestalost egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju		
Stopa egzacerbacija na godinu	0,03	0.10
Postotak smanjenja Omjer stopa (95% CI)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	—
p-vrijednost	0,034	
FEV₁ prije bronhodilatacije (ml) u 32. tjednu		
Početna vrijednost (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	183 (31)	86 (31)
Razlika (mepolizumab naspram placeba)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-vrijednost	0,028	
Upitnik o bolestima dišnih putova 'St. George's' (SGRQ) u 32. tjednu		
Početna vrijednost (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Razlika (mepolizumab naspram placeba)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
p-vrijednost	<0,001	

Smanjenje stope egzacerbacija prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi

U Tablici 3 prikazani su rezultati kombinirane analize dvaju ispitivanja egzacerbacija (MEA112997 i MEA115588) prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi. Stopa egzacerbacija u skupini koja je primala placebo povećavala se s povećanjem početne vrijednosti eozinofila u krvi. Stopa smanjenja uz mepolizumab bila je veća u bolesnika s većim početnim brojem eozinofila u krvi.

Tablica 3: Kombinirana analiza stope klinički značajnih egzacerbacija prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 stanica/μl		
n	123	66
Stopa egzacerbacija na godinu	1,16	1,73
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 do <300 stanica/μl		
n	139	86
Stopa egzacerbacija na godinu	1,01	1,41
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 do <500 stanica/μl		
n	109	76
Stopa egzacerbacija na godinu	1,02	1,64
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 stanica/μl		
n	162	116
Stopa egzacerbacija na godinu	0,67	2,49
Mepolizumab naspram placeba		
Omjer stopa (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida MEA115575 (SIRIUS)

U ispitivanju MEA115575 ocjenjivao se učinak mepolizumaba u dozi od 100 mg primijenjenoj supkutano na smanjenje potrebe za oralnim kortikosteroidima (OKS) u terapiji održavanja uz istodobno održanu kontrolu astme u ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom. Bolesnici su imali početnu vrijednost eozinofila u krvi od ≥ 150 stanica/μl ili vrijednost eozinofila u krvi od ≥ 300 stanica/μl u 12 mjeseci prije probira. Bolesnici su primali liječenje mepolizumabom ili placebo jedanput svaka 4 tjedna tijekom razdoblja liječenja. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili primati svoj dotadašnji lijek za astmu, osim što im se doza OKS-a smanjivala svaka 4 tjedna tijekom faze smanjenja primjene OKS-a (4. – 20. tjedan) sve dok je bila održana kontrola astme.

Ukupno je uključeno 135 bolesnika: prosječna dob bila je 50 godina, 55% ih je bilo ženskog spola, a 48% ih je primalo terapiju oralnim steroidima najmanje 5 godina. Srednja vrijednost početne doze ekvivalenta prednizona iznosila je približno 13 mg na dan.

Primarna mjera ishoda bio je postotak smanjenja dnevne doze OKS-a (20. – 24. tjedan) uz istodobno održanu kontrolu astme prema definiranim kategorijama smanjenja doze (vidjeti Tablicu 4). Unaprijed određene kategorije uključivale su postotna smanjenja u rasponu od 90 – 100% smanjenja do nikakvog smanjenja doze prednizona od završetka faze optimizacije. Usporedba između mepolizumaba i placeba bila je statistički značajna ($p=0,008$).

Tablica 4: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u ispitivanju MEA115575

	ITT populacija	
	Mepolizumab 100 mg (supkutano) N= 69	Placebo N= 66
Primarna mjera ishoda		
Postotak smanjenja primjene OKS-a od početne vrijednosti (20. – 24. tjedan)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Bez smanjenja OKS-a / nedostatna kontrola astme / povlačenje iz liječenja	25 (36%)	37 (56%)
Omjer izgleda (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-vrijednost	0,008	
Sekundarne mjere ishoda (20. – 24. tjedan)		
Smanjenje dnevne doze OKS-a na 0 mg/dan	10 (14%)	5 (8%)
Omjer izgleda (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-vrijednost	0,414	
Smanjenje dnevne doze OKS-a na ≤ 5 mg/dan	37 (54%)	21 (32%)
Omjer izgleda (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-vrijednost	0,025	
Medijan % smanjenja dnevne doze OKS-a od početne vrijednosti (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medijan razlike (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-vrijednost	0,007	

Otvoreni nastavci ispitivanja kod teške refraktorne eozinofilne astme MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX)

Dugoročni profil djelotvornosti mepolizumaba u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom (n=998) liječenih tijekom medijana od 2,8 godina (raspon od 4 tjedna do 4,5 godina) u otvorenim nastavcima ispitivanja MEA115666, MEA115661 i 201312 načelno je odgovarao onome iz 3 placebom kontrolirana ispitivanja.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Ispitivanje 205687 (SYNAPSE) bilo je 52-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 407 bolesnika s KRSsNP-om u dobi od 18 ili više godina.

Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati rezultat > 5 od maksimalno mogućih 10 bodova na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) za ocjenu simptoma opstrukcije nosa, ukupan VAS rezultat za simptome > 7 od maksimalno mogućih 10 bodova i obostrani endoskopski rezultat za nosne polipe ≥ 5 od maksimalno mogućih 8 bodova (pri čemu je minimalni rezultat za svaku nosnu šupljinu morao biti 2). Bolesnici su morali imati i najmanje jedan prethodni kirurški zahvat zbog nosnih polipa u proteklih 10 godina.

Ključne početne značajke bolesnika uključivale su srednju vrijednost (SD) ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe 5,5 (1,29), srednju vrijednost (SD) VAS rezultata za opstrukciju nosa 9,0 (0,83), srednju vrijednost (SD) ukupnog VAS rezultata za simptome 9,1 (0,74), srednju vrijednost (SD) VAS rezultata za gubitak osjeta mirisa 9,7 (0,72) te srednju vrijednost (SD) rezultata testa za

ocjenu sinonazalnih ishoda (engl. *Sino-Nasal Outcome Test*, SNOT-22) 64,1 (18,32). Geometrijska srednja vrijednost broja eozinofila iznosila je 390 stanica/ μ l (95% CI: 360, 420). Osim toga, 27% bolesnika imalo je acetilsalicilatnom kiselinom pogoršanu bolest dišnog sustava (engl. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), a 48% bolesnika primilo je najmanje 1 ciklus OKS-a za liječenje KRSsNP-a u proteklih 12 mjeseci.

Bolesnici su primali dozu od 100 mg mepolizumaba ili placebo, primijenjenu supkutano jedanput svaka 4 tjedna kao dodatnu terapiju osnovnoj terapiji intranazalnim kortikosteroidima.

Koprimaryne mjere ishoda bile su promjena ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe od početka ispitivanja do 52. tjedna i promjena srednje vrijednosti početnog VAS rezultata za opstrukciju nosa od 49. do 52. tjedna. Ključna sekundarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve operacije nosnih polipa u razdoblju do 52. tjedna (operacija se definirala kao bilo koji zahvat koji je uključivao instrumente za zarezivanje i uklanjanje tkiva [npr. polipektomiju] u nosnoj šupljini). Bolesnici koji su primali mepolizumab postigli su značajno veća poboljšanja (smanjenja) ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe u 52. tjednu i VAS rezultata za opstrukciju nosa od 49. do 52. tjedna u odnosu na placebo, a i sve su sekundarne mjere ishoda ukazivale na statističku značajnost u korist mepolizumaba (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 1).

Tablica 5: Sažetak rezultata za primarne i sekundarne mjere ishoda (populacija predviđena za liječenje)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Koprimaryne mjere ishoda		
Ukupan endoskopski rezultat u 52. tjednu^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medijan promjene od početne vrijednosti	0,0	-1,0
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Poboljšanje za ≥ 1 bod, n (%)	57 (28)	104 (50)
Poboljšanje za ≥ 2 boda, n (%)	26 (13)	74 (36)
VAS rezultat za opstrukciju nosa (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,82	-4,41
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Poboljšanje za > 1 bod, n (%)	100 (50)	146 (71)
Poboljšanje za ≥ 3 boda, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Ključna sekundarna mjera ishoda		
Vrijeme do prve operacije nosnih polipa		
Bolesnici podvrgnuti operaciji	46 (23)	18 (9)
Omjer hazarda (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^c		0,43 (0,25; 0,76)
p-vrijednost ^e		0,003
Druge sekundarne mjere ishoda		
Ukupan VAS rezultat (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,90	-4,48
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Poboljšanje za $\geq 2,5$ bodova (%) ^f	40	64

Ukupan SNOT-22 rezultat u 52. tjednu^{a, g}		
n	198	205
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-14,0	-30,0
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Poboljšanje za ≥ 28 bodova (%) ^f	32	54
Bolesnici kojima su bili potrebni sistemski kortikosteroidi zbog nosnih polipa do 52. tjedna		
Broj bolesnika koji su primili ≥ 1 ciklus liječenja	74 (37)	52 (25)
Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-vrijednost ^h		0,020
Objedinjeni VAS rezultat – nosni simptomi (49. - 52. tjedan)^{a, i}		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	-0,89	-3,96
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Poboljšanje za ≥ 2 boda (%) ^f	40	66
VAS rezultat za gubitak osjeta mirisa (49. - 52. tjedan)^a		
Medijan rezultata na početku ispitivanja (minimalan, maksimalan)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medijan promjene od početne vrijednosti	0,00	-0,53
p-vrijednost ^b		<0,001
Razlika u medijanima (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Poboljšanje za ≥ 3 boda (%) ^f	19	36

^a Bolesnicima koji su se prije posjeta podvrgnuli operaciji nosa/sinuplastici dodijeljen je najlošiji rezultat opažen prije operacije nosa/sinuplastike. Bolesnicima koji su se povukli iz ispitivanja bez podvrgavanja operaciji nosa/sinuplastici dodijeljen je najlošiji rezultat opažen prije povlačenja iz ispitivanja.

^b Na temelju Wilcoxonova testa sume rangova.

^c Kvantilna regresija u kojoj su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, početni rezultat i log(e) početnog broja eozinofila u krvi.

^d Poboljšanje VAS rezultata za opstrukciju nosa za 3 boda smatralo se značajnom intraindividualnom promjenom za potrebe ove ocjene.

^e Procijenjeno na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda, u kojem su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, početni ukupni endoskopski rezultat (centralno ocijenjen), početni VAS rezultat za opstrukciju nosa, log(e) početnog broja eozinofila u krvi i broj prethodnih operacija (1, 2, >2 kao kategoričke varijable).

^f Granična vrijednost za poboljšanje koja se smatrala značajnom intraindividualnom promjenom za potrebe ove ocjene.

^g Poboljšanje opaženo u svih 6 domena za ocjenu simptoma i utjecaja KRSsNP-a.

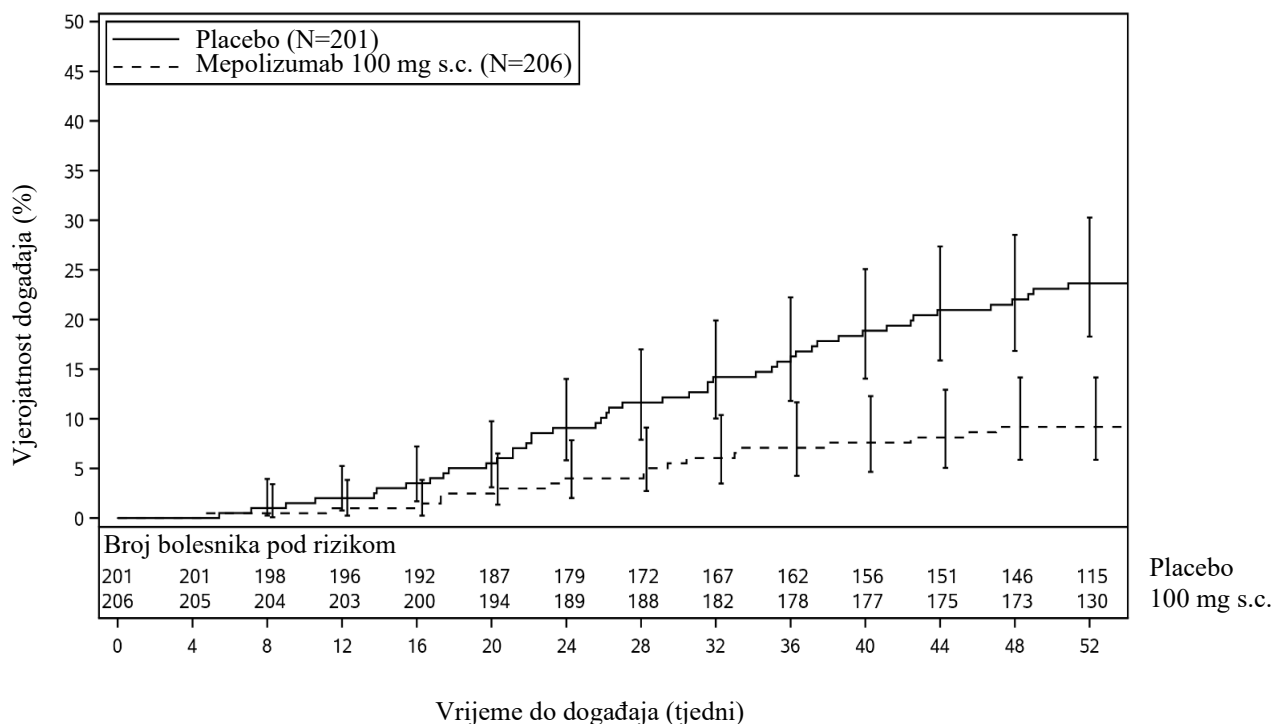
^h Analiza primjenom modela logističke regresije u kojem su kovarijate bile liječena skupina, geografska regija, broj ciklusa OKS-a za liječenje nosnih polipa u proteklih 12 mjeseci (0, 1, >1 kao kategoričke varijable), početni ukupni endoskopski rezultat za nosne polipe (centralno ocijenjen), početni VAS rezultat za opstrukciju nosa i log(e) početnog broja eozinofila u krvi.

ⁱ Objedinjeni VAS rezultat za opstrukciju nosa, iscjedak iz nosa, sluz u grlu i gubitak osjeta mirisa.

Vrijeme do prve operacije nosnih polipa

Tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja bolesnici liječeni mepolizumabom imali su manju vjerojatnost podvrgavanja operaciji nosnih polipa nego oni koji su primali placebo. Rizik od operacije tijekom razdoblja liječenja bio je značajno niži za 57% u bolesnika liječenih mepolizumabom nego u onih koji su primali placebo (omjer hazarda: 0,43; 95% CI: 0,25; 0,76; p=0,003).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prve operacije nosnih polipa



Post-hoc analiza udjela bolesnika podvrgnutih operaciji pokazala je smanjenje vjerojatnosti podvrgavanja operaciji za 61% u odnosu na placebo (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

Bolesnici s KRSsNP-om i istodobnom astmom

U 289 (71%) bolesnika koji su uz KRSsNP istodobno imali i astmu, unaprijed specificirane analize pokazale su poboljšanja koprimarynih mjera ishoda koja su odgovarala onima opaženima u cjelokupnoj populaciji bolesnika liječenih mepolizumabom u dozi od 100 mg u odnosu na one koji su primali placebo. Nadalje, u tih je bolesnika opaženo i veće poboljšanje kontrole astme od početka ispitivanja do 52. tjedna, mjereno upitnikom za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-5), uz mepolizumab u dozi od 100 mg u odnosu na placebo (medijan promjene [1. kvartil, 3. kvartil] od -0,80 [-2,20; 0,00] odnosno 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

MEA115921 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, 52-tjedno ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 136 odraslih bolesnika s EGPA-om koji su imali relapsirajuću ili refraktornu bolest u anamnezi i koji su primali stabilnu terapiju oralnim kortikosteroidima (OKS; $\geq 7,5$ i ≤ 50 mg prednizolona/prednizona na dan), uz stabilnu terapiju imunosupresivima (izuzevši ciklofosamid) ili bez nje. Tijekom ispitivanja bolesnici su mogli primiti i druge standardne osnovne terapije. Pedeset i tri posto (53%) bolesnika ($n=72$) istodobno je primalo i stabilnu terapiju imunosupresivima. U ispitivanju MEA115921 nisu mogli sudjelovati bolesnici s EGPA-om koji je ugrožavao organe ili život.

Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 300 mg ili placebo, koji su se primjenjivali supkutano jedanput svaka 4 tjedna kao dodatna terapija osnovnoj terapiji prednizolonom/prednizonom, uz imunosupresivsku terapiju ili bez nje. Doza OKS-a postupno se smanjivala prema odluci ispitivača.

Remisija

Koprimaryne mjere ishoda bile su ukupno kumulativno trajanje remisije, koja se definirala kao rezultat = 0 na Birmingemskoj ljestvici za ocjenu aktivnosti vaskulitisa (engl. *Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) plus doza prednizolona/prednizona od ≤ 4 mg na dan, i udio bolesnika koji su bili u remisiji i u 36. i u 48. tjednu liječenja. BVAS=0 znači da nema aktivnog vaskulitisa.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni mepolizumabom u dozi od 300 mg postigli su značajno dulje kumulativno trajanje remisije. Nadalje, udio bolesnika koji su postigli remisiju i u 36. i u 48. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala mepolizumab u dozi od 300 mg nego u onoj koja je primala placebo (Tablica 6).

Na obje je koprimaryne mjere ishoda liječenje mepolizumabom u dozi od 300 mg imalo povoljan učinak u odnosu na placebo, a taj je učinak opažen neovisno o tome jesu li bolesnici uz osnovnu terapiju kortikosteroidima primali i imunosupresijsku terapiju.

Prema definiciji remisije koja se koristila za sekundarnu mjeru ishoda (BVAS=0 plus $\leq 7,5$ mg prednizolona/prednizona na dan), bolesnici liječeni mepolizumabom u dozi od 300 mg također su postigli značajno dulje kumulativno trajanje remisije ($p < 0,001$) te je veći udio tih bolesnika bio u remisiji i u 36. i u 48. tjednu ($p < 0,001$) u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Tablica 6: Analize koprimarynih mjera ishoda

	Broj (%) bolesnika	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Kumulativno trajanje remisije tijekom 52 tjedna		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 do < 12 tjedana	8 (12)	8 (12)
12 do < 24 tjedna	3 (4)	9 (13)
24 do < 36 tjedana	0	10 (15)
≥ 36 tjedana	2 (3)	9 (13)
Omjer izgleda (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-vrijednost	---	<0,001
Bolesnici u remisiji u 36. i 48. tjednu	2 (3)	22 (32)
Omjer izgleda (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-vrijednost	---	<0,001

Omjer izgleda > 1 govori u prilog mepolizumabu. Remisija: BVAS=0 i doza OKS-a ≤ 4 mg na dan.

Relaps

Vrijeme do prvog relapsa bilo je značajno dulje u bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg nego u onih koji su primali placebo ($p < 0,001$). Nadalje, bolesnici liječeni mepolizumabom postigli su i smanjenje godišnje stope relapsa za 50% u odnosu na one koji su primali placebo: 1,14 naspram 2,27.

Smanjenje doze oralnih kortikosteroida

Bolesnici liječeni mepolizumabom uzimali su značajno nižu prosječnu dnevnu dozu OKS-a od 48. do 52. tjedna nego bolesnici koji su primali placebo. Od 48. do 52. tjedna 59% bolesnika liječenih mepolizumabom doseglo je prosječnu dnevnu dozu OKS-a od $\leq 7,5$ mg, a 44% njih prosječnu dnevnu dozu od ≤ 4 mg, dok je u skupini koja je primala placebo to zabilježeno u 33% odnosno 7% bolesnika. U skupini liječenoj mepolizumabom 18% bolesnika uspjelo je potpuno prekinuti liječenje OKS-om, dok je u skupini koja je primala placebo to uspjelo 3% bolesnika.

Upitnik za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire* - 6, ACQ-6)

Bolesnici liječeni mepolizumabom ostvarili su značajna poboljšanja srednje vrijednosti ACQ-6 rezultata od 49. do 52. tjedna u odnosu na one koji su primali placebo.

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Ispitivanje 200622 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, 32-tjedno ispitivanje u kojemu je ocijenjeno 108 bolesnika s HES-om u dobi od ≥ 12 godina. Bolesnici su primali mepolizumab u dozi od 300 mg ili placebo, koji su se primjenjivali supkutano jedanput svaka 4 tjedna uz nastavak osnovne terapije za HES. U ispitivanju 200622 terapija za HES uključivala je između ostalog OKS, imunosupresive, citotoksičnu terapiju ili druge simptomatske terapije povezane s HES-om, poput omeprazola.

Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su najmanje dvije epizode razbuktavanja HES-a unutar proteklih 12 mjeseci i razinu eozinofila u krvi ≥ 1000 stanica/ μ l pri probiru. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici pozitivni na kinazu FIP1L1-PDGFR α .

Primarna mjera ishoda u ispitivanju 200622 bio je udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a tijekom 32-tjednog razdoblja liječenja. Razbuktavanje HES-a definiralo se kao pogoršanje kliničkih znakova i simptoma HES-a koje je zahtijevalo povećanje doze OKS-a, ili povećanje doze postojeće/uvođenje nove citotoksične ili imunosupresijske terapije za HES, ili zaslijepljenu primjenu aktivnog OKS-a zbog povećanja razine eozinofila u krvi (pri ≥ 2 mjerenja).

U primarnoj su se analizi uspoređivali bolesnici koji su doživjeli razbuktavanje HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja u skupini liječenoj mepolizumabom i onoj koja je primala placebo. Tijekom 32-tjednog razdoblja liječenja 50% manje bolesnika doživjelo je razbuktavanje HES-a ili se povuklo iz ispitivanja kod primjene mepolizumaba u dozi od 300 mg nego kod primjene placeba; 28% naspram 56% (omjer izgleda: 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (vidjeti Tablicu 7).

Sekundarne mjere ishoda bile su vrijeme do prvog razbuktavanja HES-a, udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a od 20. do 32. tjedna, stopu epizoda razbuktavanja HES-a i promjenu težine umora od početka ispitivanja. Sve su sekundarne mjere ishoda bile statistički značajne i podupirale primarnu mjeru ishoda (vidjeti Sliku 2 i Tablicu 8).

Tablica 7: Rezultati za primarnu mjeru ishoda/analizu u populaciji predviđenoj za liječenje (ispitivanje 200622)

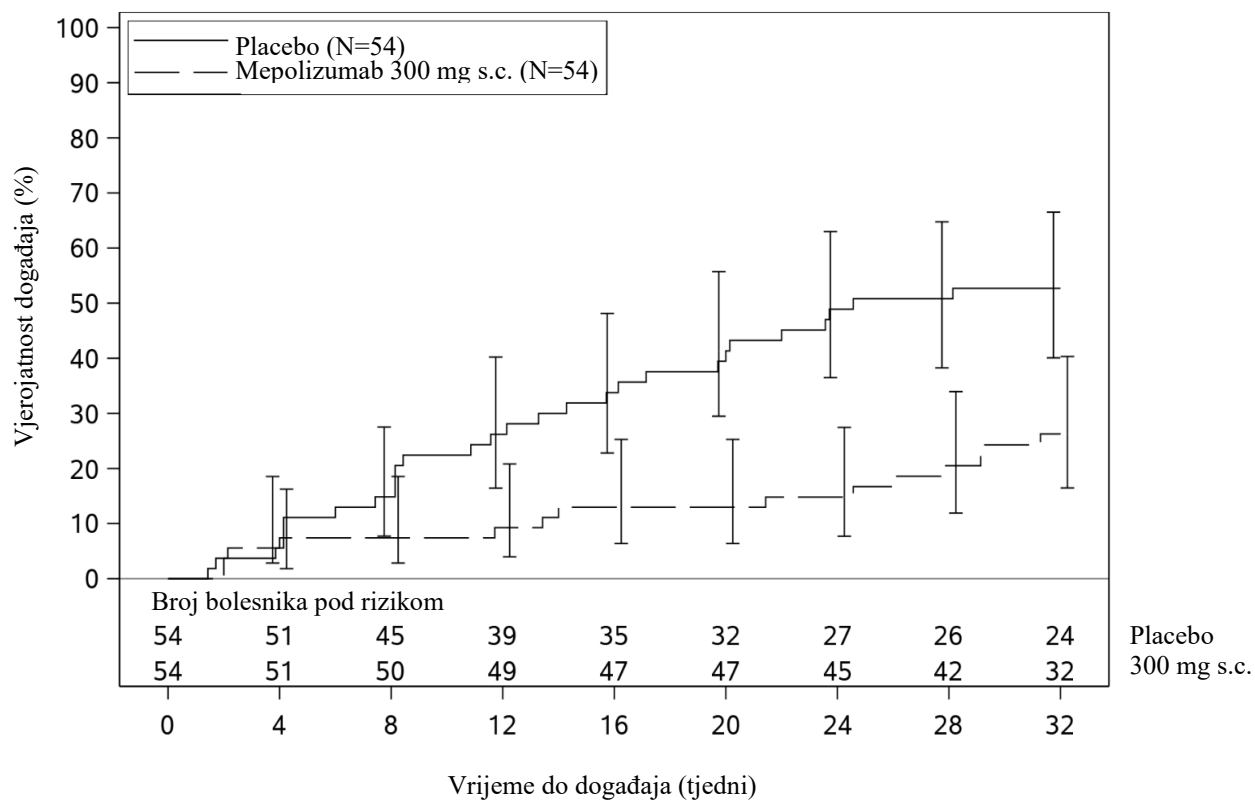
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Udio bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje HES-a		
Bolesnici koji su doživjeli ≥ 1 epizodu razbuktavanja HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja (%)	15 (28)	30 (56)
Bolesnici s ≥ 1 epizodom razbuktavanja HES-a (%)	14 (26)	28 (52)
Bolesnici bez epizoda razbuktavanja HES-a koji su se povukli iz ispitivanja (%)	1 (2)	2 (4)
Omjer izgleda (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-vrijednost (CMH)	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Vrijeme do prvog razbuktavanja bolesti

U bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 300 mg opaženo je značajno produljenje vremena do prvog razbuktavanja HES-a u odnosu na one koji su primali placebo. Rizik od prvog razbuktavanja HES-a tijekom razdoblja liječenja bio je 66% niži u bolesnika liječenih mepolizumabom nego u onih koji su primali placebo (omjer hazarda: 0,34; 95% CI: 0,18; 0,67; p=0,002).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog razbuktavanja HES-a



Tablica 8: Rezultati za druge sekundarne mjere ishoda u populaciji predviđenoj za liječenje (ispitivanje 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Epizode razbuktavanja HES-a od 20. do 32. tjedna (uključujući oba navedena tjedna)		
Bolesnici koji su doživjeli ≥ 1 epizodu razbuktavanja HES-a ili koji su se povukli iz ispitivanja (%)	9 (17)	19 (35)
Omjer izgleda (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-vrijednost (CMH)	0,02	
Stopa epizoda razbuktavanja HES-a		
Procijenjena srednja stopa godišnje	0,50	1,46
Omjer stopa (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-vrijednost (Wilcoxonov test sume rangova)	0,002	
Promjena težine umora od početka ispitivanja do 32. tjedna na temelju rezultata za 3. pitanje (najgora razina umora u protekla 24 sata) kratkog upitnika za ocjenu umora (engl. <i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) ^b		
Medijan promjene rezultata za 3. pitanje upitnika BFI	-0,66	0,32
p-vrijednost za usporedbu između mepolizumaba i placeba (Wilcoxonov test sume rangova)	0,036	

^a Omjer stopa < 1 govori u prilog mepolizumabu.

^b Bolesnicima s nedostajućim podacima dodijeljene su najgore opažene vrijednosti. Ljestvica za 3. pitanje upitnika BFI: 0 = nema umora; 10 = najgori umor koji možete zamisliti.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Otvoreni nastavak ispitivanja

Ispitivanje 205203 bilo je 20-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja 200622. Terapija za HES mogla se prilagoditi u skladu s lokalnim standardnim liječenjem uz nastavak liječenja mepolizumabom u dozi od 300 mg, počevši od 4. tjedna. U ovom je ispitivanju učinak liječenja mepolizumabom na smanjenje stope epizoda razbuktavanja HES-a prijavljen u ispitivanju 200622 ostao održan u bolesnika koji su nastavili liječenje mepolizumabom i u sklopu ispitivanja 205203, tijekom kojega 94% (47/50) bolesnika nije doživjelo razbuktavanje bolesti.

Među 72 bolesnika kojima je bio potreban OKS od 0. do 4. tjedna otvorenog nastavka ispitivanja, njih 28% postiglo je srednje smanjenje dnevne doze OKS-a za ≥ 50% od 16. do 20. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Teška refraktorna eozinofilna astma

U ispitivanje MEA115588 i dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje 200862 uključena su 34 adolescenta (u dobi od 12 do 17 godina). Od ta 34 ispitanika: 12 ih je primalo placebo, 9 je primalo mepolizumab u dozi od 75 mg intravenski, a 13 mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano. U analizi objedinjenih podataka iz tih ispitivanja opaženo je smanjenje stope klinički značajnih egzacerbacija za 40% u adolescenata koji su primali mepolizumab u odnosu na one koji su primali placebo (omjer stopa: 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

HES

U ispitivanje 200622 bila su uključena 4 adolescenta (u dobi od 12 do 17 godina), od kojih je 1 adolescent primao mepolizumab u dozi od 300 mg, a 3 adolescenta placebo tijekom 32 tjedna. Adolescent koji je u sklopu ispitivanja 200622 primao mepolizumab nije doživio razbuktavanje HES-a. Sva 4 adolescenta koja su dovršila ispitivanje 200622 uključila su se i u 20-tjedno otvoreno nastavno ispitivanje 205203, tijekom kojega je jedan od 4 adolescenta doživio razbuktavanje HES-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon supkutane primjene u bolesnika s astmom i KRSsNP-om, mepolizumab je pokazao farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 12,5 mg do 250 mg. Sistemska izloženost mepolizumabu nakon supkutane primjene doze od 300 mg bila je približno trostruko veća nego nakon primjene doze od 100 mg.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene u zdravih ispitanika ili bolesnika s astmom, mepolizumab se apsorbirao sporo, a medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) kretao se u rasponu od 4 do 8 dana.

Nakon supkutane primjene jedne doze u abdomen, bedro ili nadlakticu zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba iznosila je 64%, 71% odnosno 75%. U bolesnika s astmom, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba primijenjenog supkutano u nadlakticu kretala se između 74% i 80%. Nakon ponovljene supkutane primjene svaka 4 tjedna, zabilježena je približno dvostruka akumulacija u stanju dinamičke ravnoteže.

Distribucija

Nakon intravenske primjene jedne doze u bolesnika s astmom, mepolizumab se raspodjeljuje uz srednju vrijednost volumena distribucije od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacija

Mepolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se razgrađuje djelovanjem proteolitičkih enzima koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu, a ne samo u tkivu jetre.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene jedne doze u bolesnika s astmom, srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) kretala se u rasponu od 1,9 do 3,3 ml/kg na dan, a srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je približno 20 dana. Nakon supkutane primjene mepolizumaba, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) kretala se između 16 i 22 dana. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni sistemski klirens mepolizumaba iznosio je 3,1 ml/kg na dan.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u starijih bolesnika (≥ 65 godina) iz svih kliničkih ispitivanja (N=90). Međutim, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala utjecaj dobi na farmakokinetiku mepolizumaba u dobnom rasponu od 12 do 82 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku mepolizumaba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s klirensom kreatinina od 50 – 80 ml/min. Dostupni podaci o primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min su ograničeni.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku mepolizumaba. Budući da se mepolizumab razgrađuje djelovanjem proteolitičkih enzima koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu, a ne samo u tkivu jetre, nije vjerojatno da bi promjene u jetrenoj funkciji utjecale na eliminaciju mepolizumaba.

Pedijatrijska populacija

Teška eozinofilna astma i HES

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u pedijatrijskoj populaciji (59 bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom, 55 bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom i 1 bolesnik s HES-om). Farmakokinetika intravenski primijenjenog mepolizumaba ocijenjena je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u pedijatrijskom ispitivanju provedenom s bolesnicima u dobi od 2 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji mogla se u velikoj mjeri predvidjeti na temelju odrasle populacije, vodeći računa o tjelesnoj težini. Farmakokinetika mepolizumaba u adolescentnih bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom ili HES-om uključenih u ispitivanja faze 3 bila je u skladu s onom u odraslih (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika nakon supkutane primjene lijeka u bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina ispitivala se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana. Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika uvelike je odgovarala onoj u odraslih i adolescenata kada su se u obzir uzele tjelesna težina i bioraspoloživost. Apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene čini se potpunom u usporedbi s onom opaženom u odraslih i adolescenata (76%). Izloženost nakon supkutane primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) odnosno 100 mg (za tjelesnu težinu ≥ 40 kg) bila je 1,32 odnosno 1,97 puta veća od one opažene u odraslih nakon primjene doze od 100 mg.

Ispitivanje režima liječenja supkutanom dozom od 40 mg primijenjenom svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine u širokom rasponu od 15 do 70 kg, provedeno farmakokinetičkim modeliranjem i simulacijom, predviđa da bi se izloženost lijeku kod tog režima doziranja u prosjeku zadržala unutar 38% izloženosti zabilježene u odraslih kod primjene doze od 100 mg. Ovaj režim doziranja smatra se prihvatljivim zbog širokog terapijskog indeksa mepolizumaba.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumaba u djece (u dobi od 6 do 17 godina) s EGPA-om predviđena je modeliranjem i simulacijama utemeljenima na podacima o farmakokinetici kod drugih eozinofilnih bolesti i očekuje se da će odgovarati onoj opaženoj u djece s teškom eozinofilnom astmom. Predviđa se da bi se kod primjene preporučenih doza u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine u širokom rasponu od 15 do 70 kg izloženost lijeku u prosjeku održala unutar 26% izloženosti zabilježene u odraslih kod primjene doze od 300 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da je mepolizumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenog potencijala.

Toksikološka i/ili farmakološka ispitivanja na životinjama

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza na majmunima. Intravenska i supkutana primjena u majmuna bila je povezana sa smanjenjem broja eozinofila u perifernoj krvi i plućima, bez toksikoloških nalaza.

Smatra se da su eozinofili povezani s odgovorima imunološkog sustava na neke parazitske infekcije. Ispitivanja provedena na miševima kojima su davana anti-IL-5 protutijela ili koji su imali genetski nedostatak IL-5 ili eozinofila nisu pokazala smanjenu sposobnost suzbijanja parazitske infekcije. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Plodnost

Nije opažen poremećaj plodnosti u ispitivanju plodnosti i opće reproduktivne toksičnosti u miševa, provedenom s analognim protutijelom koje inhibira IL-5 u miševa. Ovo ispitivanje nije obuhvatilo procjenu okota ni funkcionalnu procjenu mladunčadi.

Trudnoća

U majmuna, mepolizumab nije utjecao na skotnost ženki kao ni na embriofetalni i postnatalni razvoj mladunčadi (uključujući imunološku funkciju). Nisu provedena ispitivanja radi utvrđivanja malformacija unutarnjih organa ili kostura. Podaci prikupljeni u makaki majmuna pokazuju da je mepolizumab prolazio kroz placentu. Koncentracije mepolizumaba bile su približno 1,2 – 2,4 puta više u mladunčadi nego u majki tijekom nekoliko mjeseci nakon okota i nisu utjecale na imunološki sustav mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka dokazana je tijekom 8 sati ako se čuva na temperaturi ispod 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna, bezbojna, staklena bočica (staklo tipa I), volumena 10 ml, s bromobutilnim gumenim čepom i sivim aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom kapicom, koja sadrži 100 mg praška za otopinu za injekciju.

Veličine pakiranja:

1 bočica

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija se mora provoditi u aseptičkim uvjetima.

Upute za rekonstituciju svake bočice

1. **Rekonstituirajte sadržaj bočice s 1,2 ml sterilne vode za injekcije;** preporučljivo uz pomoć štrcaljke volumena 2 do 3 ml i igle debljine 21 gauge. Mlaz sterilne vode treba usmjeriti okomito, na sredinu liofiliziranog kolačića. Ostavite bočicu na sobnoj temperaturi tijekom rekonstitucije i lagano je okrećite kružnim pokretima tijekom 10 sekundi u razmacima od 15 sekundi dok se prašak ne otopi.

*Napomena: Rekonstituirana otopina se tijekom ovog postupka **ne smije tresti** jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju lijeka. Rekonstitucija će se obično dovršiti unutar 5 minuta nakon dodavanja sterilne vode, no može trajati i dulje.*

2. Ako se za rekonstituciju lijeka Nucala koristi mehaničko pomagalo (*swirler*), rekonstitucija se može postići vrtnjom pri brzini od 450 okretaja u minuti (rpm) tijekom najviše 10 minuta. Druga prihvatljiva mogućnost je vrtnja pri brzini od 1000 rpm tijekom najviše 5 minuta.
3. Nakon rekonstitucije, lijek Nucala treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li bistar. Otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i ne smije sadržavati vidljive čestice. Međutim, mali mjehurići zraka su očekivana i prihvatljiva pojava. Ako u otopini zaostanu čestice ili ako je otopina mutna ili mliječne boje, ne smije se primijeniti.
4. Ako se ne upotrijebi odmah, rekonstituirana otopina mora se:
 - zaštititi od sunčeve svjetlosti
 - čuvati na temperaturi ispod 30°C i ne zamrzavati
 - baciti ako se ne upotrijebi unutar 8 sati nakon rekonstitucije

Upute za primjenu doze od 100 mg

1. Za supkutanu je primjenu poželjno upotrijebiti polipropilensku štrcaljku volumena 1 ml opremljenu iglom za jednokratnu uporabu debljine 21 gauge do 27 gauge x 13 mm.
2. Neposredno prije primjene izvucite 1 ml rekonstituiranog lijeka Nucala. Pritom nemojte tresti rekonstituiranu otopinu jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju.
3. Injicirajte 1 ml otopine (što odgovara 100 mg mepolizumaba) supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Ako je za primjenu propisane doze potrebno više od jedne bočice, ponovite korake 1 – 3. Preporučuje se da razmak između mjesta primjene injekcija bude najmanje 5 cm.

Upute za primjenu doze od 40 mg

1. Za supkutanu je primjenu poželjno upotrijebiti polipropilensku štrcaljku volumena 1 ml opremljenu iglom za jednokratnu uporabu debljine 21 gauge do 27 gauge x 13 mm.
2. Neposredno prije primjene izvucite 0,4 ml rekonstituiranog lijeka Nucala. Pritom nemojte tresti rekonstituiranu otopinu jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju. Ostatak otopine bacite.
3. Injicirajte 0,4 ml otopine (što odgovara 40 mg mepolizumaba) supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. prosinca 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Sjedinjene Američke Države

ili

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Sjedinjene Američke Države

ili

Lonza Biologics
101 International Drive,
Portsmouth NH, 03801
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.,
Strada Provinciale Asolana No. 90,
Torrile, 43056, Parma
Italija

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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 napunjena brizgalica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati brizgalicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Brizgalica se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/003

13. BROJ SERIJE

Lot

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

nucala 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 NALJEPNICA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH BRIZGALICA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
mepolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Višestruko pakiranje: 9 (9 pakiranja od 1) napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

Samo za jednokratnu primjenu.

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati brizgalicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Brizgalica se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 napunjena brizgalica)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 napunjena brizgalica)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

nucala 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 MEĐUPAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH BRIZGALICA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati brizgalicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Brizgalica se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

nucala brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nucala 100 mg injekcija
mepolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/005

13. BROJ SERIJE

Lot

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

nucala 100 mg štrcaljka

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 - VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH ŠTRCALJKI (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbat 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 9 (9 pakiranja od 1) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 napunjena štrcaljka)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 napunjena štrcaljka)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

nucala 100 mg štrcaljka

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 MEĐUPAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH ŠTRCALJKI (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

nucala 100 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nucala 100 mg injekcija
mepolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 40 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/009

13. BROJ SERIJE

Lot

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

nucala 40 mg štrcaljka

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 - VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH ŠTRCALJKI (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 40 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbat 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/15/1043/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

nucala 40 mg štrcaljka

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 MEĐUPAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE NAPUNJENIH ŠTRCALJKI (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 40 mg mepolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratnu kiselinu hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Samo za jednokratnu primjenu.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

nucala 40 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nucala 40 mg injekcija
mepolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

Samo za jednokratnu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

**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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/15/1043/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

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

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 1 BOČICE - S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/15/1043/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

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**KUTIJA (SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

1 bočica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PRITISNITE OVDJE KAKO BISTE OTVORILI

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

Samo za jednokratnu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

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

EU/1/15/1043/002

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

100 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici mepolizumab

Pažljivo pročitajte 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.
- 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 Nucala i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala
3. Kako primjenjivati lijek Nucala
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nucala
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu korak po korak

1. Što je Nucala i za što se koristi

Nucala sadrži djelatnu tvar **mepolizumab**, *monoklonsko protutijelo*, što je jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Koristi se za liječenje **teške astme** i **EGPA-e** (eozinofilne granulomatoze s poliangitisom) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina. Koristi se i za liječenje **KRSsNP-a** (kroničnog rinosinusitisa s nosnim polipima) i **HES-a** (hipereozinofilnog sindroma) u odraslih.

Mepolizumab, djelatna tvar u lijeku Nucala, blokira protein pod nazivom *interleukin-5*. Blokiranjem djelovanja tog proteina ona ograničava proizvodnju eozinofila u koštanoj srži i smanjuje broj eozinofila u krvotoku i plućima.

Teška eozinofilna astma

Neke osobe s teškom astmom imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i plućima. To stanje se zove *eozinofilna astma* – ona vrsta astme koju Nucala može liječiti.

Nucala može smanjiti broj napadaja astme koje imate, ako Vi ili Vaše dijete već uzimate lijekove poput inhalatora s visokim dozama lijeka, ali Vam astma nije dobro kontrolirana tim lijekovima. Ako uzimate lijekove koji se zovu *oralni kortikosteroidi*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu astme.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

KRSsNP je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivu koje oblaže nos i sinuse. To može uzrokovati simptome poput začepljenja nosa i gubitka osjeta mirisa te stvaranje mekih, želatinoznih izraslina (koje se zovu nosni polipi) u nosu.

Nucala smanjuje broj eozinofila u krvi i može smanjiti veličinu polipa te ublažava začepljenje nosa i pomaže spriječiti operaciju nosnih polipa.

Nucala također može pomoći smanjiti potrebu za primjenom *oralnih kortikosteroida* koji se uzimaju radi kontrole simptoma.

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

EGPA je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivima, a uz to imaju i jedan oblik *vaskulitisa*. To znači da imaju upalu krvnih žila. Ovo stanje najčešće zahvaća pluća i sinuse, no često se javlja i u drugim organima, kao što su koža, srce i bubrezi.

Nucala može kontrolirati i odgoditi razbuktavanje tih simptoma EGPA-e, a može i pomoći smanjiti dnevnu dozu *oralnih kortikosteroida* potrebnu za kontrolu simptoma.

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Hipereozinofilni sindrom (HES) je stanje kod kojega je prisutan velik broj *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi. Te stanice mogu oštetiti organe u tijelu, a osobito srce, pluća, živce i kožu.

Nucala pomaže ublažiti simptome bolesti i sprječava njezino razbuktavanje. Ako uzimate lijekove koji se često nazivaju *oralnim kortikosteroidima*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu simptoma/razbuktavanja HES-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala

Nemojte primjenjivati lijek Nucala

- ako ste **alergični** na mepolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

Tijekom liječenja lijekom Nucala neke će osobe dobiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša nakon započinjanja liječenja lijekom Nucala.

Alergijske reakcije i reakcije na mjestu primjene injekcije

Lijekovi ove vrste (*monoklonska protutijela*) mogu prouzročiti teške alergijske reakcije kada se injiciraju u tijelo (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek,

➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što primite lijek Nucala.

Parazitske infekcije

Nucala može oslabiti Vašu otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako već imate parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego započnete liječenje lijekom Nucala. Ako živite u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putujete u takvo područje:

➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se nešto od navedenoga možda odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Teška eozinofilna astma

Napunjena brizgalica nije namijenjena za primjenu u **djece mlađe od 12 godina** za liječenje teške eozinofilne astme.

Za djecu u dobi od 6 do 11 godina obratite se svom liječniku, koji će propisati preporučenu dozu lijeka Nucala, koju će primijeniti medicinska sestra ili liječnik.

KRSsNP

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece i adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje KRSsNP-a.

EGPA

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 6 godina** za liječenje EGPA-e.

HES

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece i adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje HES-a.

Drugi lijekovi i Nucala

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu, KRSsNP, EGPA ili HES

- ✗ **Ne smijete naglo prestati uzimati** lijekove koje trenutno koristite za liječenje astme, KRSsNP-a, EGPA-e ili HES-a nakon što započnete liječenje lijekom Nucala. Ti se lijekovi (osobito oni koji se zovu *oralni kortikosteroidi*) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na lijek Nucala.

Trudnoća i dojenje

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

Nije poznato mogu li sastojci lijeka Nucala prijeći u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate provjeriti sa svojim liječnikom** prije nego što primite lijek Nucala.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi moguće nuspojave lijeka Nucala mogle utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Nucala sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Nucala

Nucala se primjenjuje injekcijom tik pod kožu (*supkutana injekcija*).

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi ili Vaš njegovatelj sami injicirati lijek Nucala te će sukladno tomu pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno primjenjivati lijek Nucala.

Djeci u dobi od 6 do 11 godina lijek Nucala mora primijeniti liječnik, medicinska sestra ili obučeni njegovatelj.

Teška eozinofilna astma

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

KRSsNP

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

EGPA

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Djeca tjelesne težine od 40 kg ili više:

Preporučena doza je 200 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 2 injekcije.

Djeca tjelesne težine manje od 40 kg:

Preporučena doza je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

HES

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

Upute za uporabu napunjene brizgalice nalaze se na poleđini ove upute.

Ako primijenite više lijeka Nucala nego što ste trebali

Ako mislite da ste injicirali previše lijeka Nucala, **obratite se svom liječniku** za savjet.

Ako propustite dozu lijeka Nucala

Vi ili Vaš njegovatelj trebate injicirati sljedeću dozu lijeka Nucala čim se sjetite. Ako primijetite da ste propustili dozu tek kad je već vrijeme za sljedeću, jednostavno injicirajte sljedeću dozu kako ste i planirali. Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prestanak liječenja lijekom Nucala

Nemojte prestati s primjenom lijeka Nucala osim ako Vam to ne preporuči Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Nucala može uzrokovati ponovnu pojavu simptoma i napadaja.

Ako Vam se simptomi pogoršaju dok primate injekcije lijeka Nucala,

➔ javite se svom liječniku.

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. Nuspojave koje uzrokuje Nucala obično su blage do umjerene, no ponekad mogu biti ozbiljne.

Alergijske reakcije

Neke osobe mogu razviti alergijske reakcije ili reakcije nalik alergijskima. Te reakcije mogu biti česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**). Obično nastupaju unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije, no ponekad simptomi mogu početi i nekoliko dana kasnije.

Simptomi mogu uključivati:

- stezanje u prsnoj koži, kašalj, otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)
- oticanje vjeđa, lica, usana, jezika ili usta
- koprivnjaču
- osip

➔ **Odmah zatražite liječničku pomoć** ako mislite da Vi (ili Vaše dijete) možda imate reakciju.

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek,

➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što Vi (ili Vaše dijete) primite lijek Nucala

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte:

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja

Česte:

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- simptomi infekcije u prsnoj koži, koji mogu uključivati kašalj i vrućicu (visoku temperaturu)
- infekcija mokraćnih putova (krv u mokraći, bolno i često mokrenje, vrućica, bol u donjem dijelu leđa)
- bol u gornjem dijelu trbuha (bol u trbuhu ili nelagoda u gornjem dijelu trbuha)
- vrućica (visoka temperatura)
- ekcem (crvene mrlje po koži koje svrbe)
- reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, oticanje, svrbež i osjećaj žarenja kože u blizini mjesta primjene injekcije)
- bol u leđima
- artralgija (bol u zglobovima)
- faringitis (upala grla)
- kongestija nosa (začepljen nos)

Manje česte:

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- herpes zoster

Rijetke:

Mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teške alergijske reakcije (*anafilaksija*)

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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 u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nucala

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nucala 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.

Nucala napunjena brizgalica može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ako je zaštićena od svjetlosti. Lijek treba baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nucala sadrži

Djelatna tvar je mepolizumab.

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratna kiselina hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat, voda za injekcije.

Kako Nucala izgleda i sadržaj pakiranja

Nucala dolazi u obliku 1 ml bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute ili blijedosmeđe otopine u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu.

Nucala je dostupna u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom ili 9 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини
България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsfia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.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>

7. Upute za uporabu napunjene brizgalice korak po korak

Primijenite jedanput svaka četiri tjedna.

Slijedite ove upute za uporabu napunjene brizgalice. Nepridržavanje ovih uputa može utjecati na ispravno funkcioniranje napunjene brizgalice. Osim toga, morate proći i obuku o tome kako koristiti napunjenu brizgalicu. Nucala napunjena brizgalica namijenjena je **samo za primjenu pod kožu** (supkutano).

Kako čuvati lijek Nucala

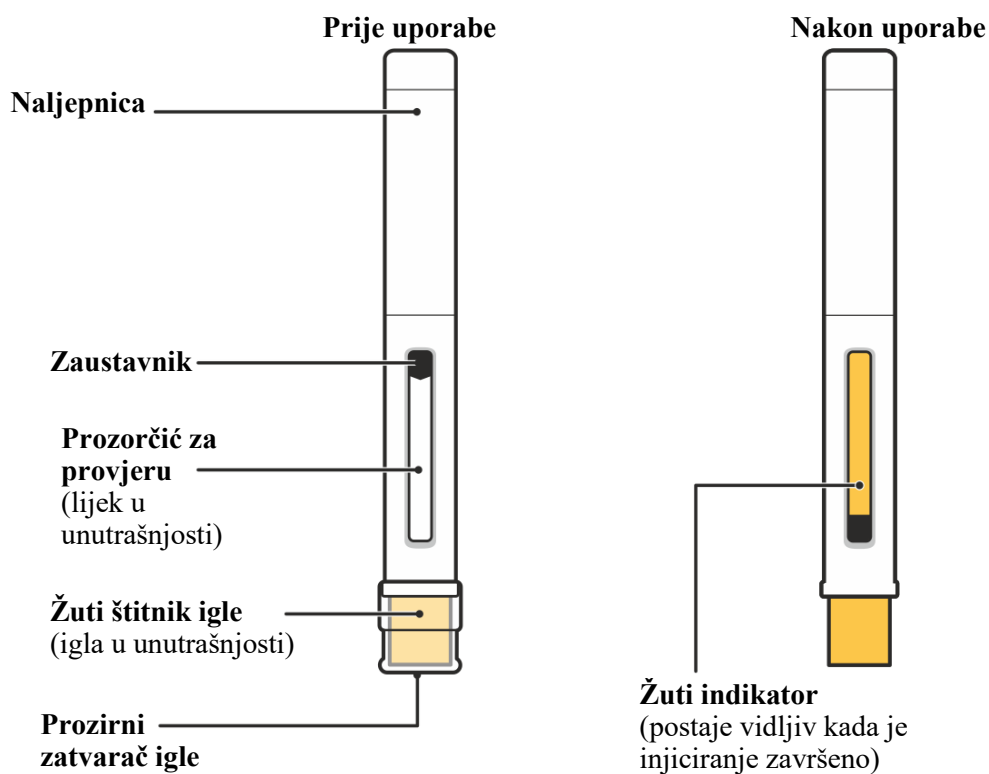
- Čuvati u hladnjaku prije primjene.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati napunjenu brizgalicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Napunjena brizgalica može se po potrebi čuvati na sobnoj temperaturi, do 30°C, tijekom najviše 7 dana ako se čuva u originalnoj kutiji. Oprezno, bacite brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Prije nego što primijenite lijek Nucala

Napunjena brizgalica smije se upotrijebiti samo jednom i zatim je treba baciti.

- **Nemojte** dijeliti svoju Nucala napunjenu brizgalicu s drugom osobom.
- **Nemojte** tresti brizgalicu.
- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako je pala na tvrdi površinu.
- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako izgleda oštećeno.
- **Nemojte** skinuti zatvarač igle do neposredno prije primjene injekcije.

Upoznajte se sa svojom napunjenom brizgalicom



Priprema

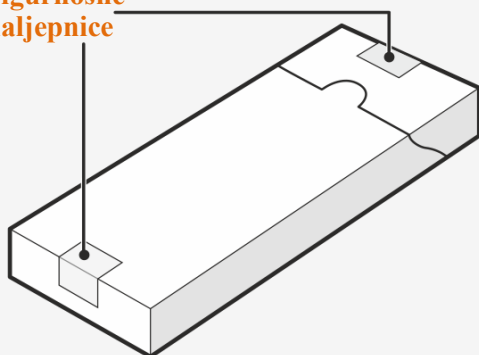
1. Pripremite sve što Vam je potrebno

Pronađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu. Pobrinite se da Vam nadohvat ruke budu:

- Nucala napunjena brizgalica
- tupfer natopljen alkoholom (nije uključen u pakiranje)
- gaza ili pamučna vata (nisu uključene u pakiranje)

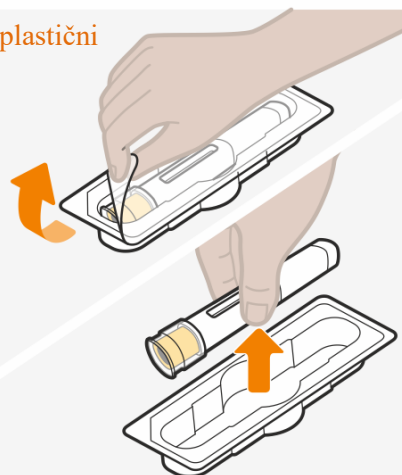
2. Izvadite napunjenu brizgalicu

Sigurnosne naljepnice



Uvjerite se da **sigurnosne naljepnice** nisu potrgane

Skinite plastični pokrov



Izvadite brizgalicu iz podloška

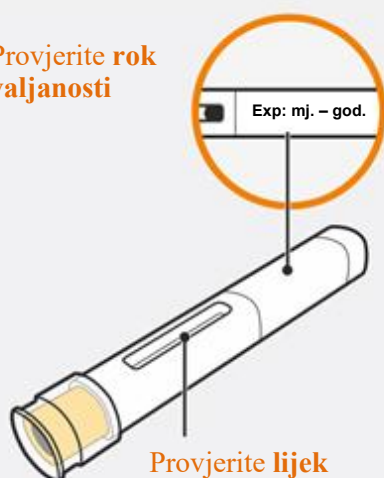
- Izvadite kutiju iz hladnjaka. Uvjerite se da sigurnosne naljepnice nisu potrgane.
- Izvadite podložak iz kutije.
- Skinite pokrovnu foliju s podloška.
- Pažljivo izvadite brizgalicu iz podloška držeći je za središnji dio.
- Stavite brizgalicu na čistu, ravnu površinu, na sobnu temperaturu, podalje od izravne sunčeve svjetlosti i izvan dohvata djece.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana.

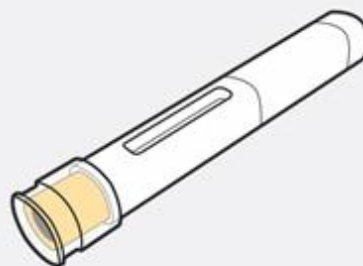
Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

3. Pregledajte brizgalicu i pričekajte 30 minuta prije primjene

Provjerite rok valjanosti



Pričekajte 30 minuta



- Provjerite rok valjanosti na naljepnici brizgalice.
- Pogledajte kroz prozorčić za provjeru kako biste se uvjerali da je otopina bistra (nije zamućena i ne sadrži čestice) i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.

- Normalno je da u otopini bude jedan ili više zračnih mjehurića.
- Pričekajte 30 minuta (ali ne više od 8 sati) prije primjene lijeka.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.

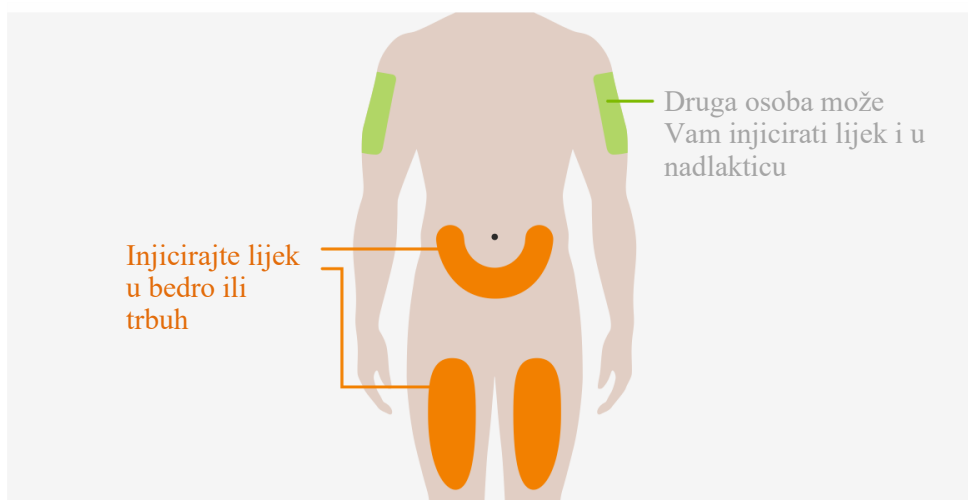
Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Nemojte injicirati lijek ako otopina izgleda mutno, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je bila izvan kutije dulje od 8 sati.

Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

4. Odaberite mjesto za injiciranje

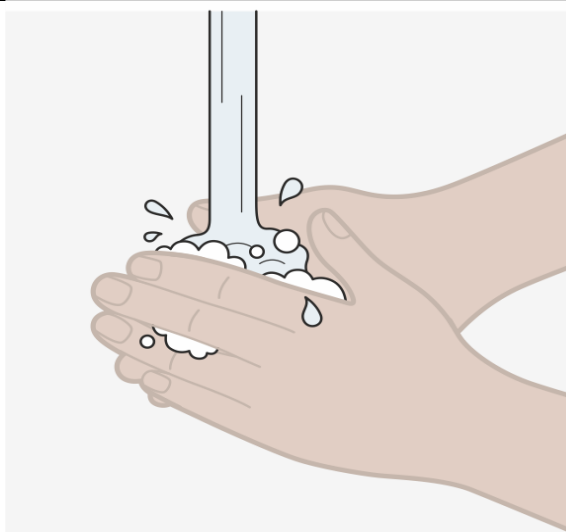


- Lijek Nucala možete injicirati u bedro ili trbuh.
- Ako Vam netko drugi daje injekciju, može je primijeniti i u nadlakticu.
- Ako Vam je za primjenu cijele doze potrebno više od jedne injekcije, ostavite razmak od najmanje 5 cm između mjesta primjene injekcija.

Nemojte injicirati u područja na kojima je koža prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda.

Nemojte injicirati unutar 5 cm od pupka.

5. Očistite mjesto za injiciranje



- Operite ruke sapunom i vodom.
- Očistite mjesto za injiciranje tako da kožu obrišete tupferom natopljenim alkoholom te pričekate da se osuši na zraku.

Nemojte ponovno dodirivati mjesto za injiciranje dok ne završite s primjenom lijeka.

Injicirajte lijek

6. Skinite prozirni zatvarač igle

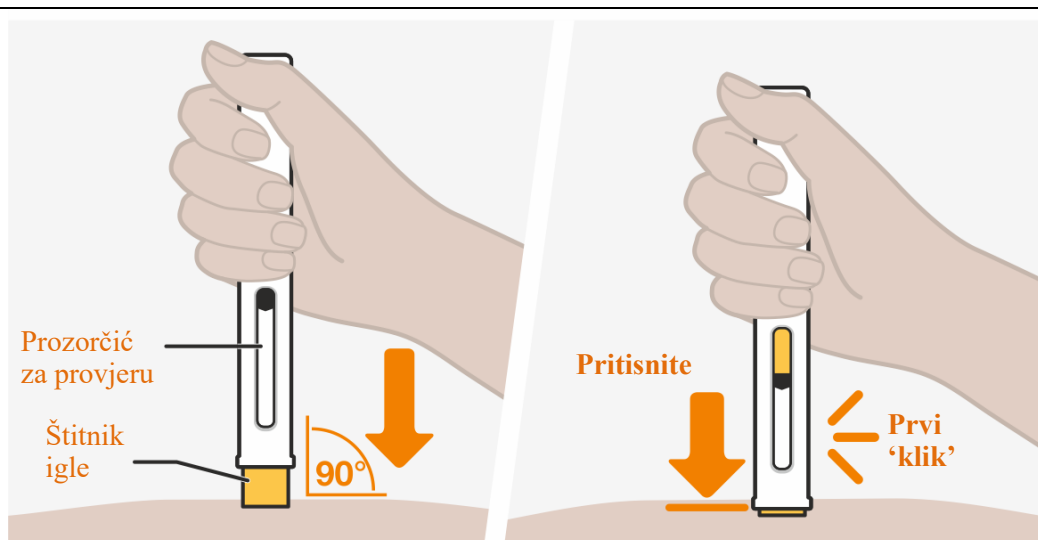


- Skinite prozirni zatvarač igle tako da ga snažno povučete ravno s brizgalice.
- Nemojte se zabrinuti ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.
- Injicirajte lijek odmah nakon što skinete zatvarač igle, a **svakako** unutar 5 minuta.

Nemojte prstima dodirivati žuti štitnik igle kako ne biste prerano aktivirali brizgalicu i ozlijedili se iglom.

Nakon što skinete zatvarač igle, **nemojte** ga vraćati na brizgalicu kako ne biste slučajno započeli injiciranje.

7. Započnite injiciranje

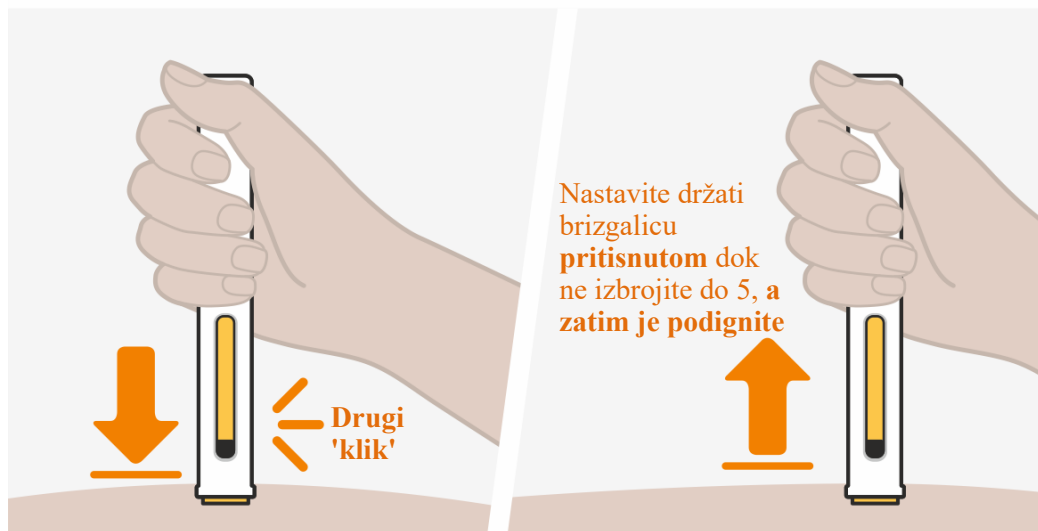


- Držite brizgalicu tako da je prozorčić za provjeru okrenut prema Vama i da ga možete vidjeti te da je žuti štitnik igle usmjeren prema dolje.
- Namjestite brizgalicu ravno na mjesto injiciranja tako da je žuti štitnik igle položen ravno na površinu kože, kao što je prikazano na slici.
- Da biste započeli injiciranje, pritisnite brizgalicu do kraja i držite je pritisnutom o kožu. Žuti štitnik igle uvući će se u brizgalicu.
- Trebali biste začuti prvi 'klik', koji označava početak injiciranja.
- Tijekom primjene doze žuti će se indikator spuštati niz prozorčić za provjeru.

Nemojte još podizati brizgalicu s kože jer inače možda nećete primiti cijelu dozu lijeka. Injekcija može potrajati do 15 sekundi.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako se žuti štitnik igle ne uvuče kao što je opisano. Bacite je (vidjeti 9. korak) i ponovite postupak koristeći novu brizgalicu.

8. Nastavite držati brizgalicu pritisnutom kako biste dovršili injekciju



- Nastavite držati brizgalicu pritisnutom dok ne čujete drugi 'klik' te dok se zaustavnik i žuti indikator ne prestanu pomicati i ne ispune prozorčić za provjeru.
- Nastavite držati brizgalicu na mjestu dok ne izbrojite do 5, a zatim je podignite s kože.
- Ako ne čujete drugi 'klik':
 - Provjerite je li žuti indikator ispunio prozorčić za provjeru.
 - Ako niste sigurni, držite brizgalicu pritisnutom još 15 sekundi kako biste bili sigurni da je injekcija dovršena.

Nemojte podizati brizgalicu dok ne budete sigurni da je injekcija dovršena.

- Možda ćete primijetiti kapljicu krvi na mjestu injiciranja. To je normalno. Po potrebi kratko pritisnite to područje pamučnom vatom ili gazom.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Zbrinite brizgalicu

9. Zbrinite upotrijebljenu brizgalicu

- Zbrinite upotrijebljenu brizgalicu i zatvarač igle sukladno nacionalnim propisima. Po potrebi se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.

- **Upotrijebljene brizgalice i zatvarače igle čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki mepolizumab

Pažljivo pročitajte 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.
- 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 Nucala i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala
3. Kako primjenjivati lijek Nucala
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nucala
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu korak po korak

1. Što je Nucala i za što se koristi

Nucala sadrži djelatnu tvar **mepolizumab**, *monoklonsko protutijelo*, što je jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Koristi se za liječenje **teške astme** i **EGPA-e** (eozinofilne granulomatoze s poliangitisom) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina. Koristi se i za liječenje **KRSsNP-a** (kroničnog rinosinusitisa s nosnim polipima) i **HES-a** (hipereozinofilnog sindroma) u odraslih.

Mepolizumab, djelatna tvar u lijeku Nucala, blokira protein pod nazivom *interleukin-5*. Blokiranjem djelovanja tog proteina ona ograničava proizvodnju eozinofila u koštanoj srži i smanjuje broj eozinofila u krvotoku i plućima.

Teška eozinofilna astma

Neke osobe s teškom astmom imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i plućima. To stanje se zove *eozinofilna astma* – ona vrsta astme koju Nucala može liječiti.

Nucala može smanjiti broj napadaja astme koje imate, ako Vi ili Vaše dijete već uzimate lijekove poput inhalatora s visokim dozama lijeka, ali Vam astma nije dobro kontrolirana tim lijekovima. Ako uzimate lijekove koji se zovu *oralni kortikosteroidi*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu astme.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

KRSsNP je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivu koje oblaže nos i sinuse. To može uzrokovati simptome poput začepljenja nosa i gubitka osjeta mirisa te stvaranje mekih, želatinoznih izraslina (koje se zovu nosni polipi) u nosu.

Nucala smanjuje broj eozinofila u krvi i može smanjiti veličinu polipa te ublažava začepljenje nosa i pomaže spriječiti operaciju nosnih polipa.

Nucala također može pomoći smanjiti potrebu za primjenom *oralnih kortikosteroida* koji se uzimaju radi kontrole simptoma.

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

EGPA je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivima, a uz to imaju i jedan oblik *vaskulitisa*. To znači da imaju upalu krvnih žila. Ovo stanje najčešće zahvaća pluća i sinuse, no često se javlja i u drugim organima, kao što su koža, srce i bubrezi.

Nucala može kontrolirati i odgoditi razbuktavanje tih simptoma EGPA-e, a može i pomoći smanjiti dnevnu dozu *oralnih kortikosteroida* potrebnu za kontrolu simptoma.

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Hipereozinofilni sindrom (HES) je stanje kod kojega je prisutan velik broj *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi. Te stanice mogu oštetiti organe u tijelu, a osobito srce, pluća, živce i kožu.

Nucala pomaže ublažiti simptome bolesti i sprječava njezino razbuktavanje. Ako uzimate lijekove koji se često nazivaju *oralnim kortikosteroidima*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu simptoma/razbuktavanja HES-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala

Nemojte primjenjivati lijek Nucala

- ako ste **alergični** na mepolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

Tijekom liječenja lijekom Nucala neke će osobe dobiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša nakon započinjanja liječenja lijekom Nucala.

Alergijske reakcije i reakcije na mjestu primjene injekcije

Lijekovi ove vrste (*monoklonska protutijela*) mogu prouzročiti teške alergijske reakcije kada se injiciraju u tijelo (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što primite lijek Nucala.

Parazitske infekcije

Nucala može oslabiti Vašu otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako već imate parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego započnete liječenje lijekom Nucala. Ako živite u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putujete u takvo područje:

➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se nešto od navedenoga možda odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Teška eozinofilna astma

Napunjena štrcaljka nije namijenjena za primjenu u **djece mlađe od 12 godina** za liječenje teške eozinofilne astme.

Za djecu u dobi od 6 do 11 godina obratite se svom liječniku, koji će propisati preporučenu dozu lijeka Nucala, koju će primijeniti medicinska sestra ili liječnik.

KRSsNP

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece i adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje KRSsNP-a.

EGPA

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 6 godina** za liječenje EGPA-e.

HES

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece i adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje HES-a.

Drugi lijekovi i Nucala

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu, KRSsNP, EGPA ili HES

- ✗ **Ne smijete naglo prestati uzimati** lijekove koje trenutno koristite za liječenje astme, KRSsNP-a, EGPA-e ili HES-a nakon što započnete liječenje lijekom Nucala. Ti se lijekovi (osobito oni koji se zovu *oralni kortikosteroidi*) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na lijek Nucala.

Trudnoća i dojenje

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

Nije poznato mogu li sastojci lijeka Nucala prijeći u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate provjeriti sa svojim liječnikom** prije nego što primite lijek Nucala.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi moguće nuspojave lijeka Nucala mogle utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Nucala sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Nucala

Nucala se primjenjuje injekcijom tik pod kožu (*supkutana injekcija*).

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi ili Vaš njegovatelj sami injicirati lijek Nucala. Zatim će sukladno tomu pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno primjenjivati lijek Nucala.

Djeci u dobi od 6 do 11 godina lijek Nucala mora primijeniti liječnik, medicinska sestra ili obučeni njegovatelj.

Teška eozinofilna astma

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

KRSsNP

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

EGPA

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Djeca tjelesne težine od 40 kg ili više:

Preporučena doza je 200 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 2 injekcije.

Djeca tjelesne težine manje od 40 kg:

Preporučena doza je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

HES

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke nalaze se na poleđini ove upute.

Ako primijenite više lijeka Nucala nego što ste trebali

Ako mislite da ste injicirali previše lijeka Nucala, **obratite se svom liječniku** za savjet.

Ako propustite dozu lijeka Nucala

Vi ili Vaš njegovatelj trebate injicirati sljedeću dozu lijeka Nucala čim se sjetite. Ako primijetite da ste propustili dozu tek kad je već vrijeme za sljedeću, jednostavno injicirajte sljedeću dozu kako ste i planirali. Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prestanak liječenja lijekom Nucala

Nemojte prestati s primjenom lijeka Nucala osim ako Vam to ne preporuči Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Nucala može uzrokovati ponovnu pojavu simptoma i napadaja.

Ako Vam se simptomi pogoršaju dok primate injekcije lijeka Nucala:

➔ javite se svom liječniku

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. Nuspojave koje uzrokuje Nucala obično su blage do umjerene, no ponekad mogu biti ozbiljne.

Alergijske reakcije

Neke osobe mogu razviti alergijske reakcije ili reakcije nalik alergijskima. Te reakcije mogu biti česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**). Obično nastupaju unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije, no ponekad simptomi mogu početi i nekoliko dana kasnije.

Simptomi mogu uključivati:

- stezanje u prsnoj koži, kašalj, otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)
- oticanje vjeđa, lica, usana, jezika ili usta
- koprivnjaču
- osip

➔ **Odmah zatražite liječničku pomoć** ako mislite da Vi (ili Vaše dijete) možda imate reakciju.

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što Vi (ili Vaše dijete) primite lijek Nucala

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte:

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja

Česte:

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- simptomi infekcije u prsnoj koži, koji mogu uključivati kašalj i vrućicu (visoku temperaturu)
- infekcija mokraćnih putova (krv u mokraći, bolno i često mokrenje, vrućica, bol u donjem dijelu leđa)
- bol u gornjem dijelu trbuha (bol u trbuhu ili nelagoda u gornjem dijelu trbuha)
- vrućica (visoka temperatura)
- ekcem (crvene mrlje po koži koje svrbe)
- reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, oticanje, svrbež i osjećaj žarenja kože u blizini mjesta primjene injekcije)
- bol u leđima
- artralgija (bol u zglobovima)
- faringitis (upala grla)
- kongestija nosa (začepljen nos)

Manje česte:

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- herpes zoster

Rijetke:

Mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teške alergijske reakcije (*anafilaksija*)

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nucala

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nucala 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.

Nucala napunjena štrcaljka može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ako je zaštićena od svjetlosti. Lijek treba baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nucala sadrži

Djelatna tvar je mepolizumab.

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg mepolizumaba.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratna kiselina hidrat, polisorbit 80, dinatrijev edetat, voda za injekcije.

Kako Nucala izgleda i sadržaj pakiranja

Nucala dolazi u obliku 1 ml bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute ili blijedosmeđe otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu.

Nucala je dostupna u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom ili 9 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини
България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsfia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.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>

7. Upute za uporabu napunjene štrcaljke od 100 mg korak po korak

Primijenite jedanput svaka četiri tjedna.

Slijedite ove upute za uporabu napunjene štrcaljke. Nepridržavanje ovih uputa može utjecati na ispravno funkcioniranje napunjene štrcaljke. Osim toga, morate proći i obuku o tome kako koristiti napunjenu štrcaljku. Nucala napunjena štrcaljka namijenjena je **samo za primjenu pod kožu** (supkutano).

Kako čuvati lijek Nucala

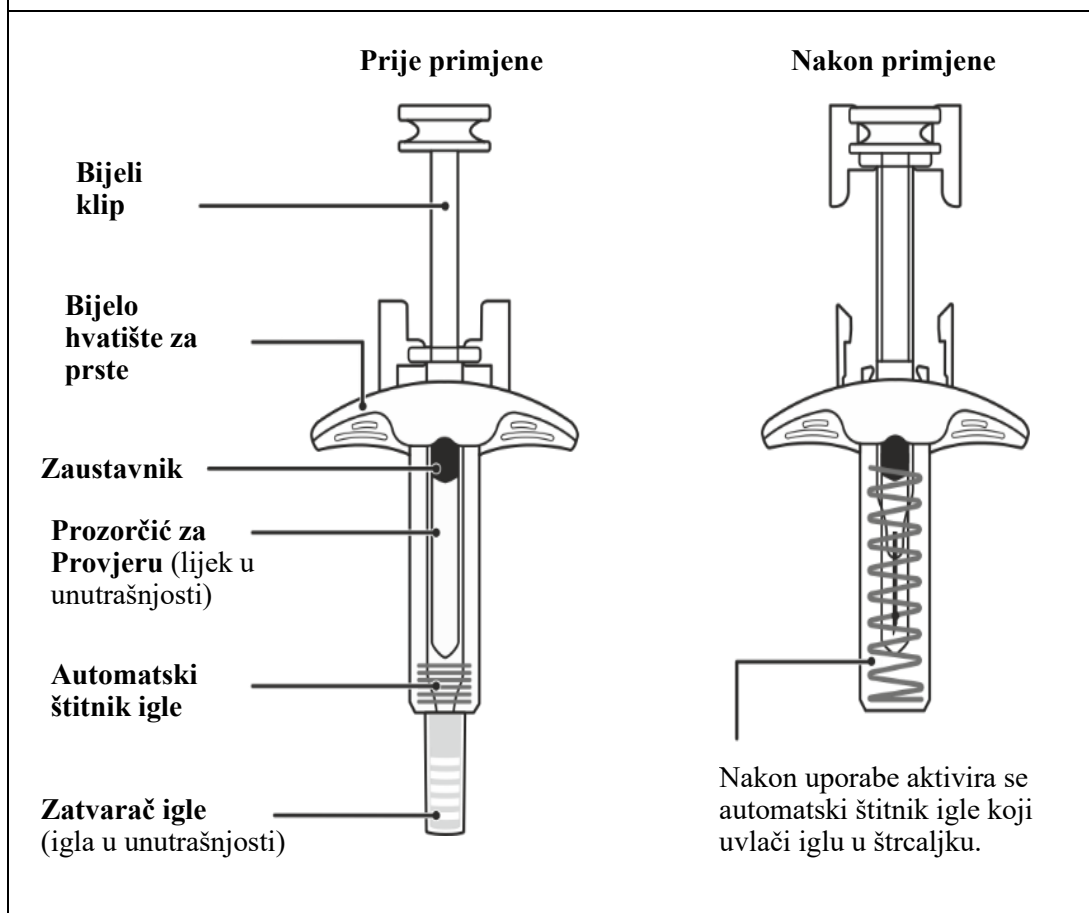
- Čuvati u hladnjaku prije primjene.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati napunjenu štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Napunjena štrcaljka može se po potrebi čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C tijekom najviše 7 dana ako se čuva u originalnoj kutiji. Oprezno, bacite napunjenu štrcaljku ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Prije nego što primijenite lijek Nucala

Napunjena štrcaljka smije se upotrijebiti samo jednom i zatim je treba baciti.

- **Nemojte** dijeliti svoju Nucala napunjenu štrcaljku s drugom osobom.
- **Nemojte** tresti štrcaljku.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je pala na tvrdi površinu.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako izgleda oštećeno.
- **Nemojte** skinuti zatvarač igle do neposredno prije primjene injekcije.

Upoznajte se sa svojom napunjenom štrcaljkom



Priprema

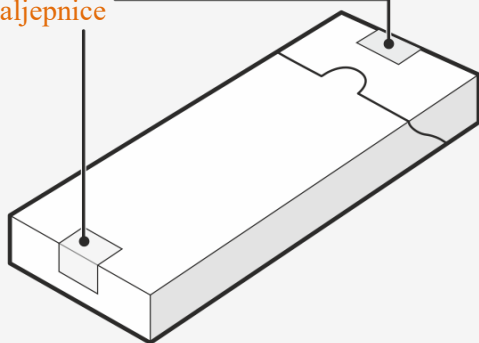
1. Pripremite sve što Vam je potrebno

Pronađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu. Pobrinite se da Vam nadohvat ruke budu:

- Nucala napunjena štrcaljka
- tupfer natopljen alkoholom (nije uključen u pakiranje)
- gaza ili pamučna vata (nisu uključene u pakiranje)

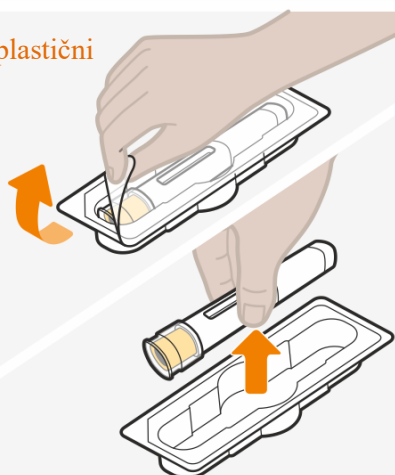
2. Izvadite napunjenu štrcaljku

Sigurnosne naljepnice



Uvjerite se da **sigurnosne naljepnice** nisu potrgane

Skinite plastični pokrov



Izvadite **štrcaljku** iz podloška

- Izvadite kutiju iz hladnjaka. Uvjerite se da sigurnosne naljepnice nisu potrgane.
- Izvadite podložak iz kutije.
- Skinite pokrovnu foliju s podloška.
- Pažljivo izvadite štrcaljku iz podloška držeći je za središnji dio.
- Stavite štrcaljku na čistu, ravnu površinu, na sobnu temperaturu, podalje od izravne sunčeve svjetlosti i izvan dohvata djece.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana.

Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

3. Pregledajte štrcaljku i pričekajte 30 minuta prije primjene

Exp: mj. – god.

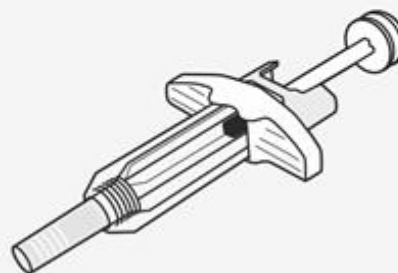
Provjerite rok valjanosti



Provjerite **lijek**



Pričekajte 30 minuta



- Provjerite rok valjanosti na naljepnici štrcaljke.
- Pogledajte kroz prozorčić za provjeru kako biste se uvjerali da je otopina bistra (nije zamućena i ne sadrži čestice) i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.
- Normalno je da u otopini bude jedan ili više zračnih mjehurića.

- Pričekajte 30 minuta (ali ne više od 8 sati) prije primjene lijeka.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.

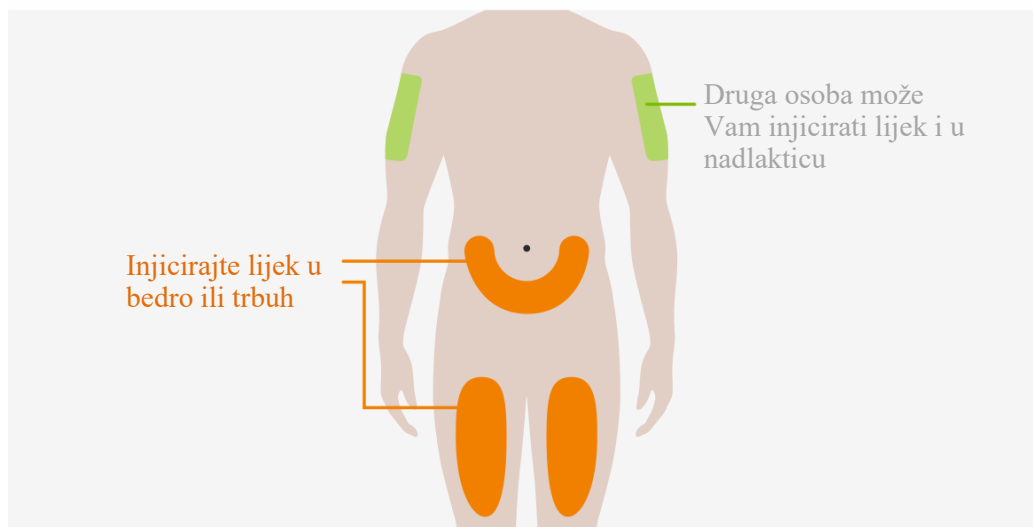
Nemojte zagrijavati štrcaljku u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Nemojte injicirati lijek ako otopina izgleda mutno, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je bila izvan kutije dulje od 8 sati.

Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

4. Odaberite mjesto za injiciranje

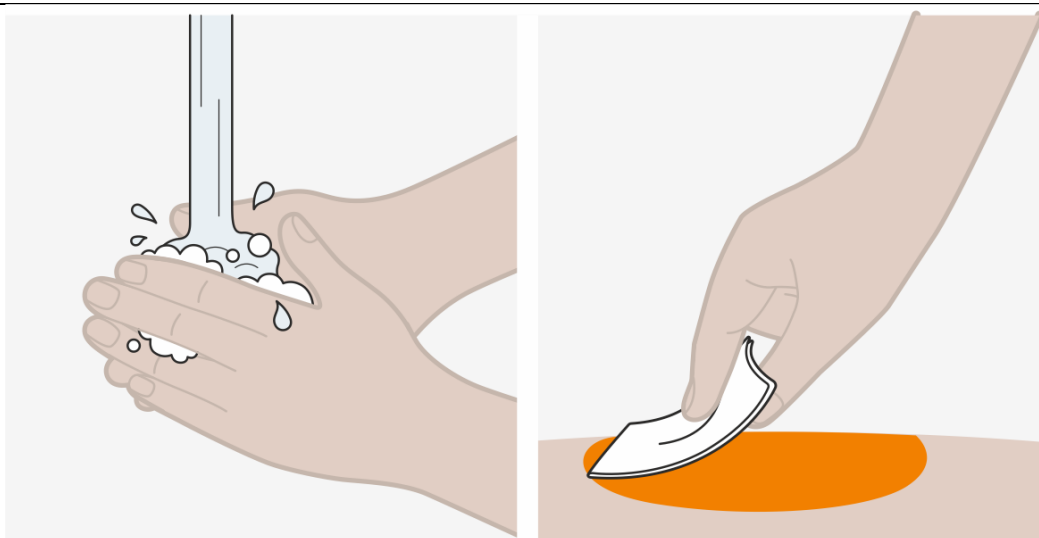


- Lijek Nucala možete injicirati u bedro ili trbuh.
- Ako Vam netko drugi daje injekciju, može je primijeniti i u nadlakticu.
- Ako Vam je za primjenu cijele doze potrebno više od jedne injekcije, ostavite razmak od najmanje 5 cm između mjesta primjene injekcija.

Nemojte injicirati u područja na kojima je koža prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda.

Nemojte injicirati unutar 5 cm od pupka.

5. Očistite mjesto za injiciranje



- Operite ruke sapunom i vodom.

- Očistite mjesto za injiciranje tako da kožu obrišete tupferom natopljenim alkoholom te pričekate da se osuši na zraku.

Nemojte ponovno dodirivati mjesto za injiciranje dok ne završite s primjenom lijeka.

Injicirajte lijek

6. Skinite zatvarač igle



- Skinite zatvarač igle tako da ga snažno povučete ravno sa štrcaljke pružajući ruku dalje od vrha igle (kao što je prikazano na slici). Možda ćete morati prilično snažno povući zatvarač igle da biste ga skinuli.
- **Nemojte** se zabrinuti ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.
- Injicirajte lijek odmah nakon što skinete zatvarač igle, a **svakako** unutar 5 minuta.

Nemojte dozvoliti da igla dotakne bilo kakvu površinu.

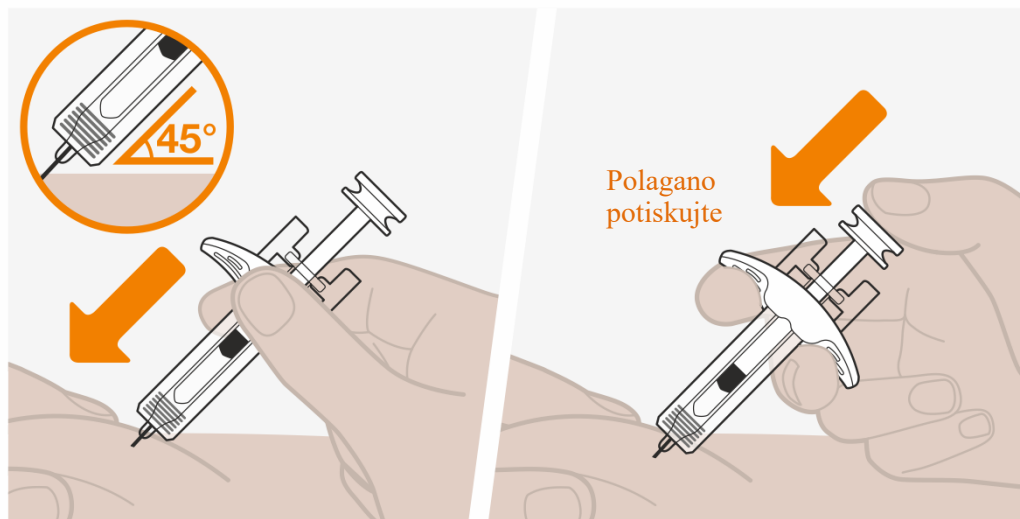
Nemojte dodirivati iglu.

Nemojte još dodirivati klip kako ne biste slučajno istisnuli tekućinu, jer u tom slučaju nećete primiti cijelu dozu.

Nemojte izbacivati mjehuriće zraka iz štrcaljke.

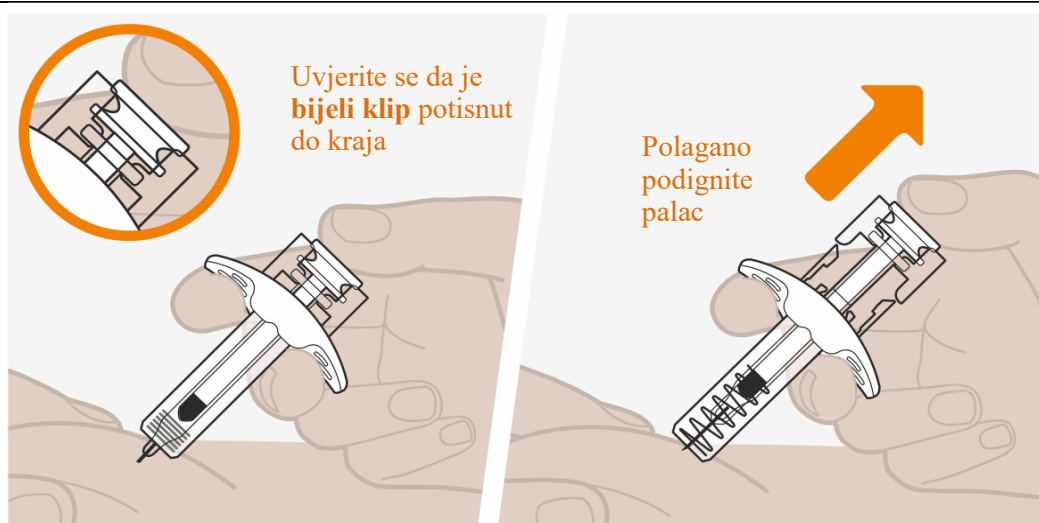
Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku da se ne biste ozlijedili iglom.

7. Započnite injiciranje



- Slobodnom rukom uhvatite nabor kože oko mjesta injiciranja. Držite nabor kože sve do završetka injekcije.
- Ubodite iglu cijelom dužinom u nabor kože pod kutom od 45°, kao što je prikazano na slici.
- Stavite palac na klip, a prste na bijelo hvatište za prste, kao što je prikazano na slici.
- Polagano potiskujte klip kako biste injicirali cijelu dozu.

8. Dovršite injiciranje



- Pobrinite se da potisnete klip skroz do kraja, sve dok zaustavnik ne dođe do kraja štrcaljke i dok sva otopina nije injicirana.
- Polagano podignite palac kako bi se klip vratio natrag, a igla uvukla u tijelo štrcaljke.
- Nakon što dovršite injiciranje, otpustite nabor kože.
 - Možda ćete primijetiti kapljicu krvi na mjestu injiciranja. To je normalno. Po potrebi kratko pritisnite to područje pamučnom vatom ili gazom.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

● Nemojte trljati mjesto injiciranja.
Zbrinite štrcaljku
9. Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku
● Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku i zatvarač igle sukladno nacionalnim propisima. Po potrebi se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet. ● Upotrijebljene štrcaljke i zatvarače igle čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nucala 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki mepolizumab

Pažljivo pročitajte 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 djetetu o kojem skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima djeteta o kojem skrbite.
- Ako dijete razvije 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 Nucala i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala
3. Kako primjenjivati lijek Nucala
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nucala
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu korak po korak

1. Što je Nucala i za što se koristi

Nucala sadrži djelatnu tvar **mepolizumab**, *monoklonsko protutijelo*, što je jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Koristi se za liječenje **teške astme** u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina.

Neke osobe s teškom astmom imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i plućima. To stanje se zove *eozinofilna astma* – ona vrsta astme koju Nucala može liječiti.

Nucala može smanjiti broj napadaja astme ako dijete već uzima lijekove poput inhalatora s visokim dozama lijeka, ali mu astma nije dobro kontrolirana tim lijekovima.

Ako dijete uzima lijekove koji se zovu *oralni kortikosteroidi*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu astme.

Mepolizumab, djelatna tvar u lijeku Nucala, blokira protein pod nazivom *interleukin-5*. Blokiranjem djelovanja tog proteina ona ograničava proizvodnju eozinofila u koštanoj srži i smanjuje broj eozinofila u krvotoku i plućima.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala

Nemojte primjenjivati lijek Nucala

- ako je dijete o kojem skrbite **alergično** na mepolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

Tijekom liječenja lijekom Nucala neke će osobe dobiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako djetetova astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša nakon započinjanja liječenja lijekom Nucala.

Alergijske reakcije i reakcije na mjestu primjene injekcije

Lijekovi ove vrste (*monoklonska protutijela*) mogu prouzročiti teške alergijske reakcije kada se injiciraju u tijelo (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Ako je dijete možda imalo sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

- ➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što primijenite lijek Nucala.

Parazitske infekcije

Nucala može oslabiti djetetovu otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako dijete već ima parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego se započne liječenje lijekom Nucala. Ako dijete živi u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putuje u takvo područje:

- ➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se nešto od navedenoga možda odnosi na dijete.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 6 godina**.

Drugi lijekovi i Nucala

Obavijestite svog liječnika ako dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu

- ✗ **Ne smijete naglo prestati davati** djetetu lijekove koje inače koristi za liječenje astme nakon što započne liječenje lijekom Nucala. Ti se lijekovi (osobito oni koji se zovu *oralni kortikosteroidi*) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o djetetovom odgovoru na lijek Nucala.

Trudnoća i dojenje

Bolesnice koje su trudne, misle da bi mogle biti trudne ili planiraju imati dijete, moraju se **obratiti svom liječniku za savjet** prije primjene ovog lijeka.

Nije poznato mogu li sastojci lijeka Nucala prijeći u majčino mlijeko. **Ako bolesnica doji, mora provjeriti sa svojim liječnikom** prije nego što primi lijek Nucala.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi moguće nuspojave lijeka Nucala mogle utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Nucala sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 40 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Nucala

Nucala se primjenjuje injekcijom tik pod kožu (*supkutana injekcija*).

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi injicirati lijek Nucala djetetu o kojem skrbite. Zatim će Vam, sukladno toj odluci, pokazati kako pravilno primjenjivati lijek Nucala.

Preporučena doza za djecu u dobi od 6 do 11 godina je 40 mg. Svaka četiri tjedna primijenit ćete 1 injekciju.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke nalaze se na poledini ove upute.

Ako primijenite više lijeka Nucala nego što ste trebali

Ako mislite da ste injicirali previše lijeka Nucala, **obratite se svom liječniku** za savjet.

Ako propustite dozu lijeka Nucala

Trebate injicirati sljedeću dozu lijeka Nucala čim se sjetite. Ako primijetite da ste propustili dozu tek kad je već vrijeme za sljedeću, jednostavno injicirajte sljedeću dozu kako ste i planirali. Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prestanak liječenja lijekom Nucala

Nemojte prestati s primjenom lijeka Nucala osim ako Vam to ne preporuči Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Nucala može uzrokovati ponovnu pojavu djetetovih simptoma i napadaja astme.

Ako se djetetovi simptomi astme pogoršaju dok prima injekcije lijeka Nucala:

➔ javite se svom liječniku

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. Nuspojave koje uzrokuje Nucala obično su blage do umjerene, no ponekad mogu biti ozbiljne.

Alergijske reakcije

Neke osobe mogu razviti alergijske reakcije ili reakcije nalik alergijskima. Te reakcije mogu biti česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**). Obično nastupaju unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije, no ponekad simptomi mogu početi i nekoliko dana kasnije.

Simptomi mogu uključivati:

- stezanje u prsnoj koži, kašalj, otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)
- oticanje vjeđa, lica, usana, jezika ili usta
- koprivnjaču
- osip

➔ **Odmah zatražite liječničku pomoć** ako mislite da dijete možda ima reakciju.

Ako je dijete možda imalo sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što dijete primi lijek Nucala

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte:

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja

Česte:

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- simptomi infekcije u prsnoj koži, koji mogu uključivati kašalj i vrućicu (visoku temperaturu)
- infekcija mokraćnih putova (krv u mokraći, bolno i često mokrenje, vrućica, bol u donjem dijelu leđa)

- bol u gornjem dijelu trbuha (bol u trbuhu ili nelagoda u gornjem dijelu trbuha)
- vrućica (visoka temperatura)
- ekcem (crvene mrlje po koži koje svrbe)
- reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, oticanje, svrbež i osjećaj žarenja kože u blizini mjesta primjene injekcije)
- bol u leđima
- artralgijska (bol u zglobovima)
- faringitis (upala grla)
- kongestija nosa (začepljen nos)

Manje česte:

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- herpes zoster

Rijetke:

Mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teške alergijske reakcije (*anafilaksija*)

➔ Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se kod djeteta pojavi bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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 u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nucala

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nucala 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.

Nucala napunjena štrcaljka može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ako je zaštićena od svjetlosti. Lijek treba baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nucala sadrži

Djelatna tvar je mepolizumab.

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 40 mg mepolizumaba.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citratna kiselina hidrat, polisorbitat 80, dinatrijev edetat, voda za injekcije.

Kako Nucala izgleda i sadržaj pakiranja

Nucala dolazi u obliku 0,4 ml bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute ili blijedosmeđe otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu.

Nucala je dostupna u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

"Берлин-Хемия/А. Менарини
България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcs Sofia@berlin-chemie.com

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

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.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>

7. Upute za uporabu napunjene štrcaljke od 40 mg korak po korak

Primijenite jedanput svaka četiri tjedna.

Slijedite ove upute za uporabu napunjene štrcaljke. Nepridržavanje ovih uputa može utjecati na ispravno funkcioniranje napunjene štrcaljke. Osim toga, morate proći i obuku o tome kako koristiti napunjenu štrcaljku. Nucala napunjena štrcaljka namijenjena je **samo za primjenu pod kožu** (supkutano).

Kako čuvati lijek Nucala

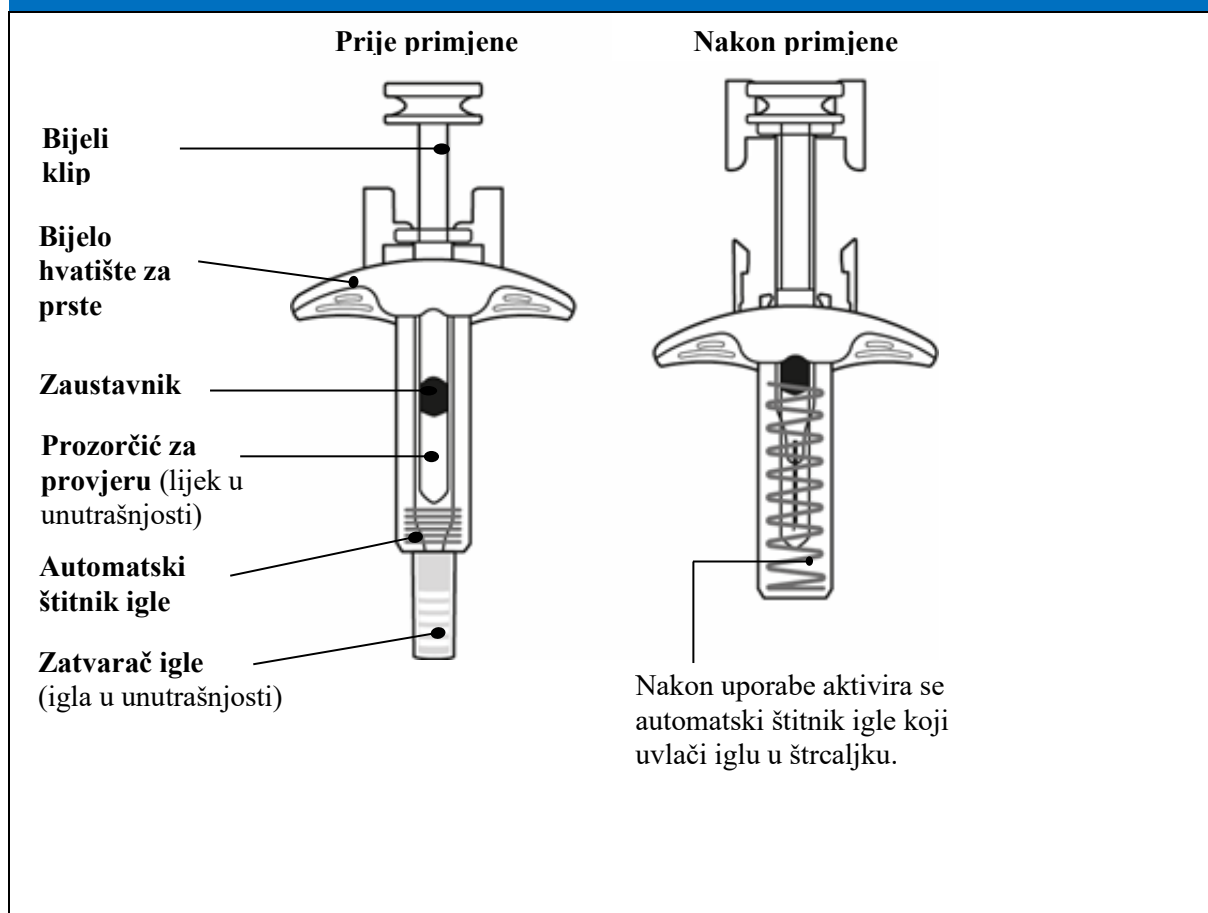
- Čuvati u hladnjaku prije primjene.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati napunjenu štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Napunjena štrcaljka može se po potrebi čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C tijekom najviše 7 dana ako se čuva u originalnoj kutiji. Oprezno bacite napunjenu štrcaljku ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Prije nego što primijenite lijek Nucala

Napunjena štrcaljka smije se upotrijebiti samo jednom i zatim je treba baciti.

- **Nemojte** dijeliti svoju Nucala napunjenu štrcaljku s drugom osobom.
- **Nemojte** tresti štrcaljku.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako izgleda oštećeno.
- **Nemojte** skinuti zatvarač igle do neposredno prije primjene injekcije.

Upoznajte se sa svojom napunjenom štrcaljkom



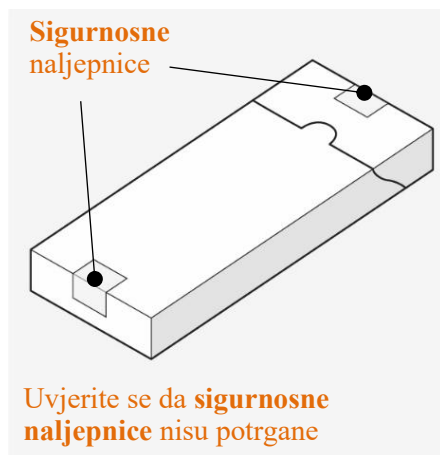
Priprema

2. Pripremite sve što Vam je potrebno

Pronađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu. Pobrinite se da Vam nadohvat ruke budu:

- Nucala napunjena štrcaljka
- tupfer natopljen alkoholom (nije uključen u pakiranje)
- gaza ili pamučna vata (nisu uključene u pakiranje)

2. Izvadite napunjenu štrcaljku

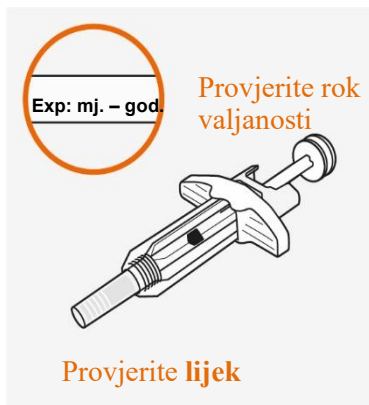


- Izvadite kutiju iz hladnjaka. Uvjerite se da sigurnosne naljepnice nisu potrgane.
- Izvadite podložak iz kutije.
- Skinite pokrovnu foliju s podloška.
- Pažljivo izvadite štrcaljku iz podloška držeći je za središnji dio.
- Stavite štrcaljku na čistu, ravnu površinu, na sobnu temperaturu, podalje od izravne sunčeve svjetlosti i izvan dohvata djece.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana.

Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

3. Pregledajte štrcaljku i pričekajte 30 minuta prije primjene



- Provjerite rok valjanosti na naljepnici štrcaljke.
- Pogledajte kroz prozorčić za provjeru kako biste se uvjerali da je otopina bistra (nije zamućena i ne sadrži čestice) i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.
- Normalno je da u otopini bude jedan ili više zračnih mjehurića.
- Pričekajte 30 minuta (ali ne više od 8 sati) prije primjene lijeka.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.

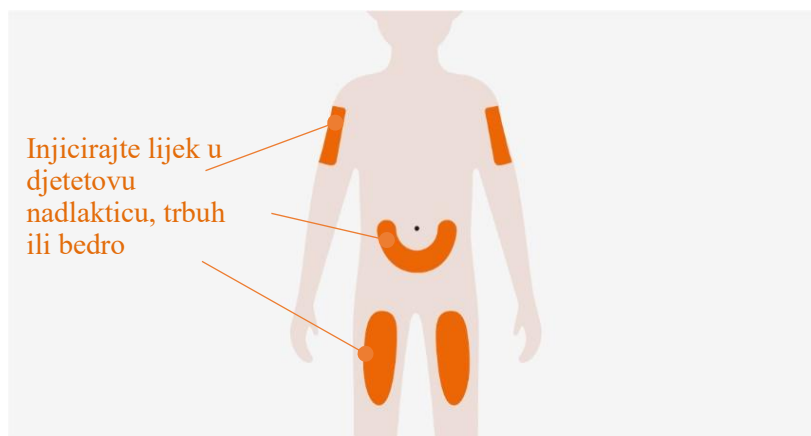
Nemojte zagrijavati štrcaljku u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Nemojte injicirati lijek ako otopina izgleda mutno, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je bila izvan kutije dulje od 8 sati.

Nemojte skidati zatvarač igle u ovom koraku.

4. Odaberite mjesto za injiciranje

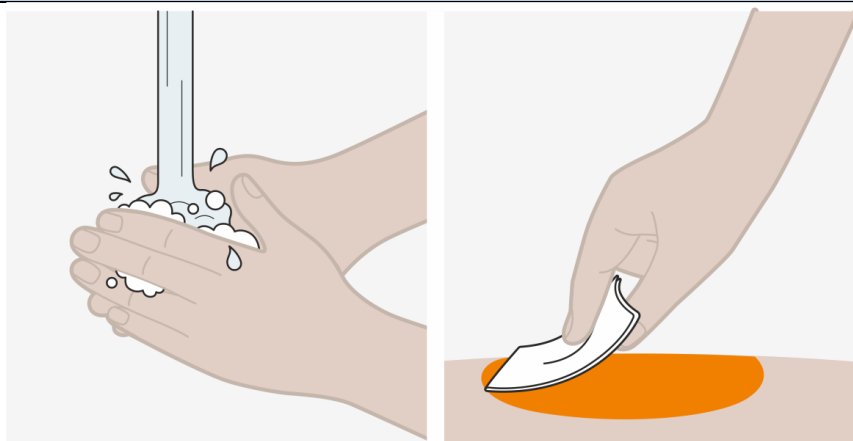


- Lijek Nucala možete injicirati u nadlakticu, trbuh ili bedro djeteta o kojem skrbite.

Nemojte injicirati u područja na kojima je koža prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda.

Nemojte injicirati unutar 5 cm od pupka.

5. Očistite mjesto za injiciranje



- Operite ruke sapunom i vodom.
- Očistite mjesto za injiciranje tako da kožu obrišete tupferom natopljenim alkoholom te pričekate da se osuši na zraku.

Nemojte ponovno dodirivati očišćeno mjesto za injiciranje dok ne završite s primjenom lijeka.

Injicirajte lijek

6. Skinite zatvarač igle



- Skinite zatvarač igle tako da ga snažno povučete ravno sa štrcaljke pružajući ruku dalje od vrha igle (kao što je prikazano na slici). Možda ćete morati prilično snažno povući zatvarač igle da biste ga skinuli.
- **Nemojte** se zabrinuti ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.
- Injicirajte lijek odmah nakon što skinete zatvarač igle, a **svakako** unutar 5 minuta.

Nemojte dozvoliti da igla dotakne bilo kakvu površinu.

Nemojte dodirivati iglu.

Nemojte još dodirivati klip kako ne biste slučajno istisnuli tekućinu, jer u tom slučaju nećete primijeniti cijelu dozu.

Nemojte izbacivati mjehuriće zraka iz štrcaljke.

Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku da se ne biste ozlijedili iglom.

7. Započnite injiciranje



- Slobodnom rukom uhvatite nabor kože oko mjesta injiciranja. Držite nabor kože sve do završetka injekcije.
- Ubodite iglu cijelom dužinom u nabor kože pod kutom od 45°, kao što je prikazano na slici.
- Stavite palac na klip, a prste na bijelo hvatište za prste, kao što je prikazano na slici.
- Polagano potiskujte klip kako biste injicirali cijelu dozu.

8. Dovršite injiciranje



- Pobrinite se da potisnete klip skroz do kraja, sve dok zaustavnik ne dođe do kraja štrcaljke i dok sva otopina nije injicirana.
- Polagano podignite palac kako bi se klip vratio natrag, a igla uvukla u tijelo štrcaljke.
- Nakon što dovršite injiciranje, otpustite nabor kože.
- Možda ćete primijetiti kapljicu krvi na mjestu injiciranja. To je normalno. Po potrebi kratko pritisnite to područje pamučnom vatom ili gazom.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.

Zbrinite štrcaljku

9. Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku

- Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku i zatvarač igle sukladno nacionalnim propisima. Po potrebi se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.
- **Upotrijebljene štrcaljke i zatvarače igle čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju mepolizumab

Pažljivo pročitajte 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.
- 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 Nucala i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala
3. Kako primjenjivati lijek Nucala
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nucala
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu korak po korak

1. Što je Nucala i za što se koristi

Nucala sadrži djelatnu tvar **mepolizumab**, *monoklonsko protutijelo*, što je jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Koristi se za liječenje **teške astme** i **EGPA-e** (eozinofilne granulomatoze s poliangitisom) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina. Koristi se i za liječenje **KRSsNP-a** (kroničnog rinosinusitisa s nosnim polipima) i **HES-a** (hipereozinofilnog sindroma) u odraslih.

Mepolizumab, djelatna tvar u lijeku Nucala, blokira protein pod nazivom *interleukin-5*. Blokiranjem djelovanja tog proteina ona ograničava proizvodnju eozinofila u koštanoj srži i smanjuje broj eozinofila u krvotoku i plućima.

Teška eozinofilna astma

Neke osobe s teškom astmom imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i plućima. To stanje se zove *eozinofilna astma* – ona vrsta astme koju Nucala može liječiti.

Nucala može smanjiti broj napadaja astme koje imate, ako Vi ili Vaše dijete već uzimate lijekove poput inhalatora s visokim dozama lijeka, ali Vam astma nije dobro kontrolirana tim lijekovima. Ako uzimate lijekove koji se zovu *oralni kortikosteroidi*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu astme.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

KRSsNP je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivu koje oblaže nos i sinuse. To može uzrokovati simptome poput začepljenja nosa i gubitka osjeta mirisa te stvaranje mekih, želatinoznih izraslina (koje se zovu nosni polipi) u nosu.

Nucala smanjuje broj eozinofila u krvi i može smanjiti veličinu polipa te ublažava začepljenje nosa i pomaže spriječiti operaciju nosnih polipa.

Nucala također može pomoći smanjiti potrebu za primjenom *oralnih kortikosteroida* koji se uzimaju radi kontrole simptoma.

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA)

EGPA je stanje kod kojega osobe imaju previše *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi i tkivima, a uz to imaju i jedan oblik *vaskulitisa*. To znači da imaju upalu krvnih žila. Ovo stanje najčešće zahvaća pluća i sinuse, no često se javlja i u drugim organima, kao što su koža, srce i bubrezi.

Nucala može kontrolirati i odgoditi razbuktavanje tih simptoma EGPA-e, a može i pomoći smanjiti dnevnu dozu *oralnih kortikosteroida* potrebnu za kontrolu simptoma.

Hipereozinofilni sindrom (HES)

Hipereozinofilni sindrom (HES) je stanje kod kojega je prisutan velik broj *eozinofila* (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi. Te stanice mogu oštetiti organe u tijelu, a osobito srce, pluća, živce i kožu.

Nucala pomaže ublažiti simptome bolesti i sprječava njezino razbuktavanje. Ako uzimate lijekove koji se često nazivaju *oralnim kortikosteroidima*, Nucala također može pomoći smanjiti dnevnu dozu tih lijekova potrebnu za kontrolu simptoma/razbuktavanja HES-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala

Nemojte primjenjivati lijek Nucala:

- ako ste **alergični** na mepolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

Tijekom liječenja lijekom Nucala neke će osobe dobiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša nakon započinjanja liječenja lijekom Nucala.

Alergijske reakcije i reakcije na mjestu primjene injekcije

Lijekovi ove vrste (*monoklonska protutijela*) mogu prouzročiti teške alergijske reakcije kada se injiciraju u tijelo (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek,

➔ **obavijestite o tome svog liječnika prije nego što primite lijek Nucala.**

Parazitske infekcije

Nucala može oslabiti Vašu otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako već imate parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego započnete liječenje lijekom Nucala. Ako živite u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putujete u takvo područje:

➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se nešto od navedenoga možda odnosi na Vas.

Djeca

Teška eozinofilna astma i EGPA

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 6 godina** za liječenje teške eozinofilne astme ili EGPA-e.

KRSsNP i HES

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece i adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje KRSsNP-a ili HES-a.

Drugi lijekovi i Nucala

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu, KRSsNP, EGPA ili HES

- ✗ **Ne smijete naglo prestati uzimati** lijekove koje trenutno koristite za liječenje astme, KRSsNP-a, EGPA-e ili HES-a nakon što započnete liječenje lijekom Nucala. Ti se lijekovi (osobito oni koji se zovu *oralni kortikosteroidi*) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na lijek Nucala.

Trudnoća i dojenje

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

Nije poznato mogu li sastojci lijeka Nucala prijeći u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate provjeriti sa svojim liječnikom** prije nego što primite lijek Nucala.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi moguće nuspojave lijeka Nucala mogle utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Nucala sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija

3. Kako primjenjivati lijek Nucala

Lijek Nucala dat će Vam liječnik, medicinska sestra ili zdravstveni radnik u obliku injekcije tik pod kožu (supkutano).

Teška eozinofilna astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza za odrasle i adolescente je 100 mg. Primit ćete 1 injekciju svaka četiri tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Preporučena doza je 40 mg. Primit ćete 1 injekciju svaka četiri tjedna.

KRSsNP

Odrasli

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

EGPA

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Djeca tjelesne težine od 40 kg ili više:

Preporučena doza je 200 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 2 injekcije.

Djeca tjelesne težine manje od 40 kg:

Preporučena doza je 100 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuje se 1 injekcija.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

HES

Odrasli

Preporučena doza za odrasle bolesnike je 300 mg. Svaka četiri tjedna primjenjuju se 3 injekcije.

Razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm.

Ako propustite dozu lijeka Nucala

Javite se svom liječniku ili bolnici što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin.

Prestanak liječenja lijekom Nucala

Nemojte prestati primati injekcije lijeka Nucala osim ako Vam to ne preporuči Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Nucala može uzrokovati ponovnu pojavu simptoma i napadaja.

Ako Vam se simptomi pogoršaju dok primete injekcije lijeka Nucala,

➔ javite se svom liječniku.

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. Nuspojave koje uzrokuje Nucala obično su blage do umjerene, no ponekad mogu biti ozbiljne.

Alergijske reakcije

Neke osobe mogu razviti alergijske reakcije ili reakcije nalik alergijskima. Te reakcije mogu biti česte (mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**). Obično nastupaju unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije, no ponekad simptomi mogu početi i nekoliko dana kasnije.

Simptomi mogu uključivati:

- stezanje u prsnoj koži, kašalj, otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)
- oticanje vjeđa, lica, usana, jezika ili usta
- koprivnjaču
- osip

➔ **Odmah zatražite liječničku pomoć** ako mislite da Vi (ili Vaše dijete) možda imate reakciju.

Ako ste Vi (ili Vaše dijete) možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek,

➔ **obavijestite** o tome svog liječnika prije nego što primete lijek Nucala

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte:

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba

- glavobolja

Česte:

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba

- simptomi infekcije u prsnom košu, koji mogu uključivati kašalj i vrućicu (visoku temperaturu)
- infekcija mokraćnih putova (krv u mokraći, bolno i često mokrenje, vrućica, bol u donjem dijelu leđa)
- bol u gornjem dijelu trbuha (bol u trbuhu ili nelagoda u gornjem dijelu trbuha)
- vrućica (visoka temperatura)
- ekcem (crvene mrlje po koži koje svrbe)
- reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, oticanje, svrbež i osjećaj žarenja kože u blizini mjesta primjene injekcije)
- bol u leđima
- artralgija (bol u zglobovima)
- faringitis (upala grla)
- kongestija nosa (začepljen nos)

Manje česte:

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba

- herpes zoster

Rijetke:

Mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba

- teške alergijske reakcije (*anafilaksija*)

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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 u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nucala

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nucala 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 na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nucala sadrži

Djelatna tvar je mepolizumab. Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar otopine sadrži 100 mg mepolizumaba.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80.

Kako Nucala izgleda i sadržaj pakiranja

Nucala je liofilizirani bijeli prašak koji dolazi u prozirnoj, bezbojnoj staklenoj bočici s gumenim čepom.

Nucala je dostupna u pakiranju koje sadrži 1 bočicu ili višestrukom pakiranju s 3 pojedinačne bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини
България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

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

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.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>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

7. Upute korak po korak za uporabu, rukovanje, rekonstituciju i primjenu

Nucala se isporučuje u obliku liofiliziranog bijelog praška u bočici za jednokratnu primjenu, a namijenjena je isključivo za supkutanu injekciju. Rekonstitucija se mora provoditi u aseptičkim uvjetima.

Nakon rekonstitucije, Nucala će sadržavati mepolizumab u koncentraciji od 100 mg/ml. Otopina za injekciju može se čuvati na temperaturi od 2°C do 30°C najdulje 8 sati. Neupotrijebljeni koncentrat ili otopinu preostalu nakon 8 sati mora se baciti.

Sljedivost

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

Upute za rekonstituciju svake bočice

1. **Rekonstituirajte sadržaj bočice s 1,2 ml sterilne vode za injekcije;** preporučljivo uz pomoć štrcaljke volumena 2 do 3 ml i igle debljine 21 gauge. Mlaz sterilne vode treba usmjeriti okomito, na sredinu liofiliziranog kolačića. Ostavite bočicu na sobnoj temperaturi tijekom rekonstitucije i lagano je okrećite kružnim pokretima tijekom 10 sekundi u razmacima od 15 sekundi dok se prašak ne otopi.

*Napomena: Rekonstituirana otopina se tijekom ovog postupka **ne smije tresti** jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju lijeka. Rekonstitucija će se obično dovršiti unutar 5 minuta nakon dodavanja sterilne vode, no može trajati i dulje.*

2. Ako se za rekonstituciju lijeka Nucala koristi mehaničko pomagalo (*swirler*), rekonstitucija se može postići vrtnjom pri brzini od 450 okretaja u minuti (rpm) tijekom najviše 10 minuta. Druga prihvatljiva mogućnost je vrtnja pri brzini od 1000 rpm tijekom najviše 5 minuta.
3. Nakon rekonstitucije, lijek Nucala treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li bistar. Otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i ne smije sadržavati vidljive čestice. Međutim, mali mjehurići zraka su očekivana i prihvatljiva pojava. Ako u otopini zaostanu čestice ili ako je otopina mutna ili mliječne boje, ne smije se primijeniti.
4. Ako se ne upotrijebi odmah, rekonstituirana otopina mora se:
 - zaštititi od sunčeve svjetlosti
 - čuvati na temperaturi ispod 30°C i ne zamrzavati
 - baciti ako se ne upotrijebi unutar 8 sati nakon rekonstitucije

Upute za primjenu doze od 100 mg

1. Za supkutanu je primjenu poželjno upotrijebiti polipropilensku štrcaljku volumena 1 ml opremljenu iglom za jednokratnu uporabu debljine 21 gauge do 27 gauge x 13 mm.
2. Neposredno prije primjene izvucite 1 ml rekonstituiranog lijeka Nucala. Pritom nemojte tresti rekonstituiranu otopinu jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju.
3. Injicirajte 1 ml otopine (što odgovara 100 mg mepolizumaba) supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Ako je za primjenu propisane doze potrebno više od jedne bočice, ponovite korake 1 – 3. Preporučuje se da razmak između mjesta primjene injekcija bude najmanje 5 cm.

Upute za primjenu doze od 40 mg

1. Za supkutanu je primjenu poželjno upotrijebiti polipropilensku štrcaljku volumena 1 ml opremljenu iglom za jednokratnu uporabu debljine 21 gauge do 27 gauge x 13 mm.

2. Neposredno prije primjene izvucite 0,4 ml rekonstituiranog lijeka Nucala. Pritom nemojte tresti rekonstituiranu otopinu jer to može uzrokovati pjenjenje ili precipitaciju. Ostatak otopine bacite.
3. Injicirajte 0,4 ml otopine (što odgovara 40 mg mepolizumaba) supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Zbrinjavanje

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