

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 40 mg di mepolizumab.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida ad opalescente, incolore, da giallo pallido a marrone pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma eosinofilo severo

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria.

Sindrome ipereosinofila (HES)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nucala deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo o CRSwNP, EGPA o HES.

Posologia

Asma eosinofilo severo

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, almeno con cadenza annuale, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della severità della malattia del paziente ed in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.

CRSwNP

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è indicato per il trattamento a lungo termine. Deve essere presa in considerazione la necessità di ricorrere a trattamenti alternativi nei pazienti che non hanno manifestato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la CRSwNP. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 24 settimane.

EGPA

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione (vedere paragrafo 5.2).

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni di peso ≥ 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 200 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni di peso < 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al miglioramento del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni dell'EGPA potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

HES

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno, in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al livello del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni di HES potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico severo

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile e 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita sono appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non sono indicati per la somministrazione a questa popolazione.

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

CRSwNP nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 18 anni con CRSwNP non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

EGPA nei bambini di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Non ci sono dati disponibili.

HES nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita o siringa preriempita

La penna preriempita o la siringa preriempita devono essere utilizzate solo per iniezione sottocutanea.

Nucala può essere auto-somministrato dal paziente o somministrato da un prestatore di cure se lo specialista stabilisce che ciò sia appropriato, e se il paziente o il prestatore di cure sono addestrati in tecniche di iniezione.

Per i bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, la somministrazione deve essere effettuata da un operatore sanitario o da un prestatore di cure qualificato.

Per l'autosomministrazione i siti di iniezione raccomandati sono l'addome o la coscia. Un prestatore di cure può iniettare Nucala anche nella parte superiore del braccio.

Per dosi che richiedono più di un'iniezione, si raccomanda di somministrare ciascuna di esse ad almeno 5 cm di distanza.

Nelle istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo vengono fornite le istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala tramite penna preriempita o siringa preriempita.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La siringa preriempita deve essere usata solo per l'iniezione sottocutanea.

Nucala deve essere somministrato da un operatore sanitario o da un prestatore di cure. Può essere somministrato da un prestatore di cure se un operatore sanitario stabilisce che è appropriato, e il prestatore di cure è addestrato nelle tecniche di iniezione.

I siti di iniezione raccomandati sono la parte superiore del braccio, l'addome o la coscia.

Istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala in una siringa preriempita sono fornite nelle istruzioni per l'uso del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali di origine biologica, il nome del prodotto somministrato e il numero del lotto di produzione devono essere chiaramente registrati.

Riacutizzazioni dell'asma

Mepolizumab non deve essere usato per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma.

Durante il trattamento, possono verificarsi sintomi indesiderati correlati all'asma o riacutizzazioni. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se l'asma rimane incontrollata o peggiora dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Non è raccomandata l'interruzione improvvisa dei corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con mepolizumab. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se necessaria, deve essere graduale ed eseguita sotto la supervisione di un medico.

Ipersensibilità e reazioni correlate alla somministrazione

A seguito della somministrazione di mepolizumab si sono verificate reazioni sistemiche acute e ritardate, incluse reazioni di ipersensibilità (ad es. anafilassi, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, broncospasmo, ipotensione). Tali reazioni, generalmente, si verificano entro poche ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno avuto un inizio ritardato (ad esempio, generalmente entro alcuni giorni). Queste reazioni si possono verificare per la prima volta dopo un lungo periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8). In caso di una reazione di ipersensibilità, deve essere avviato un trattamento appropriato come clinicamente indicato.

Infezioni da parassiti

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con pre-esistenti infezioni da elminti devono essere trattati prima di iniziare la terapia. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con mepolizumab e non rispondono al trattamento antielmintico, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea della terapia. EGPA con compromissione d'organo o potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato in pazienti con manifestazioni di EGPA da compromissione d'organo o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.2).

HES potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato nei pazienti con manifestazioni potenzialmente letali di HES (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di mepolizumab. L'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-6), attraverso l'interazione con i loro recettori specifici sugli epatociti, hanno dimostrato di sopprimere la formazione di enzimi CYP450 e trasportatori di farmaci, tuttavia, l'innalzamento dei marcatori sistemici pro-infiammazione nell'asma eosinofilo refrattario severo è minimo e non c'è evidenza dell'espressione del recettore alfa IL-5 sugli epatociti. Il potenziale di interazioni con mepolizumab è quindi considerato basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati (meno di 300 esiti della gravidanza) dell'uso di mepolizumab in donne in gravidanza.

Mepolizumab attraversa la barriera placentare nelle scimmie. Studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale danno a carico del feto umano non è noto.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nucala durante la gravidanza. La somministrazione di Nucala alle donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo qualora il beneficio atteso per la madre sia maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'escrezione di mepolizumab nel latte materno. Tuttavia, mepolizumab è stato escreto nel latte di scimmie *Cynomolgus* con concentrazioni inferiori allo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

È necessario stabilire se interrompere l'allattamento o la terapia con Nucala tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti negativi del trattamento anti-IL5 sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nucala non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo condotti nei pazienti adulti e adolescenti con asma eosinofilico refrattario severo, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state: cefalea (20%), reazioni al sito di iniezione (8%) e mal di schiena (6%).

CRSwNP

In uno studio controllato con placebo nei pazienti con CRSwNP, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (18%) e mal di schiena (7%).

EGPA

In uno studio controllato con placebo in pazienti con EGPA, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (32%), reazioni al sito di iniezione (15%) e mal di schiena (13%). Reazioni allergiche, sistemiche/ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti con EGPA.

HES

In uno studio controllato con placebo in pazienti con HES, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (13%), infezione del tratto urinario (9%), reazioni al sito di iniezione e piressia (7% ciascuna).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente presenta gli effetti indesiderati da studi controllati con placebo nell'asma eosinofilico severo da pazienti che ricevono mepolizumab 100 mg per via sottocutanea (SC) (n= 263), da uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane in pazienti con CRSwNP che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg SC (n=206), in pazienti con EGPA che ricevono mepolizumab 300 mg SC (n=68), in uno studio in doppio cieco controllato con placebo di 32 settimane in pazienti con HES che ricevevano mepolizumab 300 mg SC (n= 54), e da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

Dati di sicurezza sono inoltre disponibili da studi di estensione in aperto in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n= 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni).

Il profilo di sicurezza di mepolizumab nei pazienti con HES (n=102) arruolati in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane era simile al profilo di sicurezza dei pazienti nello studio controllato con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore Infezioni del tratto urinario Faringite Herpes zoster**	Comune Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (sistemiche di natura allergica)* Anafilassi**	Comune Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena Artralgia**	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate alla somministrazione (sistemiche di natura non allergica)*** Reazioni locali al sito di iniezione Piressia	Comune

*Reazioni sistemiche tra cui ipersensibilità sono state riportate con un'incidenza complessiva paragonabile a quella del placebo negli studi condotti in asma eosinofilo severo. Per esempi delle manifestazioni riportate associate all'uso del medicinale, nonché per una descrizione del tempo necessario all'esordio, vedere paragrafo 4.4.

**Da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

***Le manifestazioni più comuni associate a reazioni sistemiche di natura non allergica correlate alla somministrazione da pazienti inclusi negli studi condotti su asma eosinofilo severo sono state eruzione cutanea, vampate e mialgia; queste manifestazioni sono state segnalate raramente e in < 1% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, nella CRSwNP

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, sono state riportate reazioni allergiche sistemiche (ipersensibilità di tipo I) in 2 pazienti (<1%) nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg e in nessun paziente nel gruppo placebo. Altre reazioni sistemiche non sono state riportate da alcun paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 100 mg e in 1 paziente (<1%) nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in EGPA

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, la percentuale di pazienti che hanno avuto reazioni sistemiche (allergiche e non) è stata del 6% nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dell'1% nel gruppo placebo. Reazioni sistemiche allergiche/di ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dall'1% dei pazienti nel gruppo placebo. Reazioni

sistemiche non allergiche (angioedema) sono state riportate da 1 (1%) paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg e da nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in HES

Nello studio di 32 settimane controllato con placebo, 1 paziente (2%) ha riportato una reazione sistemica (altra) nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg (reazione cutanea multifocale) e nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni locali al sito di iniezione

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo l'incidenza di reazioni locali al sito di iniezione con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea e placebo era pari all'8% ed al 3%, rispettivamente.

Questi eventi sono stati tutti non gravi, di intensità da lieve a moderata e la maggior parte risolta nel giro di pochi giorni. Le reazioni locali al sito di iniezione si sono verificate soprattutto all'inizio del trattamento ed entro le prime 3 iniezioni e riportate con minor frequenza per le iniezioni successive.

Le manifestazioni più comunemente riferite con tali eventi includevano dolore, eritema, gonfiore, prurito e sensazione di bruciore.

CRSwNP

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. eritema, prurito) si sono verificate nel 2% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg rispetto al <1% nei pazienti trattati con placebo.

EGPA

In uno studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, gonfiore) si sono verificate con un tasso del 15% nei pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg rispetto al 13% nei pazienti che ricevevano placebo.

HES

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. bruciore, prurito) si sono verificate con un tasso del 7% nei pazienti trattati con mepolizumab 300 mg rispetto al 4% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico severo

Trentasette adolescenti (età 12-17 anni) sono stati arruolati in quattro studi controllati con placebo (25 trattati con mepolizumab per via endovenosa o sottocutanea) della durata da 24 a 52 settimane. Trentasei pazienti pediatrici (età 6-11 anni) hanno ricevuto mepolizumab per via sottocutanea per 12 settimane in uno studio in aperto della durata di 12 settimane. Dopo un'interruzione del trattamento per 8 settimane, 30 di questi pazienti hanno ricevuto mepolizumab per ulteriori 52 settimane. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse.

HES

Quattro adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati nello studio controllato con placebo 200622, un adolescente ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32

settimane. Tutti e 4 gli adolescenti hanno continuato nello studio 205203 di estensione in aperto di 20 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 1.500 mg sono state somministrate per via endovenosa in un trial clinico a pazienti con malattia eosinofila senza evidenza di tossicità dose-correlata.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da mepolizumab. In caso di sovradosaggio, deve essere fornito un trattamento di supporto al paziente e deve essere instaurato un adeguato monitoraggio, se necessario.

Una gestione ulteriore deve essere secondo indicazioni cliniche o in base alle raccomandazioni del Centro Antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, codice ATC: R03DX09.

Meccanismo d'azione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab inibisce la bioattività della IL-5 con potenza nanomolecolare bloccando il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili, di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Asma eosinofilo severo

In pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (adulti/adolescenti) a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, la conta geometrica media degli eosinofili nel sangue si è ridotta da un valore basale di 290 cellule/ μ L a un valore di 40 cellule/ μ L alla settimana 32 (n=182), una riduzione dell'84% rispetto a placebo.

Questa entità della riduzione degli eosinofili nel sangue è stata mantenuta in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n = 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo cui mepolizumab è stato somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici si sono ridotti da una conta di media geometrica al basale alla settimana 52 di 306 (n=16) a 48 (n=15) dopo somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) e da 331 a 44 cellule / μ L (n = 10) dopo 100 mg (per un peso \geq 40 kg), una riduzione rispetto al basale del 85% e l'87%, rispettivamente.

Negli adulti, negli adolescenti e nei bambini, questa entità della riduzione è stata osservata entro 4 settimane dal trattamento.

CRSwNP

Nei pazienti con CRSwNP, a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg di mepolizumab per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 390 cellule/ μ L (n=206) a 60 cellule/ μ L (n=126) alla settimana 52, che corrisponde a una riduzione della media geometrica dell'83% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

EGPA

Nei pazienti con EGPA, dopo una dose di 300 mg somministrata per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 177 cellule/ μ L (n=68) a 38 cellule/ μ L (n=64) alla settimana 52. C'è stata una riduzione media geometrica dell'83% rispetto al placebo e questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

HES

In pazienti con HES (adulti/adolescenti), dopo 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, è stata osservata una riduzione degli eosinofili nel sangue entro 2 settimane dal trattamento. Alla settimana 32, gli eosinofili del sangue sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 1460 cellule/ μ L (n = 54) a 70 cellule/ μ L (n = 48) ed è stata osservata una riduzione media geometrica del 92% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata mantenuta per altre 20 settimane nei pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio di estensione in aperto.

Immunogenicità

Asma eosinofilo severo, CRSwNP, EGPA e HES

In linea con la potenziale immunogenicità di proteine e peptidi per uso terapeutico, dopo il trattamento i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-mepolizumab. Negli studi controllati con placebo, 15/260 (6%) degli adulti e adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo trattati con una dose da 100 mg e 6/196 (3%) degli adulti con CRSwNP trattati con una dose di 100 mg, 1/68 (<2%) degli adulti con EGPA trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab e 1/53 (2%) di adulti e adolescenti con HES trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab per via sottocutanea avevano anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab.

Il profilo di immunogenicità di mepolizumab in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) o in pazienti con HES (n=102) trattati per 20 settimane in studi di estensione in aperto è stato simile a quello osservato negli studi controllati con placebo.

In bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo a seguito di somministrazione di 40 mg (per un peso < 40kg) o di 100 mg per via sottocutanea (per un peso \geq 40 kg), 2/35 (6%) hanno mostrato anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab durante la breve fase iniziale dello studio. Nessun bambino ha avuto anticorpi anti-mepolizumab rilevabili durante la fase a lungo termine dello studio. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati individuati in un paziente adulto con asma eosinofilo refrattario severo e in nessun paziente con CRSwNP, EGPA o HES. Gli anticorpi anti-mepolizumab non hanno impattato in modo apprezzabile la farmacocinetica e la farmacodinamica di mepolizumab nella maggior parte dei pazienti e non vi era alcuna evidenza di una correlazione tra titoli anticorpali e la variazione nel livello di eosinofili nel sangue.

Efficacia clinica

Asma eosinofilico severo

L'efficacia di mepolizumab nel trattamento di un gruppo mirato di pazienti con asma eosinofilico refrattario severo è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata da 24 a 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Questi pazienti includevano quelli rimasti non controllati (con almeno due riacutizzazioni severe nei 12 mesi precedenti) con il loro attuale standard di cura, ivi incluse elevate dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) più un trattamento (o trattamenti) di mantenimento supplementare(i), oppure pazienti dipendenti da corticosteroidi sistemici. Ulteriori trattamenti di mantenimento includevano beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione (LABA), modificatori deileucotrieni, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), teofillina, e corticosteroidi orali (OCS).

I due studi sulle riacutizzazioni MEA112997 e MEA115588 hanno arruolato un totale di 1192 pazienti, 60% donne, con età media di 49 anni (range 12-82). La percentuale di pazienti in mantenimento con OCS è stata del 31% e 24%, rispettivamente. I pazienti dovevano avere una storia di due o più riacutizzazioni severe che avevano richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale o sistemica negli ultimi 12 mesi e una funzione polmonare al basale ridotta (pre-broncodilatatore FEV₁ < 80% negli adulti e < 90% negli adolescenti). Il numero medio di riacutizzazioni nell'anno precedente era 3,6 e la media del FEV₁ predetto pre-broncodilatatore era del 60%. Nel corso degli studi i pazienti hanno continuato a ricevere il proprio medicinale per l'asma.

Per lo studio MEA115575 sul risparmio di corticosteroidi orali sono stati arruolati 135 pazienti totali (55% erano donne con età media di 50 anni) che erano in trattamento quotidiano con OCS (5-35 mg al giorno), ed elevate dosi di ICS in aggiunta ad un ulteriore medicinale di mantenimento.

Studio dose ranging di efficacia MEA112997 (DREAM)

Nello studio MEA112997, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico della durata di 52 settimane in 616 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo, mepolizumab ha ridotto in maniera significativa le riacutizzazioni di asma clinicamente significative (definite come peggioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi orali/sistemici e/o ospedalizzazione e/o visite al pronto soccorso) quando somministrato a dosi di 75 mg, 250 mg o 750 mg per via endovenosa rispetto al placebo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative alla settimana 52 nella popolazione intent to treat

	Mepolizumab per via endovenosa			Placebo n= 155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Tasso/anno riacutizzazioni	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuale di riduzione	48%	39%	52%	
Rapporto (95% CI)	0,52 (0,39;0,69)	0,61(0,46;0,81)	0,48 (0,36;0,64)	
Valore di p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studio MEA115588 sulla riduzione delle riacutizzazioni (MENSA)

MEA115588 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di mepolizumab come terapia aggiuntiva in 576 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo definita come livello di eosinofili nel sangue periferico maggiore o uguale a 150 cellule/ μ L all'inizio del trattamento oppure maggiore o uguale a 300 cellule/ μ L nei precedenti 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea, mepolizumab 75 mg somministrato per via endovenosa, o placebo una volta ogni 4 settimane per 32 settimane. L'endpoint primario era la frequenza di riacutizzazioni d'asma clinicamente significative e la loro riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) in entrambi i bracci di trattamento con mepolizumab rispetto al placebo. La tabella 2 riporta i risultati degli endpoint primari e secondari per i pazienti trattati con mepolizumab per via sottocutanea oppure con placebo.

Tabella 2: Risultati degli endpoint primari e secondari alla settimana 32 nella popolazione intent to treat (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 194	Placebo N= 191
Endpoint primari		
Frequenza di riacutizzazioni clinicamente significative		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,83	1,74
Percentuale di riduzione Rapporto (95% CI)	53% 0,47 (0,35;0,64)	-
Valore di p	<0,001	
Endpoint secondari		
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni/visite di pronto soccorso		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,08	0,20
Percentuale di riduzione Rapporto (95% CI)	61% 0,39 (0,18;0,83)	-
Valore di p	0,015	
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,03	0,10
Percentuale di riduzione Rapporto (95% CI)	69% 0,31 (0,11;0,91)	-
Valore di p	0,034	
FEV₁ (mL) pre-broncodilatatore alla settimana 32		
Basale (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Variazione media dal basale (SE)	183 (31)	86 (31)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11;184)	
Valore di p	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 32		
Basale (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Variazione media dal basale (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Valore di p	<0,001	

Riduzione del tasso di riacutizzazione in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale

La tabella 3 mostra i risultati di una analisi combinata dei due studi di riacutizzazione (MEA112997 e MEA115588) in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riacutizzazione nel braccio placebo aumenta con l'incremento della conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riduzione con mepolizumab era maggiore nei pazienti con livelli ematici di eosinofili più alti.

Tabella 3: Analisi combinata del tasso di riacutizzazioni clinicamente significative in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellule/μL		
n	123	66
Tasso annuo di riacutizzazione	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,67 (0,46;0,98)	---
da 150 a <300 cellule/μL		
n	139	86
Tasso annuo di riacutizzazione	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,72 (0,47;1,10)	---
da 300 a <500 cellule/μL		
n	109	76
Tasso annuo di riacutizzazione	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,62 (0,41;0,93)	---
\geq500 cellule/μL		
n	162	116
Tasso annuo di riacutizzazione	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,27 (0,19;0,37)	---

Studio MEA 115575 sulla riduzione dei corticosteroidi orali (SIRIUS)

Lo studio MEA115575 ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea sulla riduzione della necessità di mantenere i corticosteroidi orali (OCS) mantenendo il controllo dell'asma nei soggetti con asma eosinofilico refrattario severo. I pazienti avevano una conta degli eosinofili nel sangue \geq 150/ μ L al basale o una conta di \geq 300/ μ L nei 12 mesi precedenti allo screening.

Durante il periodo di trattamento ai pazienti sono stati somministrati mepolizumab o placebo una volta ogni 4 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno continuato a ricevere il consueto medicinale per l'asma con l'eccezione della loro dose di OCS che è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione degli OCS (settimane 4-20), purchè il controllo dell'asma fosse mantenuto.

In totale sono stati arruolati 135 pazienti: l'età media era di 50 anni, il 55% era di sesso femminile, il 48% era in trattamento con steroidi per via orale da almeno 5 anni. La dose equivalente media di prednisone al basale era pari a circa 13 mg al giorno.

L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose giornaliera di OCS (settimane 20-24), pur mantenendo il controllo dell'asma secondo categorie definite di riduzione della dose (vedere Tabella 4). Le categorie predefinite includevano la percentuale di riduzione in un intervallo dal 90 al 100% di riduzione,

fino a nessuna riduzione della dose di prednisone dalla fine della fase di ottimizzazione. Il confronto tra mepolizumab e placebo è stato statisticamente significativo ($p=0,008$).

Tabella 4: Risultati degli endpoint primari e secondari nello studio MEA115575

	Popolazione ITT	
	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 69	Placebo N= 66
Endpoint primari		
Percentuale di riduzione degli OCS rispetto al basale (settimane 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Nessuna diminuzione degli OCS/mancanza di controllo dell'asma/sospensione del trattamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2,39 (1,25;4,56)	
Valore di p	0,008	
Endpoint secondari (settimane 20-24)		
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/die	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1,67 (0,49;5,75)	
Valore di p	0,414	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤ 5 mg/die	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2,45 (1,12;5,37)	
Valore di p	0,025	
Riduzione mediana della dose giornaliera di OCS rispetto al basale (95% CI)	50,0 (20,0;75,0)	0,0 (-20,0;33,3)
Differenza mediana (95% CI)	-30,0 (-66,7;0,0)	
Valore di p	0,007	

Studi di estensione in aperto in asma eosinofilo refrattario severo MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

Il profilo di efficacia a lungo termine di mepolizumab nei pazienti con asma eosinofilo refrattario severo ($n=998$) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto MEA115666, MEA115661 e 201312 è stato generalmente coerente con i 3 studi controllati con placebo.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Lo studio 205687 (SYNAPSE) è stato uno studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato 407 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con CRSwNP. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere un punteggio VAS (Visual Analogue Scale) dei sintomi di ostruzione nasale di >5 su un punteggio massimo di 10, un punteggio complessivo dei sintomi VAS >7 su un punteggio massimo di 10 e un punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NP) ≥ 5 su un punteggio massimo di 8 (con un punteggio minimo di 2 in ciascuna cavità nasale). I pazienti dovevano anche aver avuto una storia di almeno un precedente intervento chirurgico per polipi nasali nei precedenti 10 anni.

Le caratteristiche basali chiave includevano il punteggio totale NP endoscopico medio (SD) 5,5 (1,29), il punteggio VAS di ostruzione nasale medio (SD) 9,0 (0,83), il punteggio VAS complessivo dei sintomi medio (SD) 9,1 (0,74), il punteggio VAS di perdita dell'olfatto medio (SD) 9,7 (0,72) e il punteggio Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) medio (SD) 64,1 (18,32). La media geometrica degli eosinofili era di 390 cellule/mcL (95% CI: 360, 420). Inoltre, il 27% dei pazienti aveva una malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (AERD) e il 48% dei pazienti aveva assunto almeno 1 ciclo di OCS per CRSwNP negli ultimi 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 100 mg di mepolizumab o placebo, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta alla terapia di base con corticosteroidi intranasali.

Gli endpoint co-primari erano la variazione rispetto al basale del punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e la variazione rispetto al basale del punteggio VAS medio di ostruzione nasale durante le settimane 49-52. L'endpoint secondario chiave era il tempo al primo intervento chirurgico NP fino alla settimana 52 (la chirurgia era definita come qualsiasi procedura che coinvolgeva strumenti che comportavano incisione e rimozione di tessuto [ad esempio polipectomia] nella cavità nasale). I pazienti che hanno ricevuto mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativamente maggiori (diminuzioni) nel punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e nel punteggio VAS dell'ostruzione nasale durante le settimane 49-52 rispetto al placebo, e tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi a favore di mepolizumab (vedere Tabella 5 e Figura 1).

Tabella 5: Riepilogo dei risultati per gli endpoint primari e secondari (popolazione intention to treat)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Endpoint co-primari		
Punteggio totale endoscopico alla settimana 52^a		
Punteggio mediano al basale (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Variazione mediana rispetto al basale	0,0	-1,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,73 (-1,11, - 0,34)
≥1-punto di miglioramento, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punti di miglioramento, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punteggio VAS di ostruzione nasale (settimane da 49 a 52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,82	-4,41
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
>1-punto di miglioramento, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punti di miglioramento, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Endpoint secondari chiave		
Tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali		
Soggetti sottoposti a chirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (95% IC) ^e		0.43 (0.25, 0.76)
Valore di p ^c		0.003
Altri endpoint secondari		
Punteggio VAS complessivo (Settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,90	-4,48
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2.5-punti di miglioramento (%) ^f	40	64

Punteggio totale SNOT-22 alla settimana 52^{a, g}		
n	198	205
Punteggio medio al basale (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Variazione mediana rispetto al basale	-14,0	-30,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
≥28-punti di miglioramento (%) ^f	32	54
Pazienti che richiedono corticosteroidi sistemici per polipi nasali fino alla Settimana 52		
Numero di pazienti con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio rispetto a Placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-value ^h		0,020
Punteggio VAS composito - sintomi nasali (settimane 49-52)^{a, i}		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,89	-3,96
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥2-punti di miglioramento (%) ^f	40	66
Punteggio VAS perdita dell'olfatto (settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	0,00	-0,53
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
>=3-punti di miglioramento (%) ^f	19	36

^a Ai pazienti con chirurgia nasale/sinuplastica prima della visita è stato assegnato il punteggio peggiore osservato prima della chirurgia nasale/sinuplastica. A coloro che si sono ritirati dallo studio senza chirurgia nasale/sinuplastica è stato assegnato il loro peggior punteggio osservato prima del ritiro dallo studio.

^b Basato sul test di Wilcoxon rank-sum.

^c Regressione quantile con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio basale e conta degli eosinofili ematici in base logaritmica (log(e)) al basale.

^d Un miglioramento di tre punti del punteggio VAS dell'ostruzione nasale è stato identificato come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^e Stimato da un modello di rischi proporzionali di Cox con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio endoscopico totale al basale (lettura centralizzata), punteggio VAS per l'ostruzione nasale al basale, conta degli eosinofili ematici al basale su base logaritmica (log(e)) e numero di interventi chirurgici precedenti (1, 2, >2 come ordinale).

^f La soglia di miglioramento è stata identificata come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^g Miglioramento osservato in tutti e 6 i domini dei sintomi e dell'impatto associati al CRSwNP.

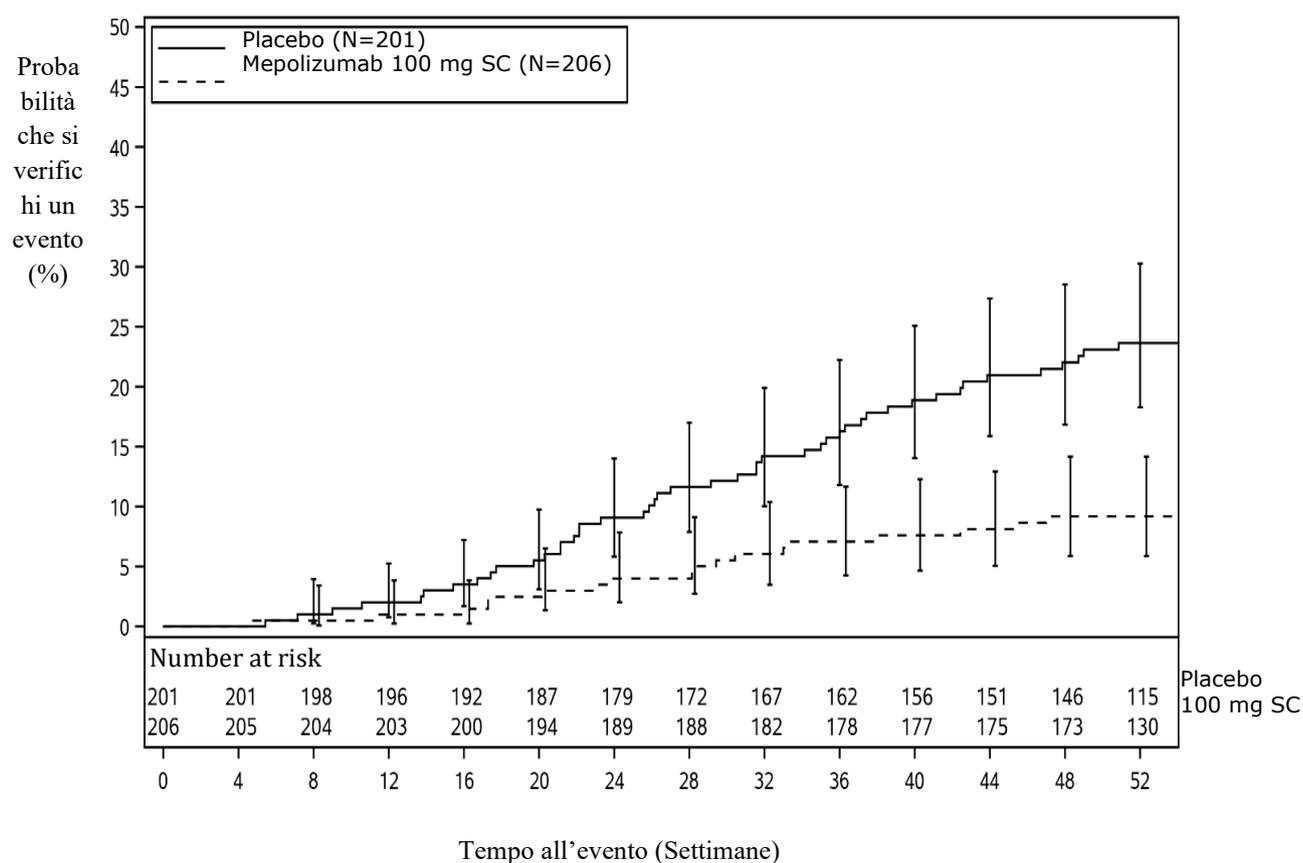
^h Analizzato utilizzando il modello di regressione logistica con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, numero di cicli OCS per NP negli ultimi 12 mesi (0, 1, >1 come ordinale), punteggio totale dei polipi nasali endoscopici al basale (lettura centrale), punteggio VAS di ostruzione nasale al basale e conteggio degli eosinofili ematici su base logaritmica (log(e)).

ⁱ Punteggio VAS composito di ostruzione nasale, secrezione nasale, muco in gola e perdita dell'olfatto.

Tempo al primo intervento chirurgico per poliposi nasale (NP)

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti nel gruppo mepolizumab avevano una probabilità inferiore di sottoporsi a chirurgia NP rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Il rischio di intervento chirurgico durante il periodo di trattamento è stato significativamente inferiore del 57% per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95% 0,25, 0,76; p=0,003).

Figura 1: Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali



Un'analisi post-hoc della percentuale di pazienti con intervento chirurgico ha mostrato una riduzione del 61% delle probabilità di intervento chirurgico rispetto al placebo (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Pazienti con CRSwNP con co-morbidità asma

In 289 (71%) pazienti con co-morbidità asma, analisi pre-specificate hanno mostrato miglioramenti negli endpoint co-primari coerenti con quelli osservati nella popolazione complessiva nei pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg rispetto al placebo. Inoltre, in questi pazienti, c'è stato un miglioramento superiore rispetto al basale alla settimana 52 del controllo dell'asma misurato attraverso il questionario di controllo dell'asma (ACQ 5) per mepolizumab 100 mg rispetto al placebo (variazione mediana [Q1, Q3] di -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], rispettivamente).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

MEA115921 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, che ha valutato 136 pazienti adulti con EGPA, che avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria, e che erano in terapia stabile con corticosteroidi orali (OCS; da $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/giorno prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa ciclofosfamide). Durante lo studio era consentito l'uso di un'ulteriore terapia standard di cura come trattamento di fondo. Il 53% (n=72) era anche in terapia immunosoppressiva stabile concomitante. I pazienti con EGPA con compromissione d'organo o a rischio di vita sono stati esclusi dallo studio MEA115921.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta al prednisolone/prednisone di fondo con o senza terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore.

Remissione

Gli endpoint co-primari erano la durata totale della remissione, definita come un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) =0 più una dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg al giorno, e la percentuale di pazienti in remissione sia a 36 che a 48 settimane di trattamento. BVAS=0 rappresenta l'assenza di vasculite attiva.

Rispetto al placebo, i pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 300 mg hanno maturato un tempo in remissione significativamente maggiore. Inoltre, rispetto al placebo, una proporzione significativamente maggiore di pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ha raggiunto la remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 (Tabella 6).

Per entrambi gli endpoint co-primari, rispetto al placebo, l'effetto benefico osservato dopo il trattamento con mepolizumab 300 mg era presente indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevessero una terapia immunosoppressiva in aggiunta ai corticosteroidi di fondo.

Utilizzando la definizione di remissione dell'endpoint secondario BVAS=0 più prednisolone/prednisone $\leq 7,5$ mg/giorno, i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg hanno anche maturato un tempo in remissione significativamente maggiore ($p < 0,001$), e una percentuale maggiore di pazienti era in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 ($p < 0,001$), rispetto al placebo.

Tabella 6: Analisi degli Endpoint Co-Primari

	Numero (%) di pazienti	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Durata della remissione maturata su 52 settimane		
0	55 (81)	32 (47)
Da >0 a <12 settimane	8 (12)	8 (12)
Da 12 a <24 settimane	3 (4)	9 (13)
Da 24 a <36 settimane	0	10 (15)
≥ 36 settimane	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95% IC	---	2,68, 13,03
Valore di p	---	<0.001
Pazienti in remissione alle Settimane 36 e 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95% IC	---	3,61, 77,56
Valore di p	---	<0,001

Un odds ratio > 1 favorisce il mepolizumab. Remissione: BVAS=0 e dose OCS ≤ 4 mg/giorno.

Recidiva

Rispetto al placebo, il tempo alla prima recidiva era significativamente più lungo per i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Inoltre, i pazienti che ricevevano mepolizumab avevano una riduzione del 50% del tasso di recidiva annuale rispetto al placebo: 1,14 vs 2,27, rispettivamente.

Riduzione dei corticosteroidi orali

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto una media giornaliera di OCS significativamente più bassa durante le Settimane 48-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Durante le Settimane 48-52, il 59% e il 44% dei pazienti trattati con mepolizumab hanno raggiunto una dose media giornaliera di OCS di $\leq 7,5$ mg e ≤ 4 mg rispettivamente rispetto al 33% e al 7% nel gruppo placebo. Il 18% dei pazienti nel gruppo mepolizumab è stato in grado di interrompere completamente l'OCS rispetto al 3% del gruppo placebo.

Questionario sul controllo dell'asma - 6 (ACQ-6)

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativi nel punteggio medio ACQ-6 durante le Settimane 49-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo

Sindrome ipereosinofila (HES)

Lo studio 200622 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 32 settimane che ha valutato 108 pazienti ≥ 12 anni con HES. I pazienti hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane mentre continuavano la terapia per HES. Nello studio 200622, la terapia HES includeva ma non era limitata a OCS, terapia immunosoppressiva, terapia citotossica o altre terapie sintomatiche associate a HES come l'omeprazolo. I pazienti che entravano nello studio avevano sperimentato almeno due riacutizzazioni di HES negli ultimi 12 mesi e avevano una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 1000 cellule/ μ L durante lo screening. I pazienti che erano positivi per la chinasi di fusione FIP1L1-PDGFR α sono stati esclusi dallo studio. L'endpoint primario dello studio 200622 era la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES durante il periodo di trattamento di 32 settimane. Una riacutizzazione della HES è stata definita come peggioramento dei segni e dei sintomi clinici della HES con conseguente necessità di aumentare l'OCS o aumentare/aggiungere terapia citotossica o immunosoppressiva per la HES o di ricevere OCS in cieco a causa dell'aumento degli eosinofili del sangue (in ≥ 2 occasioni). L'analisi primaria ha confrontato i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES o si sono ritirati dallo studio nei gruppi di trattamento con mepolizumab e placebo. Durante il periodo di trattamento di 32 settimane, il 50% in meno di pazienti ha manifestato una riacutizzazione della HES o si è ritirato dallo studio quando trattati con 300 mg di mepolizumab rispetto al placebo; 28% contro 56% rispettivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (vedi Tabella 7). Gli endpoint secondari erano il tempo alla prima riacutizzazione della HES, la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione della HES durante la settimana 20 fino alla settimana 32, il tasso di riacutizzazioni della HES e il cambiamento rispetto al basale nella severità dell'affaticamento. Tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi e fornivano supporto per l'endpoint primario (vedere Figura 2 e Tabella 8).

Tabella 7: Risultati dell'endpoint primario/analisi nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proporzione di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della HES		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	15 (28)	30 (56)
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES(%)	14 (26)	28 (52)
Pazienti senza riacutizzazione che si sono ritirati (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% IC)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH valore di p	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tempo alla prima riacutizzazione

I pazienti che hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab hanno avuto un aumento significativo del tempo alla prima riacutizzazione della HES rispetto al placebo. Il rischio della prima riacutizzazione della HES durante il periodo di trattamento è stato del 66 % più basso per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 % 0,18, 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva di Kaplan Meier per il tempo alla prima riacutizzazione della HES

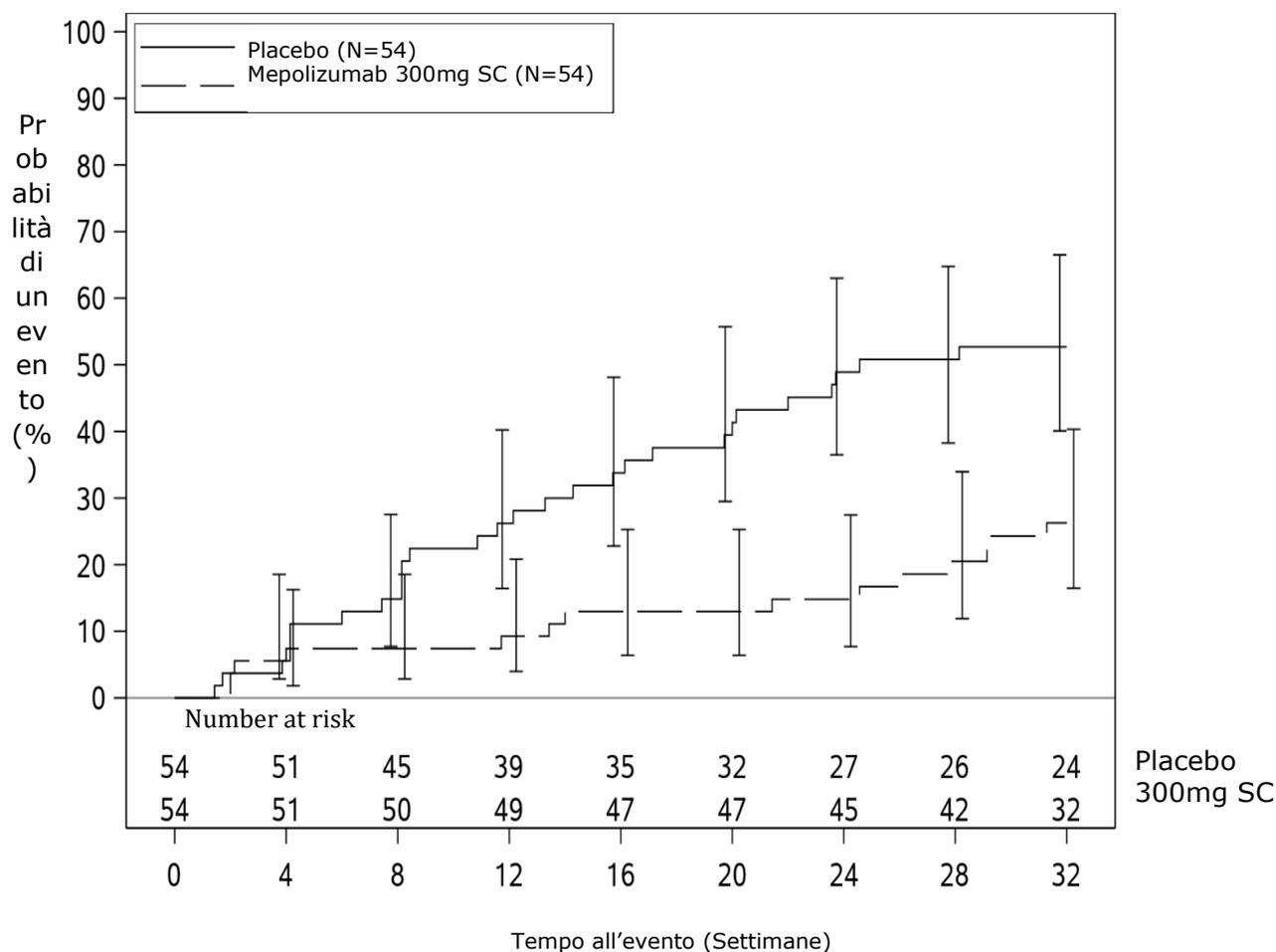


Tabella 8: Risultati di altri endpoint secondari nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Riacutizzazioni della HES durante la settimana 20 e fino alla settimana 32 compresa		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% IC)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH valore di p	0,02	
Tasso di riacutizzazioni della HES		
Tasso medio stimato/anno	0,50	1,46
Rate ratio (95% IC) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,002	
Variatione rispetto al basale dell'attività dell'affaticamento in base al Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (peggiore livello di affaticamento nelle ultime 24 ore) alla settimana 32^b		

Variazione mediana del BFI item 3	-0,66	0,32
Confronto (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,036	

^a Rate ratio <1 favorisce mepolizumab.

^b pazienti con dati mancanti inclusi con il peggior valore osservato. Scala BFI item 3: da 0 = nessun affaticamento a 10 = affaticamento massimo

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Estensione in aperto (OLE)

Lo studio 205203 era l'estensione in aperto di 20 settimane dello Studio 200622. La terapia per la HES è stata adattata in base allo standard di cura locale mantenendo il trattamento con mepolizumab a partire dalla Settimana 4. In questo studio l'effetto del trattamento con mepolizumab sulla riduzione delle riacutizzazioni della HES riportate durante lo studio 200622 è stato mantenuto per i pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio 205203, in cui il 94% (47/50) dei pazienti non ha manifestato una riacutizzazione. Nei 72 pazienti che hanno richiesto OCS durante le Settimane da 0 a 4 dell'OLE, il 28% dei pazienti ha ottenuto una riduzione media giornaliera della dose di OCS di $\geq 50\%$ durante le Settimane da 16 a 20.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo refrattario severo

Nello studio MEA115588 e nello studio in doppio cieco controllato con placebo 200862, sono stati arruolati 34 adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età). Di questi 34 soggetti: 12 hanno ricevuto placebo, 9 hanno ricevuto mepolizumab 75 mg per via endovenosa, e 13 hanno ricevuto 100 mg per via sottocutanea.

In un'analisi combinata di questi studi un 40% di riduzione nelle riacutizzazioni clinicamente significative è stato osservato negli adolescenti a seguito di trattamento con mepolizumab in confronto a placebo (rate ratio 0.60; 95% IC: 0.17, 2.10).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Non sono disponibili dati clinici nei bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni.

HES

Quattro adolescenti (da 12 a 17 anni) sono stati arruolati nello studio 200622; un adolescente ha ricevuto mepolizumab 300 mg e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. L'adolescente trattato con mepolizumab nello Studio 200622 di 32 settimane non ha avuto una riacutizzazione di HES. Tutti e 4 gli adolescenti hanno completato lo studio 200622 e continuato in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane 205203 in cui uno dei 4 adolescenti ha sperimentato una riacutizzazione della HES.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione per via sottocutanea nei pazienti con asma e CRSwNP, mepolizumab ha manifestato una farmacocinetica all'incirca proporzionale alla dose in un intervallo di dosi da 12,5 mg a 250 mg.

La somministrazione sottocutanea di mepolizumab 300 mg ha avuto circa tre volte l'esposizione sistemica di mepolizumab 100 mg.

Dopo la somministrazione di una singola dose sottocutanea da 100 mg in soggetti sani, l'esposizione sistemica al mepolizumab era paragonabile tra le formulazioni.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in soggetti sani o nei pazienti con asma, mepolizumab è stato assorbito lentamente, con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) che va da 4 a 8 giorni.

In seguito ad una singola somministrazione sottocutanea nell'addome, coscia o braccio di soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di mepolizumab era del 64%, 71% e 75%, rispettivamente. In pazienti con asma la biodisponibilità assoluta di mepolizumab somministrato per via sottocutanea nel braccio variava da 74% a 80%. In seguito a somministrazione sottocutanea ripetuta ogni 4 settimane, c'è un accumulo di circa il doppio allo steady state.

Distribuzione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, mepolizumab si distribuisce con un volume medio di distribuzione di 55-85 mL/kg.

Biotrasformazione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato degradato dagli enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nel corpo e non limitati al tessuto epatico.

Eliminazione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, la clearance sistemica media (CL) variava da 1,9 a 3,3 mL/giorno/kg, con un'emivita media terminale di circa 20 giorni. Dopo la somministrazione sottocutanea di mepolizumab l'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 16 a 22 giorni. In un'analisi farmacocinetica di popolazione la clearance sistemica di mepolizumab era di 3,1 mL/giorno/kg.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei pazienti anziani (≥ 65 anni) in tutti gli studi clinici (N=90). Tuttavia, nell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'erano indicazioni di un effetto dovuto all'età sulla farmacocinetica di mepolizumab in un intervallo di età dai 12 agli 82 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mepolizumab. Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina i cui valori siano tra 50 e 80 mL/min. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 mL/min.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mepolizumab. Poiché mepolizumab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, non è atteso che le modificazioni della funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di mepolizumab.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo e HES

Nella popolazione pediatrica sono disponibili dati limitati di farmacocinetica (59 pazienti con esofagite eosinofila, 55 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo e un paziente con HES). La farmacocinetica

di mepolizumab per via endovenosa è stata valutata da analisi farmacocinetiche di popolazione in uno studio pediatrico condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con esofagite eosinofila. La farmacocinetica pediatrica era ampiamente prevedibile in base a quella degli adulti, dopo aver tenuto conto del peso corporeo. La farmacocinetica di mepolizumab in pazienti adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo inclusi negli studi di fase 3 è stata coerente con quella degli adulti (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica pediatrica in seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata studiata in uno studio in aperto, non controllato, della durata di 12 settimane.

La farmacocinetica nella popolazione pediatrica era ampiamente comparabile con quella osservata negli adulti e negli adolescenti, avendo tenuto conto del peso corporeo e della biodisponibilità. La biodisponibilità assoluta per via sottocutanea appare completa in confronto a quella osservata negli adulti e negli adolescenti, che è del 76%. L'esposizione a seguito di somministrazione sottocutanea di 40 mg (per un peso <40 kg) o di 100 mg (per un peso ≥ 40 kg) è stata di 1,32 e 1,97 volte quella osservata negli adulti con 100 mg.

La ricerca di un regime sottocutaneo di 40 mg somministrati ogni 4 settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni in un range ampio di peso corporeo compreso tra 15 e 70 kg con modellizzazione di PK e simulazione, predice che l'esposizione a questo regime di dosaggio rimne in media entro il 38% degli adulti che hanno ricevuto 100 mg. Questo regime di dosaggio è considerato accettabile dato l'alto indice terapeutico di mepolizumab.

EGPA

La farmacocinetica di mepolizumab nei bambini (da 6 a 17 anni) con EGPA è stata predetta mediante modellizzazione e simulazione di dati, sulla base della farmacocinetica in altre malattie eosinofiliche, e ci si aspetta che sia coerente con quella osservata nei bambini con asma eosinofilo severo. La posologia raccomandata nei bambini da 6 a 11 anni in un intervallo di peso ampio di 15-70 kg predice che l'esposizione rimanga in media entro il 26% degli adulti che hanno ricevuto 300 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poichè mepolizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi sulla genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia animale

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o degli studi di tossicità a dosi ripetute nelle scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea alle scimmie è stata associata ad una riduzione nella conta degli eosinofili periferici e del polmone, con nessun rilievo tossicologico.

Si ritiene che gli eosinofili siano associati alla risposta immunitaria ad alcune infezioni sostenute da parassiti. Studi condotti nei topi trattati con anticorpi anti IL-5 o geneticamente carenti di IL-5 o eosinofili non hanno mostrato una riduzione della capacità di eliminare infezioni parassitarie.

La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Fertilità

In uno studio di fertilità e di tossicità riproduttiva generale nei topi eseguito con un anticorpo analogo che inibisce la IL-5 nei topi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. Questo studio non ha compreso la discendenza o una valutazione funzionale della discendenza.

Gravidanza

Nelle scimmie mepolizumab non ha avuto alcun effetto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale e post-natale della progenie (compresa la funzione immununitaria).

Non sono stati eseguiti esami per le malformazioni scheletriche o interne. I dati nelle scimmie cynomolgus dimostrano che mepolizumab attraversa la placenta. Le concentrazioni di mepolizumab erano circa 1,2-2,4 volte superiori nei cuccioli rispetto alle madri per diversi mesi dopo il parto e non hanno influenzato il sistema immunitario dei bambini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Acido citrico monoidrato
Polisorbato 80
Disodio edetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nell'imballaggio originale per proteggere dalla luce.

Se necessario, la penna preriempita e la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) possono essere rimosse dal frigorifero e conservate nella confezione non aperta per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30°C), quando sono protette dalla luce. La confezione deve essere eliminata se lasciata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

La penna preriempita o la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) devono essere somministrate entro 8 ore dall'apertura della confezione. La confezione deve essere eliminata se non somministrata entro 8 ore.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro Tipo I con ago fisso (acciaio inox) in una penna preriempita.

Confezioni:

1 penna preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite

Confezione multipla che contiene 9 (9 confezioni da 1) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro di Tipo I con ago fisso (acciaio inox) e protezione passiva dell'ago di sicurezza.

Confezioni:

1 siringa preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

Confezione multipla che contiene 9 (9 confezioni da 1) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 mL di soluzione in una siringa di vetro da 1 mL di tipo 1 con ago fisso (acciaio inox) e protezione passiva dell'ago di sicurezza.

Confezioni:

1 siringa preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente. Il liquido deve essere da limpido a opalescente, incolore, da giallo pallido a marrone pallido. Se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particelle, non deve essere utilizzata.

Dopo aver rimosso la penna preriempita o la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) dal frigorifero, lasciare che la penna o la (le) siringa (siringhe) raggiungano la temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di iniettare Nucala.

Alla fine del foglio illustrativo sono fornite istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala in una penna preriempita o insiringhe preriempite.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublino 24

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/15/1043/003 1 penna preriempita

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) penne preriempite (confezione multipla)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) penne preriempite (confezione multipla)

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1043/005 1 siringa preriempita
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1043/009 1 siringa preriempita
EU/1/15/1043/010 3 (3x1) siringhe preriempite (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Dicembre 2015

Data del rinnovo più recente: 10 Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 100 mg di mepolizumab.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere liofilizzata di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma eosinofilico severo

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilico refrattario severo in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria.

Sindrome ipereosinofila (HES)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nucala deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinofilico refrattario severo o CRSwNP, EGPA o HES.

Posologia

Asma eosinofilico severo

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, almeno con cadenza annuale, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della severità della malattia del paziente e in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.

CRSwNP

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è indicato per il trattamento a lungo termine. Deve essere presa in considerazione la necessità di ricorrere a trattamenti alternativi nei pazienti che non hanno manifestato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la CRSwNP. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 24 settimane.

EGPA

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione (vedere paragrafo 5.2).

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni di peso ≥ 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 200 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni di peso < 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al miglioramento del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni dell'EGPA potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

HES

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno, in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al livello del controllo dei sintomi.

I pazienti che sviluppano manifestazioni di HES potenzialmente letali devono inoltre essere valutati sulla necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono ancora state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Bambini dai 6 ai 17 anni

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età tra i 6 e i 17 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata determinata da limitati studi di efficacia, farmacocinetica e farmacodinamica ed è supportata da modellizzazione e simulazione di dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

CRSwNP nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni con CRSwNP non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

EGPA nei bambini di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Non ci sono dati disponibili.

HES nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Nucala deve essere somministrato solo tramite iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario. L'iniezione può essere fatta nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Per dosi che richiedono più di un'iniezione, si raccomanda di somministrare ciascuna di esse ad almeno 5 cm di distanza.

La polvere deve essere ricostituita prima della somministrazione e la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Ogni fiala di mepolizumab deve essere utilizzata per un solo paziente, ed ogni residuo di medicinale nella fiala deve essere smaltito.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali di origine biologica, il nome del prodotto somministrato e il numero del lotto di produzione devono essere chiaramente registrati.

Riacutizzazioni dell'asma

Mepolizumab non deve essere usato per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma.

Durante il trattamento, possono verificarsi sintomi indesiderati correlati all'asma o riacutizzazioni. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se l'asma rimane incontrollata o peggiora dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Non è raccomandata l'interruzione improvvisa dei corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con mepolizumab. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se necessaria, deve essere graduale ed eseguita sotto la supervisione di un medico.

Ipersensibilità e reazioni correlate alla somministrazione

A seguito della somministrazione di mepolizumab si sono verificate reazioni sistemiche acute e ritardate, incluse reazioni di ipersensibilità (ad es. anafilassi, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, broncospasmo, ipotensione). Tali reazioni, generalmente, si verificano entro poche ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno avuto un inizio ritardato (ad esempio, generalmente entro alcuni giorni). Queste reazioni si possono verificare per la prima volta dopo un lungo periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8). In caso di una reazione di ipersensibilità, deve essere avviato un trattamento appropriato come clinicamente indicato.

Infezioni da parassiti

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con pre-esistenti infezioni da elminti devono essere trattati prima di iniziare la terapia. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con mepolizumab e non rispondono al trattamento antielmintico, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea della terapia.

EGPA con compromissione d'organo o pericolosa per la vita

Nucala non è stato studiato in pazienti con manifestazioni di EGPA da compromissione d'organo o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.2).

HES potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato nei pazienti con manifestazioni potenzialmente letali di HES (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di mepolizumab. L'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-6), attraverso l'interazione con i loro recettori specifici sugli epatociti, hanno dimostrato di sopprimere la formazione di enzimi CYP450 e trasportatori di farmaci, tuttavia, l'innalzamento dei marcatori sistemici pro-infiammazione nell'asma eosinofilo refrattario severo è minimo e non c'è evidenza dell'espressione del recettore alfa IL-5 sugli epatociti. Il potenziale di interazioni con mepolizumab è quindi considerato basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati (meno di 300 esiti della gravidanza) dell'uso di mepolizumab in donne in gravidanza.

Mepolizumab attraversa la barriera placentare nelle scimmie. Studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale danno a carico del feto umano non è noto.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nucala durante la gravidanza. La somministrazione di Nucala alle donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo qualora il beneficio atteso per la madre sia maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'escrezione di mepolizumab nel latte materno. Tuttavia, mepolizumab è stato escreto nel latte di scimmie *Cynomolgus* con concentrazioni inferiori allo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

È necessario stabilire se interrompere l'allattamento o la terapia con Nucala tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti negativi dei trattamenti anti-IL5 sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nucala non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo condotti nei pazienti adulti e adolescenti con asma eosinofilico refrattario severo, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (20%), reazioni al sito di iniezione (8%) e mal di schiena (6%).

CRSwNP

In uno studio controllato con placebo nei pazienti con CRSwNP, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (18%) e mal di schiena (7%).

EGPA

In uno studio controllato con placebo in pazienti con EGPA, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (32%), reazioni al sito di iniezione (15%) e mal di schiena (13%). Reazioni allergiche, sistemiche/ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti con EGPA.

HES

In uno studio controllato con placebo in pazienti con HES, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (13%), infezione del tratto urinario (9%), reazioni al sito di iniezione e piressia (7% ciascuna).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente presenta gli effetti indesiderati degli studi controllati con placebo nell'asma eosinofilico severo da pazienti che ricevono mepolizumab 100 mg per via sottocutanea (SC) (n= 263), da uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane in pazienti con CRSwNP che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg SC (n=206), in pazienti con EGPA che ricevono mepolizumab 300 mg SC (n=68), in uno studio in doppio cieco controllato con placebo di 32 settimane in pazienti con HES che ricevevano mepolizumab 300 mg SC (n= 54), e da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione. Dati di sicurezza sono inoltre disponibili da studi di estensione in aperto in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n= 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni).

Il profilo di sicurezza di mepolizumab nei pazienti con HES (n=102) arruolati in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane era simile al profilo di sicurezza dei pazienti nello studio controllato con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore Infezioni del tratto urinario	Comune

	Faringite Herpes zoster**	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (sistemiche di natura allergica)* Anafilassi**	Comune Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena Artralgia**	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate alla somministrazione (sistemiche di natura non allergica)*** Reazioni locali al sito di iniezione Piressia	Comune

*Reazioni sistemiche tra cui ipersensibilità sono state riportate con un'incidenza complessiva paragonabile a quella del placebo negli studi condotti su asma eosinofilo severo. Per esempi delle manifestazioni riportate associate all'uso del medicinale, nonché per una descrizione del tempo necessario all'esordio, vedere paragrafo 4.4.

**Da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

***Le manifestazioni più comuni associate a reazioni sistemiche di natura non allergica correlate alla somministrazione da pazienti inclusi negli studi condotti su asma eosinofilo severo sono state eruzione cutanea, vampate e mialgia; queste manifestazioni sono state segnalate raramente e in < 1% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, nella CRSwNP

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, sono state riportate reazioni allergiche sistemiche (ipersensibilità di tipo I) in 2 pazienti (<1%) nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg e in nessun paziente nel gruppo placebo. Altre reazioni sistemiche non sono state riportate da alcun paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 100 mg e in 1 paziente (<1%) nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in EGPA

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, la percentuale di pazienti che hanno avuto reazioni sistemiche (allergiche e non) è stata del 6% nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dell'1% nel gruppo placebo. Reazioni sistemiche allergiche/d'ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dall'1% dei pazienti nel gruppo placebo. Reazioni

sistemiche non allergiche (angioedema) sono state riportate da 1 (1%) paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg e da nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in HES

Nello studio di 32 settimane controllato con placebo, 1 paziente (2%) ha riportato una reazione sistemica (altra) nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg (reazione cutanea multifocale) e nessun paziente nel gruppo placebo.

Le reazioni locali al sito di iniezione

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo l'incidenza di reazioni locali al sito di iniezione con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea e placebo era pari all'8% ed al 3%, rispettivamente.

Questi eventi sono stati tutti non gravi, di intensità da lieve a moderata e la maggior parte risolta nel giro di pochi giorni. Le reazioni locali al sito di iniezione si sono verificate soprattutto all'inizio del trattamento ed entro le prime 3 iniezioni e riportate con minor frequenza per le iniezioni successive.

Le manifestazioni più comunemente riferite con tali eventi includevano dolore, eritema, gonfiore, prurito e sensazione di bruciore.

CRSwNP

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. eritema, prurito) si sono verificate nel 2% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg rispetto al <1% nei pazienti trattati con placebo.

EGPA

In uno studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, gonfiore) si sono verificate con un tasso del 15% nei pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg rispetto al 13% nei pazienti che ricevevano placebo.

HES

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. bruciore, prurito) si sono verificate con un tasso del 7% nei pazienti trattati con mepolizumab 300 mg rispetto al 4% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico severo

Trentasette adolescenti (età 12-17 anni) sono stati arruolati in quattro studi controllati con placebo (25 trattati con mepolizumab per via endovenosa o sottocutanea) della durata da 24 a 52 settimane. Trentasei pazienti pediatrici (età 6-11 anni) hanno ricevuto mepolizumab per via sottocutanea per 12 settimane in uno studio in aperto della durata di 12 settimane. Dopo un'interruzione del trattamento per 8 settimane, 30 di questi pazienti hanno ricevuto mepolizumab per ulteriori 52 settimane. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse.

HES

Quattro adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati nello studio controllato con placebo 200622, un adolescente ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. Tutti e 4 gli adolescenti hanno continuato nello studio 205203 di estensione in aperto di 20 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 1.500 mg sono state somministrate per via endovenosa in un trial clinico a pazienti con malattia eosinoflica senza evidenza di tossicità dose-correlata.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da mepolizumab. In caso di sovradosaggio, deve essere fornito un trattamento di supporto al paziente e deve essere instaurato un adeguato monitoraggio, se necessario.

Una gestione ulteriore deve essere secondo indicazioni cliniche o in base alle raccomandazioni del Centro Antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, codice ATC: R03DX09.

Meccanismo d'azione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab inibisce la bioattività della IL-5 con potenza nanomolecolare bloccando il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili, di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Asma eosinofilico severo

In pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (adulti/adolescenti) a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, la conta geometrica media degli eosinofili nel sangue si è ridotta da un valore basale di 290 cellule/ μ L a un valore di 40 cellule/ μ L alla settimana 32 (n=182), una riduzione dell'84% rispetto a placebo.

Questa entità della riduzione degli eosinofili nel sangue è stata mantenuta in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n = 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilico refrattario severo cui mepolizumab è stato somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici si sono ridotti da una conta di media geometrica al basale alla settimana 52 di 306 (n=16) a 48 (n =15) dopo somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) e da 331 a 44 cellule / μ L (n = 10) dopo 100 mg (per un peso \geq 40 kg), una riduzione rispetto al basale del 85% e l'87%, rispettivamente. In adulti, adolescenti e bambini, questo ordine di grandezza di riduzione è stato osservato entro le 4 settimane di trattamento.

CRSwNP

Nei pazienti con CRSwNP, a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg di mepolizumab per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 390 cellule/ μ L (n=206) a 60 cellule/ μ L (n=126) alla settimana 52, che corrisponde a una riduzione della media geometrica dell'83% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

EGPA

Nei pazienti con EGPA, dopo una dose di 300 mg somministrata per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 177 cellule/ μ L (n=68) a 38 cellule/ μ L (n=64) alla settimana 52. C'è stata una riduzione media geometrica dell'83% rispetto al placebo e questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

HES

In pazienti con HES (adulti/adolescenti), dopo 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, è stata osservata una riduzione degli eosinofili nel sangue entro 2 settimane dal trattamento. Alla settimana 32, gli eosinofili del sangue sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 1460 cellule/ μ L (n = 54) a 70 cellule/ μ L (n = 48) ed è stata osservata una riduzione media geometrica del 92% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata mantenuta per altre 20 settimane nei pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio di estensione in aperto.

Immunogenicità

Asma eosinofilico severo, CRSwNP, EGPA e HES

In linea con la potenziale immunogenicità di proteine e peptidi per uso terapeutico, dopo il trattamento i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-mepolizumab. Negli studi controllati con placebo, 15/260 (6%) degli adulti e adolescenti con asma eosinofilico refrattario severo trattati con una dose da 100 mg e 6/196 (3%) degli adulti con CRSwNP trattati con una dose di 100 mg, 1/68 (<2%) degli adulti con EGPA trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab e 1/53 (2%) di adulti e adolescenti con HES trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab per via sottocutanea avevano anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab.

Il profilo di immunogenicità di mepolizumab in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) o in pazienti con HES (n=102) trattati per 20 settimane in studi di estensione in aperto è stato simile a quello osservato negli studi controllati con placebo.

In bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilico refrattario severo a seguito di somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) o di 100 mg per via sottocutanea (per un peso \geq 40 kg), 2/35 (6%) hanno mostrato anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab durante la breve fase iniziale dello studio. Nessun bambino ha avuto anticorpi anti-mepolizumab rilevabili durante la fase a lungo termine dello studio. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati individuati in un paziente adulto con asma eosinofilico refrattario severo e in nessun paziente con CRSwNP, EGPA o HES. Gli anticorpi anti-mepolizumab non hanno impattato in modo apprezzabile la farmacocinetica e la farmacodinamica di mepolizumab nella maggior parte dei pazienti e non vi era alcuna evidenza di una correlazione tra titoli anticorpali e la variazione nel livello di eosinofili nel sangue.

Efficacia clinica

Asma eosinofilico severo

L'efficacia di mepolizumab nel trattamento di un gruppo mirato di pazienti con asma eosinofilico refrattario severo è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata da 24 a 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Questi pazienti includevano quelli rimasti non controllati (con almeno due riacutizzazioni gravi nei 12 mesi precedenti) con il loro attuale standard di cura, ivi incluse elevate dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) più un trattamento (o trattamenti) di mantenimento supplementare(i), oppure pazienti dipendenti da corticosteroidi sistemici. Ulteriori trattamenti di mantenimento includevano beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione (LABA), modificatori deileucotrieni, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), teofillina, e corticosteroidi orali (OCS).

I due studi sulle riacutizzazioni MEA112997 e MEA115588 hanno arruolato un totale di 1192 pazienti, 60% donne, con età media di 49 anni (range 12-82). La percentuale di pazienti in mantenimento con OCS è stata del 31% e 24%, rispettivamente. I pazienti dovevano avere una storia di due o più riacutizzazioni gravi che avevano richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale o sistemica negli ultimi 12 mesi e una funzione polmonare al basale ridotta (pre-broncodilatatore FEV₁ < 80% negli adulti e < 90% negli adolescenti). Il numero medio di riacutizzazioni nell'anno precedente era 3,6 e la media del FEV₁ predetto pre-broncodilatatore era del 60%. Nel corso degli studi i pazienti hanno continuato a ricevere il proprio medicinale per l'asma.

Per lo studio MEA115575 sul risparmio di corticosteroidi orali sono stati arruolati 135 pazienti totali (55% erano donne con età media di 50 anni) che erano in trattamento quotidiano con OCS (5-35 mg al giorno), ed elevate dosi di ICS in aggiunta ad un ulteriore medicinale di mantenimento.

Studio dose ranging di efficacia MEA112997 (DREAM)

Nello studio MEA112997, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico della durata di 52 settimane in 616 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo, mepolizumab ha ridotto in maniera significativa le riacutizzazioni di asma clinicamente significative (definite come peggioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi orali/sistemici e/o ospedalizzazione e/o visite al pronto soccorso) quando somministrato a dosi di 75 mg, 250 mg o 750 mg per via endovenosa rispetto al placebo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative alla settimana 52 nella popolazione intent to treat

	Mepolizumab per via endovenosa			Placebo n=155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Tasso/anno riacutizzazioni	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuale di riduzione	48%	39%	52%	
Rapporto (95% CI)	0,52 (0,39;0,69)	0,61(0,46;0,81)	0,48 (0,36;0,64)	
Valore di p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studio MEA115588 sulla riduzione delle riacutizzazioni (MENSA)

MEA115588 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di mepolizumab come terapia aggiuntiva in 576 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo definita come livello di eosinofili nel sangue periferico maggiore o uguale a 150 cellule/ μ L all'inizio del trattamento oppure maggiore o uguale a 300 cellule/ μ L nei precedenti 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea, mepolizumab 75 mg somministrato per via endovenosa, o placebo una volta ogni 4 settimane per 32 settimane. L'endpoint primario era la frequenza di riacutizzazioni d'asma clinicamente significative e la loro riduzione

statisticamente significativa ($p < 0,001$) in entrambi i bracci di trattamento con mepolizumab rispetto al placebo. La tabella 2 riporta i risultati degli endpoint primari e secondari per i pazienti trattati con mepolizumab per via sottocutanea oppure con placebo.

Tabella 2: Risultati degli endpoint primari e secondari alla settimana 32 nella popolazione intent to treat (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 194	Placebo N= 191
Endpoint primari		
Frequenza di riacutizzazioni clinicamente significative		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,83	1,74
Percentuale di riduzione	53%	-
Rapporto (95% CI)	0,47 (0,35;0,64)	
Valore di p	<0,001	
Endpoint secondari		
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni/visite di pronto soccorso		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,08	0,20
Percentuale di riduzione	61%	-
Rapporto (95% CI)	0,39 (0,18;0,83)	
Valore di p	0,015	
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,03	0,10
Percentuale di riduzione	69%	-
Rapporto (95% CI)	0,31 (0,11;0,91)	
Valore di p	0,034	
FEV₁ (mL) pre-broncodilatatore alla settimana 32		
Basale (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Variazione media dal basale (SE)	183 (31)	86 (31)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11;184)	
Valore di p	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 32		
Basale (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Variazione media dal basale (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Valore di p	<0,001	

Riduzione del tasso di riacutizzazione in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale

La tabella 3 mostra i risultati di una analisi combinata dei due studi di riacutizzazione (MEA112997 e MEA115588) in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riacutizzazione nel braccio

placebo aumenta con l'incremento della conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riduzione con mepolizumab era maggiore nei pazienti con livelli ematici di eosinofili più alti.

Tabella 3: Analisi combinata del tasso di riacutizzazioni clinicamente significative in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellule/μL		
n	123	66
Tasso annuo di riacutizzazione	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,67 (0,46;0,98)	---
da 150 a <300 cellule/μL		
n	139	86
Tasso annuo di riacutizzazione	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,72 (0,47;1,10)	---
da 300 a <500 cellule/μL		
n	109	76
Tasso annuo di riacutizzazione	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
\geq500 cellule/μL		
n	162	116
Tasso annuo di riacutizzazione	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,27 (0,19;0,37)	---

Studio MEA 115575 (SIRIUS) sulla riduzione dei corticosteroidi orali

Lo studio MEA115575 ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea sulla riduzione della necessità di mantenere i corticosteroidi orali (OCS) mantenendo il controllo dell'asma nei soggetti con asma eosinofilico refrattario- severo. I pazienti avevano una conta degli eosinofili nel sangue \geq 150/ μ L al basale o una conta di \geq 300/ μ L nei 12 mesi precedenti allo screening.

Durante il periodo di trattamento ai pazienti sono stati somministrati mepolizumab o placebo una volta ogni 4 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno continuato a ricevere il consueto medicinale per l'asma con l'eccezione della loro dose di OCS che è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione degli OCS (settimane 4-20), purchè il controllo dell'asma fosse mantenuto.

In totale sono stati arruolati 135 pazienti: l'età media era di 50 anni, il 55% era di sesso femminile, il 48% era in trattamento con steroidi per via orale da almeno 5 anni. La dose equivalente media di prednisone al basale era pari a circa 13 mg al giorno.

L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose giornaliera di OCS (settimane 20-24), pur mantenendo il controllo dell'asma secondo categorie definite di riduzione della dose (vedere Tabella 4). Le categorie predefinite includevano la percentuale di riduzione in un intervallo dal 90 al 100% di riduzione, fino a nessuna riduzione della dose di prednisone dalla fine della fase di ottimizzazione. Il confronto tra mepolizumab e placebo è stato statisticamente significativo ($p=0,008$).

Tabella 4: Risultati degli endpoint primari e secondari nello studio MEA115575

	Popolazione ITT	
	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 69	Placebo N= 66
Endpoint primari		
Percentuale di riduzione degli OCS rispetto al basale (settimane 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Nessuna diminuzione degli OCS/mancanza di controllo dell'asma/sospensione del trattamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valore di p	0,008	
Endpoint secondari (settimane 20-24)		
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/die	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1,67 (0,49;5,75)	
Valore di p	0,414	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤5mg/die	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2,45 (1,12;5,37)	
Valore di p	0,025	
Riduzione mediana della dose giornaliera di OCS rispetto al basale (95% CI)	50,0 (20,0;75,0)	0,0 (-20,0;33,3)
Differenzamediana (95% CI)	-30,0 (-66,7;0,0)	
Valore di p	0,007	

Studi di estensione in aperto in asma eosinofilo refrattario severo MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

Il profilo di efficacia a lungo termine di mepolizumab nei pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto MEA115666, MEA115661 e 201312 è stato generalmente coerente con i 3 studi controllati con placebo.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Lo studio 205687 (SYNAPSE) è stato uno studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato 407 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con CRSwNP. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere un punteggio VAS (Visual Analogue Scale) dei sintomi di ostruzione nasale di >5 su un punteggio massimo di 10, un punteggio complessivo dei sintomi VAS >7 su un punteggio massimo di 10 e un punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NP) ≥5 su un punteggio massimo di 8 (con un punteggio minimo di 2 in ciascuna cavità nasale). I pazienti dovevano anche aver avuto una storia di almeno un precedente intervento chirurgico per polipi nasali nei precedenti 10 anni.

Le caratteristiche basali chiave includevano il punteggio totale NP endoscopico medio (SD) 5,5 (1,29), il punteggio VAS di ostruzione nasale medio (SD) 9,0 (0,83), il punteggio VAS complessivo dei sintomi medio (SD) 9,1 (0,74), il punteggio VAS di perdita dell'olfatto medio (SD) 9,7 (0,72) e il punteggio Sino-

Nasal Outcome Test (SNOT-22) medio (SD) 64,1 (18,32). La media geometrica degli eosinofili era di 390 cellule/mcL (95% CI: 360, 420). Inoltre, il 27% dei pazienti aveva una malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (AERD) e il 48% dei pazienti aveva assunto almeno 1 ciclo di OCS per CRSwNP negli ultimi 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 100 mg di mepolizumab o placebo, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta alla terapia di base con corticosteroidi intranasali.

Gli endpoint co-primari erano la variazione rispetto al basale del punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e la variazione rispetto al basale del punteggio VAS medio di ostruzione nasale durante le settimane 49-52. L'endpoint secondario chiave era il tempo al primo intervento chirurgico NP fino alla settimana 52 (la chirurgia era definita come qualsiasi procedura che coinvolgeva strumenti che comportavano incisione e rimozione di tessuto [ad esempio polipectomia] nella cavità nasale). I pazienti che hanno ricevuto mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativamente maggiori (diminuzioni) nel punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e nel punteggio VAS dell'ostruzione nasale durante le settimane 49-52 rispetto al placebo, e tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi a favore di mepolizumab (vedere Tabella 5 e Figura 1).

Tabella 5: Riepilogo dei risultati per gli endpoint primari e secondari (popolazione intention to treat)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Endpoint co-primari		
Punteggio totale endoscopico alla settimana 52^a		
Punteggio mediano al basale (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Variazione mediana rispetto al basale	0,0	-1,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,73 (-1,11, - 0,34)
≥1-punto di miglioramento, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punti di miglioramento, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punteggio VAS di ostruzione nasale (settimane da 49 a 52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,82	-4,41
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
>1-punto di miglioramento, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punti di miglioramento, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Endpoint secondari chiave		
Tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali		
Soggetti sottoposti a chirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (95% IC) ^e		0.43 (0.25, 0.76)
Valore di p ^c		0.003
Altri endpoint secondari		
Punteggio VAS complessivo (Settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,90	-4,48
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2.5-punti di miglioramento (%) ^f	40	64
Punteggio totale SNOT-22 alla settimana 52^{a, g}		
n	198	205
Punteggio medio al basale (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Variazione mediana rispetto al basale	-14,0	-30,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)

≥28-punti di miglioramento (%) ^f	32	54
Pazienti che richiedono corticosteroidi sistemici per polipi nasali fino alla Settimana 52		
Numero di pazienti con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio rispetto a Placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-value ^h		0,020
Punteggio VAS composito - sintomi nasali (settimane 49-52)^{a, i}		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,89	-3,96
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥2-punti di miglioramento (%) ^f	40	66
Punteggio VAS perdita dell'olfatto (settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	0,00	-0,53
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
>=3-punti di miglioramento (%) ^f	19	36

^a Ai pazienti con chirurgia nasale/sinuplastica prima della visita è stato assegnato il punteggio peggiore osservato prima della chirurgia nasale/sinuplastica. A coloro che si sono ritirati dallo studio senza chirurgia nasale/sinuplastica è stato assegnato il loro peggior punteggio osservato prima del ritiro dallo studio.

^b Basato sul test di Wilcoxon rank-sum.

^c Regressione quantile con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio basale e conta degli eosinofili ematici in base logaritmica (log(e)) al basale.

^d Un miglioramento di tre punti del punteggio VAS dell'ostruzione nasale è stato identificato come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^e Stimato da un modello di rischi proporzionali di Cox con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio endoscopico totale al basale (lettura centralizzata), punteggio VAS per l'ostruzione nasale al basale, conta degli eosinofili ematici al basale su base logaritmica (log(e)) e numero di interventi chirurgici precedenti (1, 2, >2 come ordinale).

^f La soglia di miglioramento è stata identificata come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^g Miglioramento osservato in tutti e 6 i domini dei sintomi e dell'impatto associati al CRSwNP.

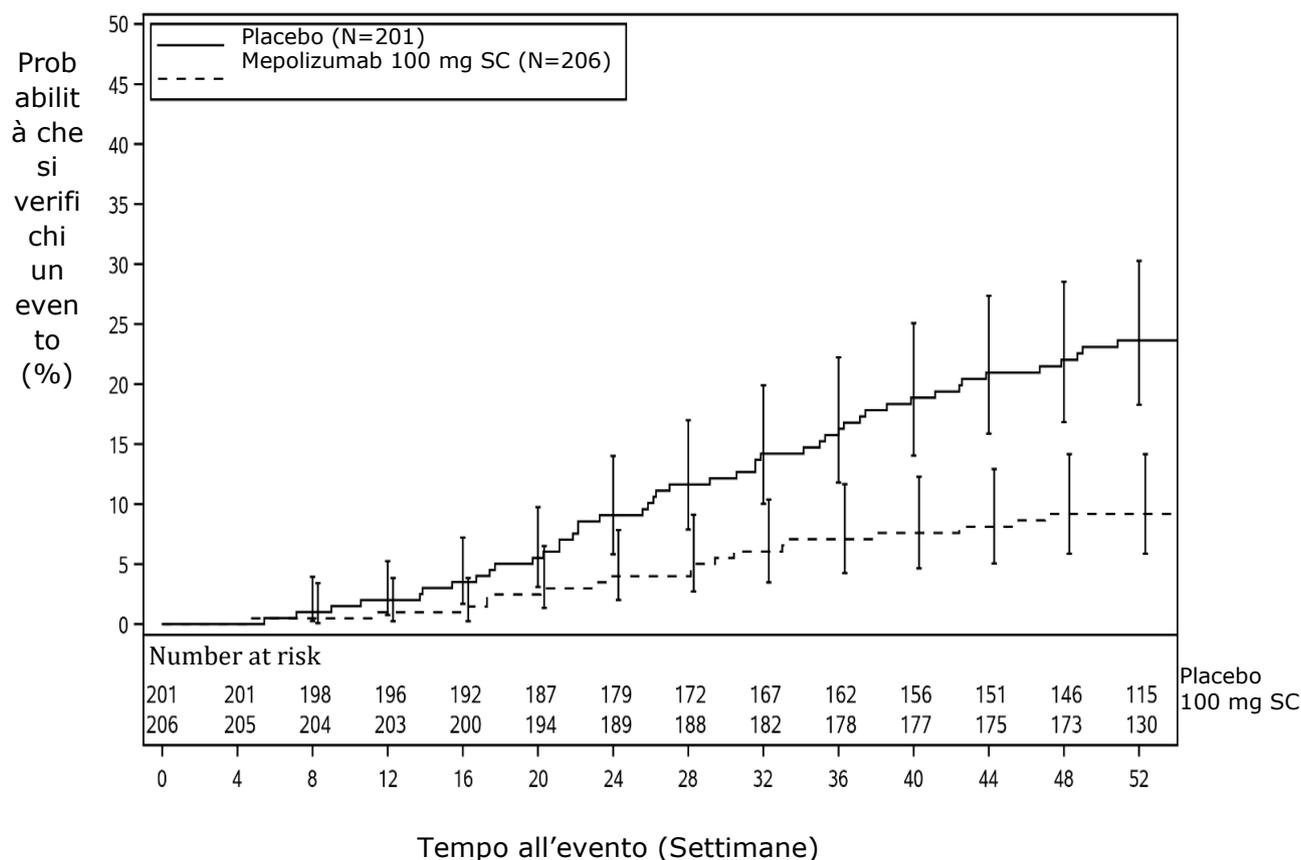
^h Analizzato utilizzando il modello di regressione logistica con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, numero di cicli OCS per NP negli ultimi 12 mesi (0, 1, >1 come ordinale), punteggio totale dei polipi nasali endoscopici al basale (lettura centrale), punteggio VAS di ostruzione nasale al basale e conteggio degli eosinofili ematici su base logaritmica (log(e)).

ⁱ Punteggio VAS composito di ostruzione nasale, secrezione nasale, muco in gola e perdita dell'olfatto.

Tempo al primo intervento chirurgico per poliposi nasale (NP)

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti nel gruppo mepolizumab avevano una probabilità inferiore di sottoporsi a chirurgia NP rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Il rischio di intervento chirurgico durante il periodo di trattamento è stato significativamente inferiore del 57% per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95% 0,25, 0,76; p=0,003).

Figura 1: Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali



Un'analisi post-hoc della percentuale di pazienti con intervento chirurgico ha mostrato una riduzione del 61% delle probabilità di intervento chirurgico rispetto al placebo (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Pazienti con CRSwNP con co-morbidità asma

In 289 (71%) pazienti con co-morbidità asma, analisi pre-specificate hanno mostrato miglioramenti negli endpoint co-primari coerenti con quelli osservati nella popolazione complessiva nei pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg rispetto al placebo. Inoltre, in questi pazienti, c'è stato un miglioramento superiore rispetto al basale alla settimana 52 del controllo dell'asma misurato attraverso il questionario di controllo dell'asma (ACQ 5) per mepolizumab 100 mg rispetto al placebo (variazione mediana [Q1, Q3] di -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], rispettivamente).

Granulomatosi eosinofilica con poliangite (EGPA)

MEA115921 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, che ha valutato 136 pazienti adulti con EGPA, che avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria, e che erano in terapia stabile con corticosteroidi orali (OCS; da $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/giorno prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa ciclofosfamide). Durante lo studio era consentito l'uso di un'ulteriore terapia standard di cura come trattamento di fondo. Il 53% (n=72) era anche in terapia immunosoppressiva stabile concomitante. I pazienti con EGPA con compromissione d'organo o a rischio di vita sono stati esclusi dallo studio MEA115921.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta al prednisolone/prednisone di fondo con o senza terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore.

Remissione

Gli endpoint co-primari erano la durata totale della remissione, definita come un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 più una dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg al giorno, e la percentuale di pazienti in remissione sia a 36 che a 48 settimane di trattamento. BVAS=0 rappresenta l'assenza di vasculite attiva.

Rispetto al placebo, i pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 300 mg hanno maturato un tempo in remissione significativamente maggiore. Inoltre, rispetto al placebo, una proporzione significativamente maggiore di pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ha raggiunto la remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 (Tabella 6).

Per entrambi gli endpoint co-primari, rispetto al placebo, l'effetto benefico osservato dopo il trattamento con mepolizumab 300 mg era presente indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevessero una terapia immunosoppressiva in aggiunta ai corticosteroidi di fondo.

Utilizzando la definizione di remissione dell'endpoint secondario BVAS=0 più prednisolone/prednisone $\leq 7,5$ mg/giorno, i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg hanno anche maturato un tempo in remissione significativamente maggiore ($p < 0,001$), e una percentuale maggiore di pazienti era in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 ($p < 0,001$), rispetto al placebo.

Tabella 6: Analisi degli Endpoint Co-Primari

	Numero (%) di pazienti	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Durata della remissione maturata su 52 settimane		
0	55 (81)	32 (47)
Da >0 a <12 settimane	8 (12)	8 (12)
Da 12 a <24 settimane	3 (4)	9 (13)
Da 24 a <36 settimane	0	10 (15)
≥ 36 settimane	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95% IC	---	2,68, 13,03
Valore di p	---	<0.001
Pazienti in remissione alle Settimane 36 e 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95% IC	---	3,61, 77,56
Valore di p	---	<0,001

Un odds ratio >1 favorisce il mepolizumab. Remissione: BVAS=0 e dose OCS ≤ 4 mg/giorno.

Recidiva

Rispetto al placebo, il tempo alla prima recidiva era significativamente più lungo per i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Inoltre, i pazienti che ricevevano mepolizumab avevano una riduzione del 50% del tasso di recidiva annuale rispetto al placebo: 1,14 vs 2,27, rispettivamente.

Riduzione dei corticosteroidi orali

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto una media giornaliera di OCS significativamente più bassa durante le settimane 48-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Durante le Settimane 48-52, il 59% e il 44% dei pazienti trattati con mepolizumab hanno raggiunto una dose media giornaliera di OCS di $\leq 7,5$ mg e ≤ 4 mg rispettivamente rispetto al 33% e al 7% nel gruppo placebo. Il 18% dei pazienti nel gruppo mepolizumab è stato in grado di interrompere completamente l'OCS rispetto al 3% del gruppo placebo.

Questionario sul controllo dell'asma - 6 (ACQ-6)

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativi nel punteggio medio ACQ-6 durante le Settimane 49-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo

Sindrome ipereosinofila (HES)

Lo studio 200622 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 32 settimane che ha valutato 108 pazienti ≥ 12 anni con HES. I pazienti hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane mentre continuavano la terapia per HES. Nello studio 200622, la terapia HES includeva ma non era limitata a OCS, terapia immunosoppressiva, terapia citotossica o altre terapie sintomatiche associate a HES come l'omeprazolo. I pazienti che entravano nello studio avevano sperimentato almeno due riacutizzazioni di HES negli ultimi 12 mesi e avevano una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 1000 cellule/ μ L durante lo screening. I pazienti che erano positivi per la chinasi di fusione FIP1L1-PDGFR α sono stati esclusi dallo studio. L'endpoint primario dello studio 200622 era la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES durante il periodo di trattamento di 32 settimane. Una riacutizzazione della HES è stata definita come peggioramento dei segni e dei sintomi clinici della HES con conseguente necessità di aumentare l'OCS o aumentare/aggiungere terapia citotossica o immunosoppressiva per la HES o di ricevere OCS in cieco a causa dell'aumento degli eosinofili del sangue (in ≥ 2 occasioni). L'analisi primaria ha confrontato i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES o si sono ritirati dallo studio nei gruppi di trattamento con mepolizumab e placebo. Durante il periodo di trattamento di 32 settimane, il 50% in meno di pazienti ha manifestato una riacutizzazione della HES o si è ritirato dallo studio quando trattati con 300 mg di mepolizumab rispetto al placebo; 28% contro 56% rispettivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (vedi Tabella 7). Gli endpoint secondari erano il tempo alla prima riacutizzazione della HES, la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione della HES durante la settimana 20 fino alla settimana 32, il tasso di riacutizzazioni della HES e il cambiamento rispetto al basale nella severità dell'affaticamento. Tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi e fornivano supporto per l'endpoint primario (vedere Figura 2 e Tabella 8).

Tabella 7: Risultati dell'endpoint primario/analisi nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proporzione di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della HES		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	15 (28)	30 (56)
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pazienti senza riacutizzazione che si sono ritirati (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% IC)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH valore di p	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tempo alla prima riacutizzazione

I pazienti che hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab hanno avuto un aumento significativo del tempo alla prima riacutizzazione della HES rispetto al placebo. Il rischio della prima riacutizzazione della HES durante il periodo di trattamento è stato del 66 % più basso per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 % 0,18, 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva di Kaplan Meier per il tempo alla prima riacutizzazione della HES

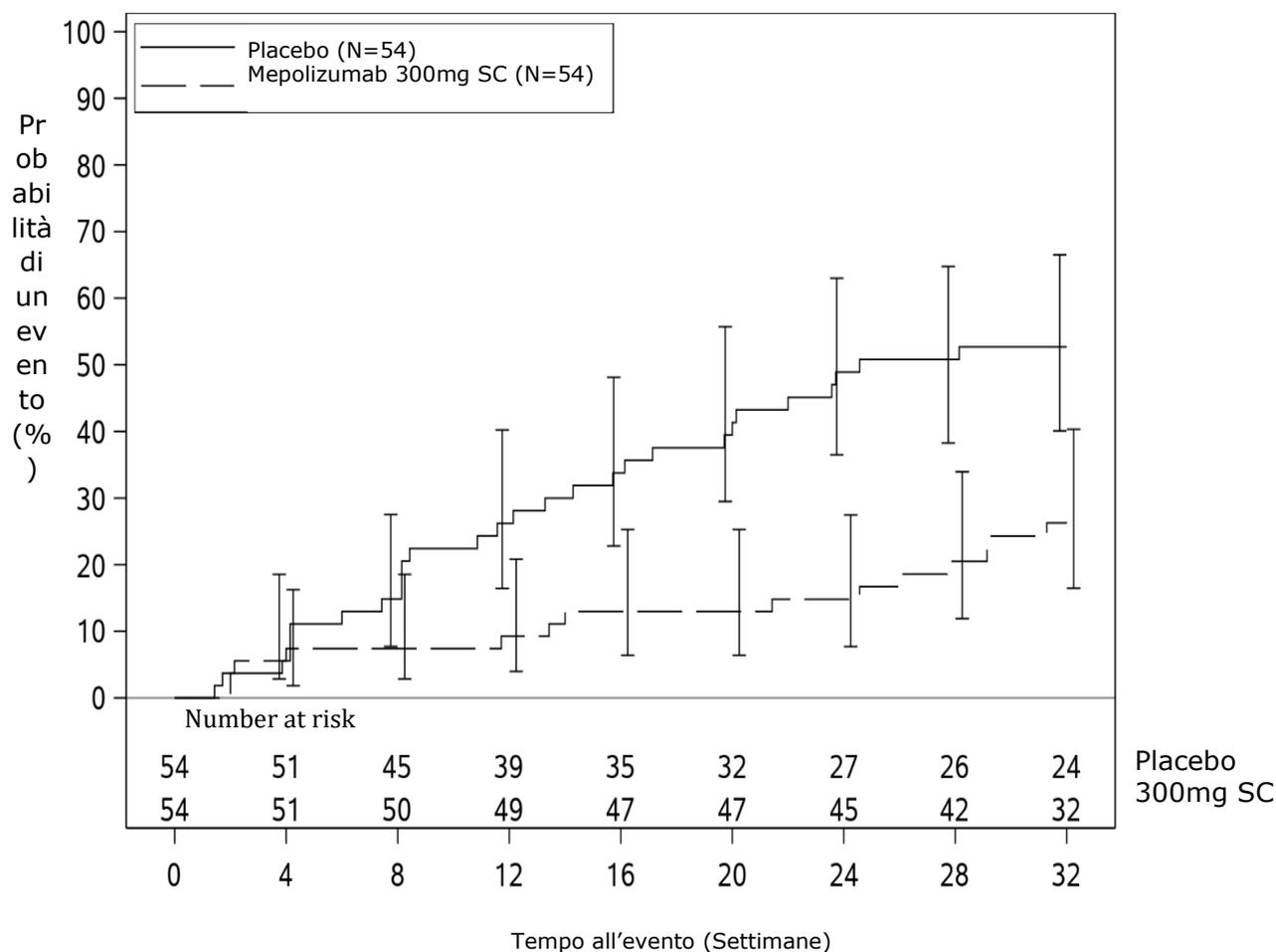


Tabella 8: Risultati di altri endpoint secondari nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Riacutizzazioni della HES durante la settimana 20 e fino alla settimana 32 compresa		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% IC)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH valore di p	0,02	
Tasso di riacutizzazioni della HES		
Tasso medio stimato/anno	0,50	1,46
Rate ratio (95% IC) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,002	
Variatione rispetto al basale della severità dell'affaticamento in base al Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (peggior livello di affaticamento nelle ultime 24 ore) alla settimana 32^b		

Variazione mediana del BFI item 3	-0,66	0,32
Confronto (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,036	

^a Rate ratio <1 favorisce mepolizumab.

^b pazienti con dati mancanti inclusi con il peggior valore osservato. Scala BFI item 3: da 0 = nessun affaticamento a 10 = affaticamento massimo

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Estensione in aperto (OLE)

Lo studio 205203 era l'estensione in aperto di 20 settimane dello Studio 200622. La terapia per la HES è stata adattata in base allo standard di cura locale mantenendo il trattamento con mepolizumab a partire dalla Settimana 4. In questo studio l'effetto del trattamento con mepolizumab sulla riduzione delle riacutizzazioni della HES riportate durante lo studio 200622 è stato mantenuto per i pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio 205203, in cui il 94% (47/50) dei pazienti non ha manifestato una riacutizzazione. Nei 72 pazienti che hanno richiesto OCS durante le Settimane da 0 a 4 dell'OLE, il 28% dei pazienti ha ottenuto una riduzione media giornaliera della dose di OCS di $\geq 50\%$ durante le Settimane da 16 a 20.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico refrattario severo

Nello studio MEA115588 e nello studio in doppio cieco controllato con placebo 200862, sono stati arruolati 34 adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età). Di questi 34 soggetti: 12 hanno ricevuto placebo, 9 hanno ricevuto mepolizumab 75 mg per via endovenosa, e 13 hanno ricevuto 100 mg per via sottocutanea.

In un'analisi combinata di questi studi un 40% di riduzione nelle riacutizzazioni clinicamente significative è stato osservato negli adolescenti a seguito di trattamento con mepolizumab in confronto a placebo (rate ratio 0.60; 95% IC: 0.17, 2.10).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Non sono disponibili dati clinici nei bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni.

HES

Quattro adolescenti (da 12 a 17 anni) sono stati arruolati nello studio 200622; un adolescente ha ricevuto mepolizumab 300 mg e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. L'adolescente trattato con mepolizumab nello Studio 200622 di 32 settimane non ha avuto una riacutizzazione di HES. Tutti e 4 gli adolescenti hanno completato lo studio 200622 e continuato in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane 205203 in cui uno dei 4 adolescenti ha sperimentato una riacutizzazione della HES.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione per via sottocutanea nei pazienti con asma e CRSwNP, mepolizumab ha manifestato una farmacocinetica all'incirca proporzionale alla dose in un intervallo di dosi da 12,5 mg a 250 mg.

La somministrazione sottocutanea di mepolizumab 300 mg ha avuto circa tre volte l'esposizione sistemica di mepolizumab 100 mg.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in soggetti sani o nei pazienti con asma, mepolizumab è stato assorbito lentamente, con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) che va da 4 a 8 giorni.

A seguito ad una singola somministrazione sottocutanea nell'addome, coscia o braccio di soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di mepolizumab era del 64%, 71% e 75%, rispettivamente. In pazienti con asma la biodisponibilità assoluta di mepolizumab somministrato per via sottocutanea nel braccio variava da 74% a 80%. In seguito a somministrazione sottocutanea ripetuta ogni 4 settimane, c'è un accumulo di circa il doppio allo steady state.

Distribuzione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, mepolizumab si distribuisce con un volume medio di distribuzione di 55-85 mL/kg.

Biotrasformazione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato degradato dagli enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nel corpo e non limitati al tessuto epatico.

Eliminazione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, la clearance sistemica media (CL) variava da 1,9 a 3,3 mL/giorno/kg, con un'emivita media terminale di circa 20 giorni. Dopo la somministrazione sottocutanea di mepolizumab l'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 16 a 22 giorni. In un'analisi farmacocinetica di popolazione la clearance sistemica di mepolizumab era di 3,1 mL/giorno/kg.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei pazienti anziani (≥ 65 anni) in tutti gli studi clinici (N=90). Tuttavia, nell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'erano indicazioni di un effetto dovuto all'età sulla farmacocinetica di mepolizumab in un intervallo di età dai 12 agli 82 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mepolizumab. Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina i cui valori siano tra 50 e 80 mL/min. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 mL/min.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mepolizumab. Poiché mepolizumab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, non è atteso che le modificazioni della funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di mepolizumab.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo e HES

Nella popolazione pediatrica sono disponibili dati limitati di farmacocinetica (59 pazienti con esofagite eosinofila, 55 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo e un paziente con HES). La farmacocinetica

di mepolizumab per via endovenosa è stata valutata da analisi farmacocinetiche di popolazione in uno studio pediatrico condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con esofagite eosinofila. La farmacocinetica pediatrica era ampiamente prevedibile in base a quella degli adulti, dopo aver tenuto conto del peso corporeo. La farmacocinetica di mepolizumab in pazienti adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo inclusi negli studi di fase 3 è stata coerente con quella degli adulti (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica pediatrica in seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata studiata in uno studio in aperto, non controllato, della durata di 12 settimane.

La farmacocinetica nella popolazione pediatrica era ampiamente comparabile con quella osservata negli adulti e negli adolescenti, avendo tenuto conto del peso corporeo e della biodisponibilità. La biodisponibilità assoluta per via sottocutanea appare completa in confronto a quella osservata negli adulti e negli adolescenti, che è del 76%. L'esposizione a seguito di somministrazione sottocutanea di 40 mg (per un peso <40 kg) o di 100 mg (per un peso ≥ 40 kg) è stata di 1,32 e 1,97 volte quella osservata negli adulti con 100 mg.

La ricerca di un regime sottocutaneo di 40 mg somministrati ogni 4 settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni in un range ampio di peso corporeo compreso tra 15 e 70 kg con modellizzazione di PK e simulazione predice che l'esposizione a questo regime di dosaggio rimarrebbe in media entro il 38% degli adulti che hanno ricevuto 100 mg. Questo regime di dosaggio è considerato accettabile dato l'alto indice terapeutico di mepolizumab.

EGPA

La farmacocinetica di mepolizumab nei bambini (da 6 a 17 anni) con EGPA è stata predetta mediante modellizzazione e simulazione di dati, sulla base della farmacocinetica in altre malattie eosinofiliche, e ci si aspetta che sia coerente con quella osservata nei bambini con asma eosinofilo severo. La posologia raccomandata nei bambini da 6 a 11 anni in un intervallo di peso ampio di 15-70 kg predice che l'esposizione rimanga in media entro il 26% degli adulti che hanno ricevuto 300 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché mepolizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi sulla genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia animale

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o degli studi di tossicità a dosi ripetute nelle scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea alle scimmie è stata associata ad una riduzione nella conta degli eosinofili periferici e del polmone, con nessun rilievo tossicologico.

Si ritiene che gli eosinofili siano associati alla risposta immunitaria ad alcune infezioni sostenute da parassiti. Studi condotti nei topi trattati con anticorpi anti IL-5 o geneticamente carenti di IL-5 o eosinofili non hanno mostrato una riduzione della capacità di eliminare infezioni parassitarie.

La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Fertilità

In uno studio di fertilità e di tossicità riproduttiva generale nei topi eseguito con un anticorpo analogo che inibisce la IL-5 nei topi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. Questo studio non ha compreso la discendenza o una valutazione funzionale della discendenza.

Gravidanza

Nelle scimmie mepolizumab non ha avuto alcun effetto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale e post-natale della progenie (compresa la funzione immununitaria).

Non sono stati eseguiti esami per le malformazioni scheletriche o interne. I dati nelle scimmie cynomolgus dimostrano che mepolizumab attraversa la placenta. Le concentrazioni di mepolizumab erano circa 1,2-2,4 volte superiori nei cuccioli rispetto alle madri per diversi mesi dopo il parto e non hanno influenzato il sistema immunitario dei bambini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica del prodotto medicinale ricostituito è stata dimostrata per 8 ore se conservato al di sotto di 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.
Non congelare.
Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiala di vetro tipo I da 10 mL trasparente, incolore, con tappo di gomma bromobutilica e una ghiera in alluminio con capsula di chiusura a strappo di plastica contenente 100 mg di polvere per soluzione iniettabile.

Confezioni:
1 fiala
Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione deve essere effettuata in condizioni di asepsi.

Istruzioni per la ricostituzione per ogni fiala

1. **Ricostituire il contenuto della fiala con 1,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili** preferibilmente utilizzando una siringa da 2 a 3 mL e un ago di calibro 21. Il flusso di acqua sterile deve essere diretto verticalmente sul centro del composto liofilizzato. Lasciare che la fiala riposi a temperatura ambiente durante la ricostituzione, agitando delicatamente la fiala per 10 secondi con movimento circolare a intervalli di 15 secondi fino a quando la polvere è sciolta.

*Nota: la soluzione ricostituita **non deve essere agitata** durante la procedura poiché questo potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione. Generalmente la ricostituzione è completa entro i 5 minuti successivi all'aggiunta di acqua sterile, ma potrebbe richiedere più tempo.*

2. Se per ricostituire Nucala viene utilizzato un dispositivo meccanico per la ricostituzione (swirler), la ricostituzione può essere ottenuta agitando a 450 rpm per non più di 10 minuti. In alternativa è accettabile una velocità di rotazione a 1000 rpm per non più di 5 minuti.
3. Dopo la ricostituzione, Nucala deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso per valutare la presenza di particelle e la limpidezza. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, da incolore da giallo pallido a marrone pallido, priva di particelle visibili. Tuttavia sono previste ed accettabili piccole bolle d'aria. Se restano delle particelle in soluzione o se la soluzione appare torbida o lattescente, la soluzione non deve essere usata.
4. La soluzione ricostituita, se non utilizzata immediatamente deve essere:
 - Protetta dai raggi solari
 - Conservata al di sotto di 30°C, non congelata
 - Scartata se non utilizzata entro 8 ore dalla ricostituzione

Istruzioni per la somministrazione della dose da 100 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 1 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione.
3. Somministrare 1 mL (equivalente a 100 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Se per la somministrazione del dosaggio prescritto è necessaria più di una fiala, ripetere i passaggi da 1 a 3. Si raccomanda che i singoli siti di iniezione siano distanziati di almeno 5 cm.

Istruzioni per la somministrazione della dose da 40 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 0,4 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione. Smaltire la soluzione rimanente.
3. Somministrare 0,4 mL (equivalente a 40 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Dicembre 2015
Data del rinnovo più recente: 10 Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken
PA 19428
Stati Uniti

Oppure

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana, n. 90
San Polo di Torrile,
43056 Parma
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO – PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

penna nucala

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO ESTERNO PER LA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA
(CON BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

Confezione multipla: 9 (9 confezioni da 1) penne preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una volta sola.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorniquando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 penne preriempite)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 penne preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

penna nucala

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO
ASTUCCIO INTERMEDIO - CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA
(SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla, da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la penna nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

penna nucala

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nucala 100 mg iniettabile
mepolizumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO – SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nucala 100 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO ESTERNO- PER LA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA
(CON BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.
Confezione multipla: 9 (9 confezioni da 1) siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una volta sola.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/006(3 x 1 siringhe preriempite)
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 siringhe preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nucala 100 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO
ASTUCCIO INTERMEDIO - SIRINGA PRERIEMPITA IN CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA
BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 100 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usa sottocutaneo.

Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

nucala 100 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nucala 100 mg iniettabile
mepolizumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO – SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 40 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nucala 40 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO ESTERNO- PER LA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA
(CON BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 40 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una volta sola.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nucala 40 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO
ASTUCCIO INTERMEDIO - SIRINGA PRERIEMPITA IN CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA
BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 40 mg di mepolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una volta sola.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Il tempo massimo di conservazione al di fuori delle condizioni di refrigerazione non deve superare 7 giorni quando protetta dalla luce e conservata al di sotto dei 30°C.

10. SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nucala 40 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nucala 40 mg iniettabile
mepolizumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
ASTUCCIO (CONFEZIONI SINGOLE CHE COMPRENDONO BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile
mepolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIOATTIVO**

Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab (100 mg/ml dopo ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato e polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo dopo ricostituzione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

PREMERE QUI PER APRIRE

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da utilizzare una sola volta

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 1 FIALA - CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile
mepolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab (100 mg/ml dopo ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato e polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) fiale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo dopo ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/002

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO (SOLO CONFEZIONE MULTIPLA SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile
mepolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab (100 mg/ml dopo ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato e polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 fiala. Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo dopo ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

PREMERE QUI PER APRIRE

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da utilizzare una volta sola

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1043/002

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIADI SOMMINISTRAZIONE

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile
mepolizumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita mepolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Nucala e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala
3. Come usare Nucala
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nucala
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso passo-passo

1. Cos'è Nucala e a cosa serve

Nucala contiene il principio attivo **mepolizumab**, un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina studiata per riconoscere uno specifico bersaglio nel corpo. È utilizzato per il trattamento dell'**asma grave** e la Granulomatosi Eosinofila con Poliangeite (**EGPA**) negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni. È usato anche per trattare la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e la Sindrome ipereosinofila (**HES**) negli adulti.

Mepolizumab, il principio attivo contenuto in Nucala, blocca una proteina denominata *interleuchina-5*. Bloccando l'azione di questa proteina, esso limita la produzione di eosinofili da parte del midollo osseo e diminuisce il numero di eosinofili nel sangue e nei polmoni.

Asma eosinofilo grave

Alcune persone con asma grave hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei polmoni. Questa condizione è denominata *asma eosinofilo* – il tipo di asma che Nucala può trattare.

Se lei o il suo bambino state già usando medicinali come gli inalatori ad alte dosi, ma l'asma non è ben controllato da questi medicinali, Nucala può ridurre il numero di attacchi d'asma.

Se sta assumendo medicinali denominati *corticosteroidi orali*, Nucala può inoltre aiutare a ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui necessita per controllare l'asma.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

La rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) è una condizione in cui le persone possono avere un alto livello di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e un eccesso di tessuto che riveste il naso e i seni paranasali. Ciò può causare sintomi come naso chiuso e perdita dell'olfatto e la formazione all'interno del naso di escrescenze gelatinose (chiamate polipi nasali). Nucala riduce il numero di eosinofili nel sangue e può ridurre le dimensioni dei polipi, allevia la congestione nasale e aiuta a prevenire gli interventi chirurgici per la rimozione dei polipi nasali. Nucala può anche aiutare a ridurre la necessità di *corticosteroidi orali* per il controllo dei sintomi.

Granulomatosi Eosinoflica con Poliangite (EGPA)

L'EGPA è una condizione in cui le persone hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei tessuti e hanno anche una forma di vasculite. Questo significa che c'è un'inflammazione dei vasi sanguigni. Questa condizione colpisce più comunemente i polmoni e i seni paranasali, ma spesso colpisce altri organi come la pelle, il cuore e i reni.

Nucala può controllare e ritardare una riacutizzazione di questi sintomi dell'EGPA. Questo farmaco può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera di *corticosteroidi orali* necessari per controllare i sintomi.

Sindrome ipereosinofila (HES)

La sindrome ipereosinofila (HES) è una condizione in cui vi è un alto numero di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue. Queste cellule possono danneggiare gli organi del corpo, in particolare il cuore, i polmoni, i nervi e la pelle. Nucala aiuta a ridurre i sintomi e previene le riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali spesso indicati come *corticosteroidi orali*, Nucala può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera necessaria per controllare i sintomi/riacutizzazioni della HES.

2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala

Non usi Nucala

- se è **allergico** a mepolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Verifichi con il medico** se questo si applica anche a lei.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Nucala.

Peggioramento dell'asma

Alcune persone sviluppano degli effetti indesiderati correlati all'asma, oppure possono manifestare un peggioramento dell'asma, durante il trattamento con Nucala.

→ **Informi il medico o l'infermiere** se l'asma rimane non controllato, o peggiora, dopo l'inizio del trattamento con Nucala.

Reazioni allergiche e al sito di iniezione

I medicinali di questo tipo (*anticorpi monoclonali*) possono causare reazioni allergiche gravi quando iniettati nel corpo (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Se ha avuto una simile reazione ad iniezioni o medicinali,

→ **Informi il medico** prima che le venga somministrato Nucala.

Infezioni parassitarie

Nucala può diminuire la resistenza alle infezioni causate da parassiti. Se ha già un'infezione parassitaria essa deve essere trattata prima dell'inizio del trattamento con Nucala. Se vive in una regione dove queste infezioni sono comuni o se sta viaggiando in una regione simile:

→ **Verifichi con il medico** se pensa che questo si applichi a lei.

Bambini e adolescenti

Asma eosinofilo grave

La penna preriempita non è destinata all'uso nei **bambini di età inferiore ai 12 anni** per il trattamento dell'asma eosinofilo grave.

Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, contatti il medico che prescriverà la dose raccomandata di Nucala, che sarà somministrata da un infermiere o da un medico.

CRSwNP

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età** per il trattamento della CRSwNP.

EGPA

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini sotto i 6 anni di età** per il trattamento di EGPA.

HES

Questo medicinale non è destinato all'uso negli **adolescenti o nei bambini di età inferiore ai 18 anni** per il trattamento della HES.

Altri medicinali e Nucala

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Altri medicinali per l'asma, la CRSwNP, l'EGPA o l'HES

✘ **Non smetta bruscamente di prendere** i medicinali correnti per l'asma, la CRSwNP, la EGPA o l'HES una volta che avrà iniziato il trattamento con Nucala. Questi medicinali (specialmente quelli denominati *corticosteroidi orali*) devono essere sospesi gradualmente, sotto la supervisione diretta del medico e in funzione della risposta a Nucala.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non è noto se i componenti di Nucala possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno, deve consultare il medico** prima di usare Nucala.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I possibili effetti indesiderati di Nucala verosimilmente non hanno effetto sull'abilità nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

Nucala contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè essenzialmente è "senza sodio".

3. Come usare Nucala

Nucala è somministrato per iniezione effettuata sotto la cute (*iniezione sottocutanea*).

Il medico o l'infermiere deciderà se lei o un prestatore di cure potete iniettare Nucala. Se appropriato, essi vi forniranno un addestramento per mostrare a lei o al prestatore di cure il modo corretto di utilizzare Nucala.

Nucala deve essere somministrato ai bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni da un medico, un infermiere o un prestatore di cure qualificato.

Asma eosinofilico grave

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

CRSwNP

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

EGPA

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini dai 6 agli 11 anni

Bambini che pesano 40 kg o più:

La dose raccomandata è di 200 mg. Avrà 2 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini che pesano meno di 40 kg:

La dose raccomandata è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

HES

La dose raccomandata per adulti è di 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni 4 settimane.

I siti di iniezione devono essere distanti almeno 5 cm l'uno dall'altro.

Le istruzioni per l'uso della penna preriempita sono riportate sull'altro lato di questo foglio illustrativo.

Se usa più Nucala di quanto deve

Se pensa di aver iniettato troppo Nucala, **contatti il medico** per un consiglio.

Se dimentica di usare Nucala

Lei o il prestatore di cure dovete iniettare la dose successiva di Nucala non appena ve ne ricordate. Se non vi accorgete di aver saltato una dose fino a quando è già tempo per la dose successiva, basta iniettare la dose successiva come previsto. Se non siete sicuri di cosa fare, chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Nucala

Non interrompa il ciclo di iniezioni di Nucala a meno che non le venga detto dal medico. Interrompere o sospendere il trattamento con Nucala può provocare il ritorno dei sintomi e degli attacchi.

Se i sintomi peggiorano durante il trattamento con le iniezioni di Nucala

→ **Chiami il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati causati da Nucala sono in genere da lievi a moderati, ma occasionalmente possono essere gravi.

Reazioni allergiche

Alcune persone possono avere reazioni allergiche o simili. Queste reazioni possono essere comuni (possono interessare **fino a 1 persona su 10**). Esse, in genere, si verificano nel giro di minuti o ore dopo l'iniezione, ma talvolta i sintomi possono iniziare alcuni giorni dopo.

I sintomi possono includere:

- costrizione toracica, tosse, difficoltà respiratorie
- svenimento, capogiri, sensazione di stordimento (dovuto ad abbassamento della pressione del sangue)
- gonfiore delle palpebre, del viso, delle labbra, della lingua o della bocca

- orticaria
- eruzione cutanea

→ Se pensa che lei (o il suo bambino) possiate avere una reazione simile, **cerchi immediatamente soccorso medico.**

Se lei (o il suo bambino) potreste aver avuto una simile reazione ad iniezioni o a medicinali,

→ **Informi il medico** prima che le venga somministrato Nucala.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni:

possono interessare **più di 1 persona su 10**

- mal di testa

Comuni:

possono interessare **fino a 1 persona su 10**

- infezioni toraciche – sintomiche possono comprendere tosse e febbre (temperatura corporea elevata)
- infezioni del tratto urinario (sangue mentre si urina, dolore e minzione frequente, febbre, dolore nella parte bassa della schiena)
- dolore nella parte alta dell'addome (mal di stomaco o disagio nella parte alta dello stomaco)
- febbre (temperatura corporea elevata)
- eczema (placche rosse pruriginose sulla pelle)
- reazione al sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore, prurito, sensazione di bruciore della pelle vicino alla zona in cui è stata praticata l'iniezione)
- mal di schiena
- artralgia (dolore alle articolazioni)
- faringite (mal di gola)
- congestione nasale (naso chiuso)

Non comuni:

possono interessare fino ad 1 persona su 100

- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

Rari:

possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- reazioni allergiche gravi (*anafilassi*)

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se avverte uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nucala

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La penna preriempita di Nucala può essere rimossa dal frigorifero e conservata nella confezione non aperta per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30°C), quando è protetta dalla luce. Eliminare se viene lasciata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nucala

Il principio attivo è mepolizumab.

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nucala e contenuto della confezione

Nucala è fornito come soluzione da 1 mL da limpida a opalescente, incolore da giallo pallido a marrone pallido in una penna preriempita monouso.

Nucala è disponibile in una confezione che contiene 1 penna preriempita, oppure in una confezione multipla da 3 x 1 penne preriempite o da 9 x 1 penne preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, n. 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni passo per passo per l'uso della penna preriempita

Somministrare una volta ogni quattro settimane.

Seguire queste istruzioni su come usare la penna preriempita. La mancata osservanza di queste istruzioni può influenzare il corretto funzionamento della penna preriempita. Deve anche ricevere un addestramento su come usare la penna preriempita. Nucala penna preriempita è **solo per uso sotto la pelle** (sottocutaneo).

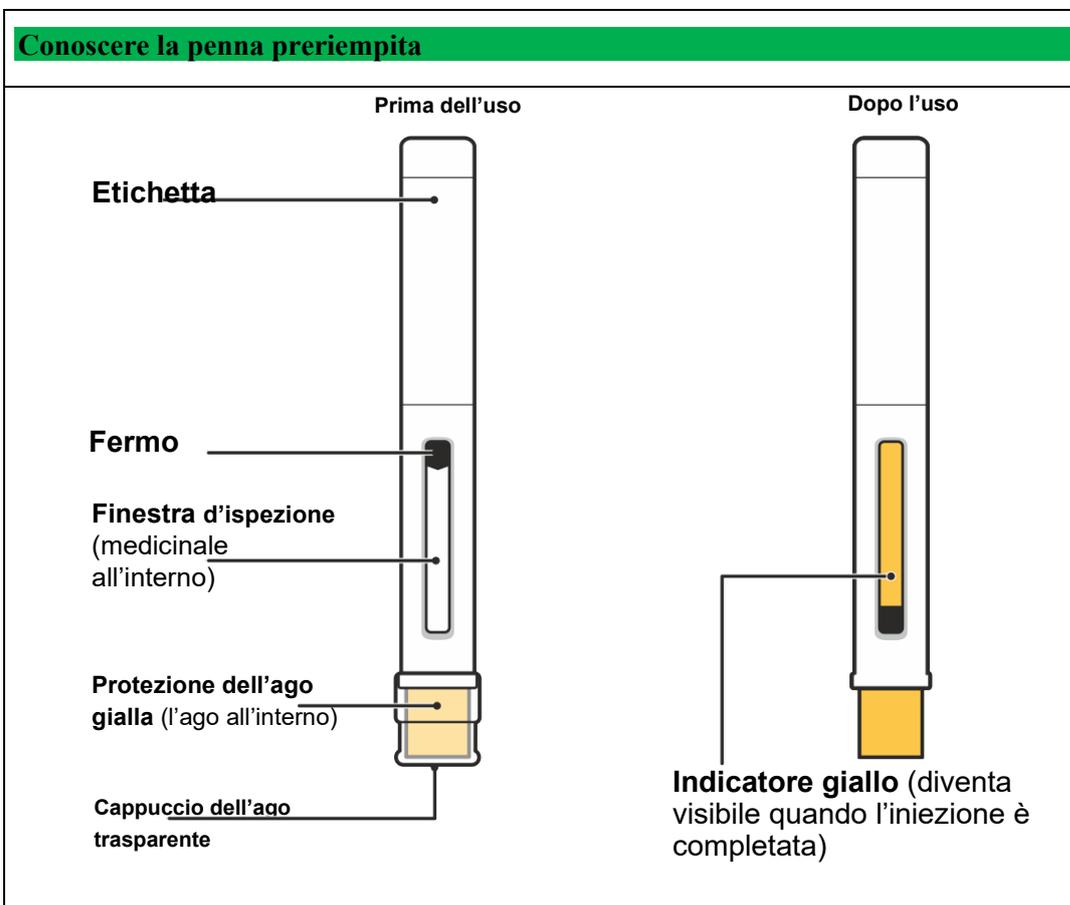
Come conservare Nucala

- Conservare in frigorifero prima dell'uso.
- Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nella confezione originale per proteggere dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Se necessario, la penna preriempita può essere conservata a temperatura ambiente, fino a 30°C, per non più di 7 giorni, se conservata nella confezione originale. Per sicurezza, getti via la penna preriempita se è stata conservata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
- Non conservare oltre i 30°C.

Prima di usare Nucala

La penna preriempita deve essere utilizzata una sola volta e poi eliminata.

- **Non** condividere la penna preriempita di Nucala con un'altra persona.
- **Non** scuotere la penna.
- **Non** usare la penna se cade su una superficie dura.
- **Non** usare la penna se appare danneggiata.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino a poco prima dell'iniezione.



Preparare

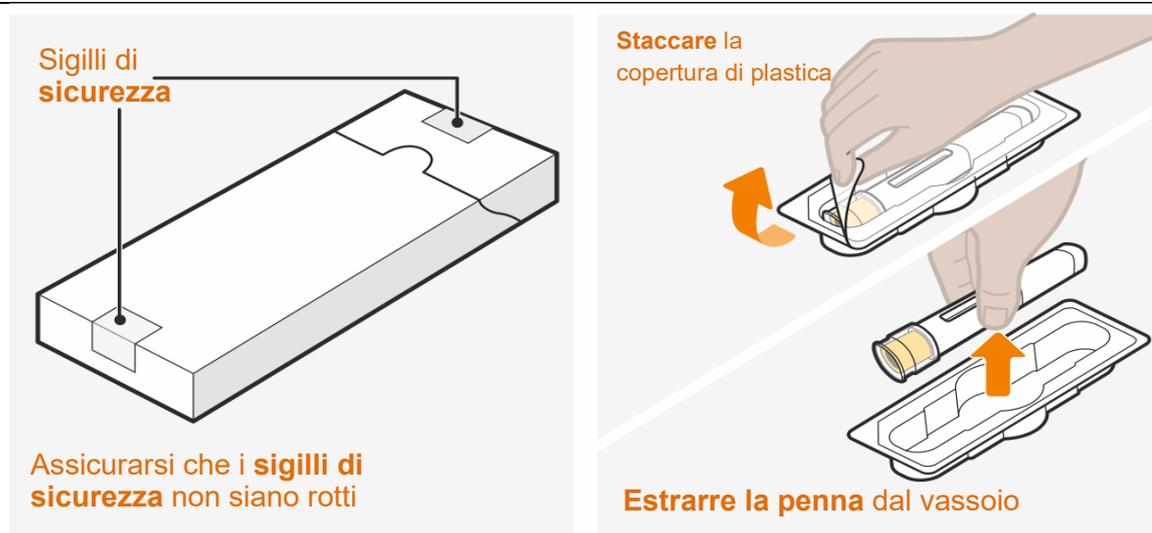
1. Preparare il necessario

Trovare una superficie confortevole, ben illuminata e pulita.

Assicurarsi di avere a portata di mano:

- Penna preriempita di Nucala
- Salvietta imbevuta di alcool (non inclusa)
- Tamponi di garza o batuffolo di lana di cotone (non incluso)

2. Estrarre la penna preriempita

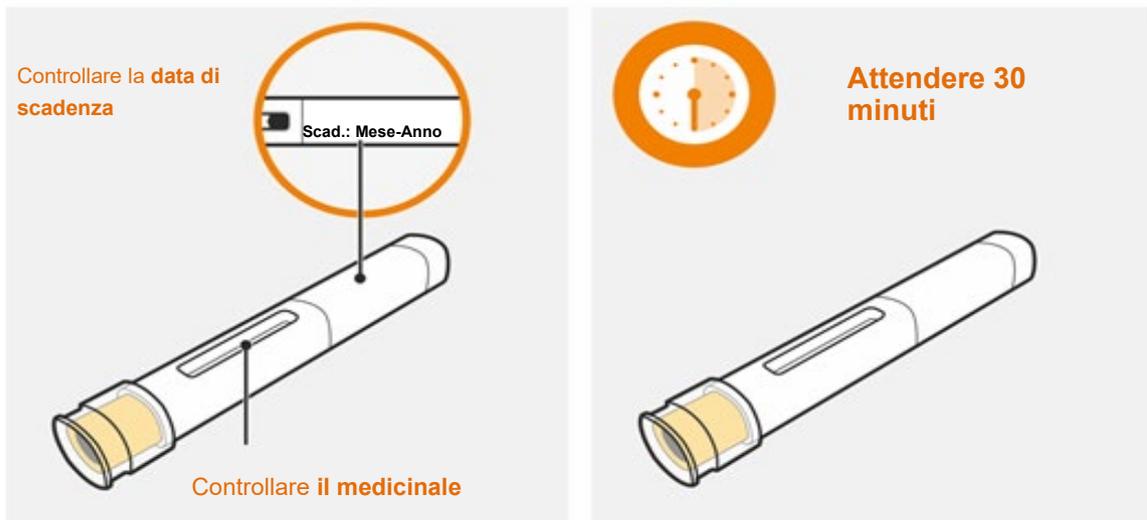


- Estrarre la confezione dal frigorifero. Controllare che i sigilli di sicurezza non siano rotti.
- Togliere il vassoio dalla scatola.
- Staccare il film di copertura dal vassoio.
- Tenendo il centro della penna, toglierla con cautela dal vassoio.
- Collocare la penna su una superficie piana e pulita, a temperatura ambiente, lontano dalla luce solare diretta e fuori dalla portata dei bambini.

Non usare la penna se il sigillo di sicurezza sulla scatola è rotto.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago in questa fase.

3. Ispezionare e attendere 30 minuti prima dell'uso



- Controllare la data di scadenza sull'etichetta della penna.
- Guardare nella finestra di ispezione per verificare che il liquido sia limpido (privo di intorbidimenti o particelle) e incolore da giallo pallido a marrone pallido.
- È normale vedere una o più bolle d'aria.
- Attendere 30 minuti (e non più di 8 ore) prima dell'uso.

Non utilizzare se la data di scadenza è superata.

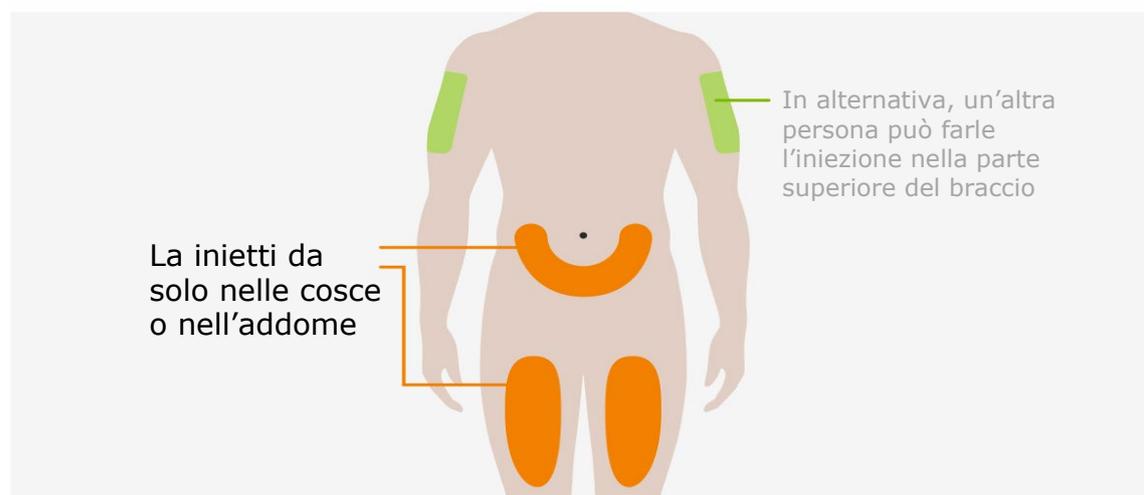
Non riscaldare la penna in un forno a microonde, acqua calda o alla luce solare diretta.

Non iniettare se la soluzione appare torbida o scolorita o contiene particelle.

Non usare la penna se lasciata fuori dall'astuccio di cartone per più di 8 ore.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago durante questa fase

4. Scegliere il sito di iniezione

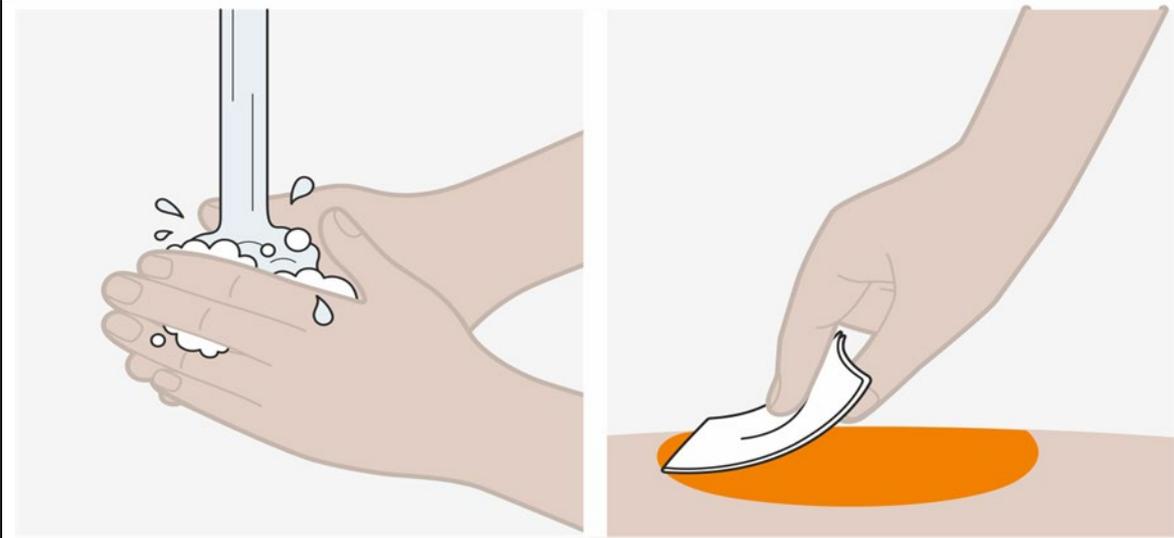


- Può iniettare Nucale nelle cosce o nell'addome.
- Se qualcun altro le fa l'iniezione, può usare anche la parte superiore del braccio.
- Se necessita più di un'iniezione per completare la dose, lasciare almeno 5 cm tra ogni sito di iniezione.

Non iniettare dove la pelle è contusa, molle, arrossata o dura.

Non iniettare entro 5 cm dall'ombelico.

5. Pulire il sito di iniezione

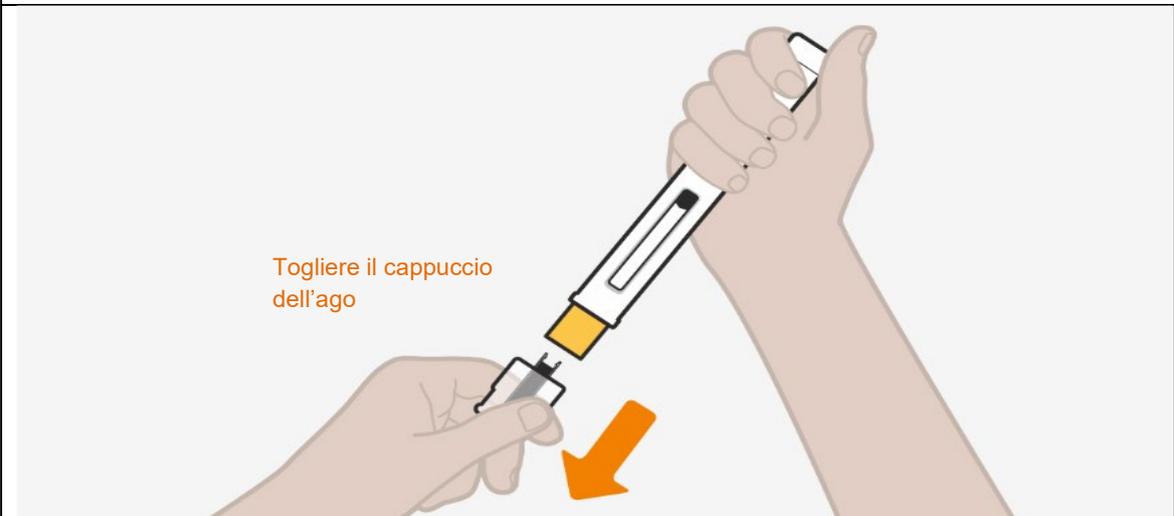


- Lavare le mani con sapone ed acqua .
- Pulire il sito di iniezione asciugando la pelle con una salvietta imbevuta di alcool e lasciando asciugare all'aria la pelle.

Non toccare nuovamente il sito di iniezione fino a quando non avrà terminato l'iniezione.

Iniettare

6. Togliere il cappuccio trasparente dell'ago



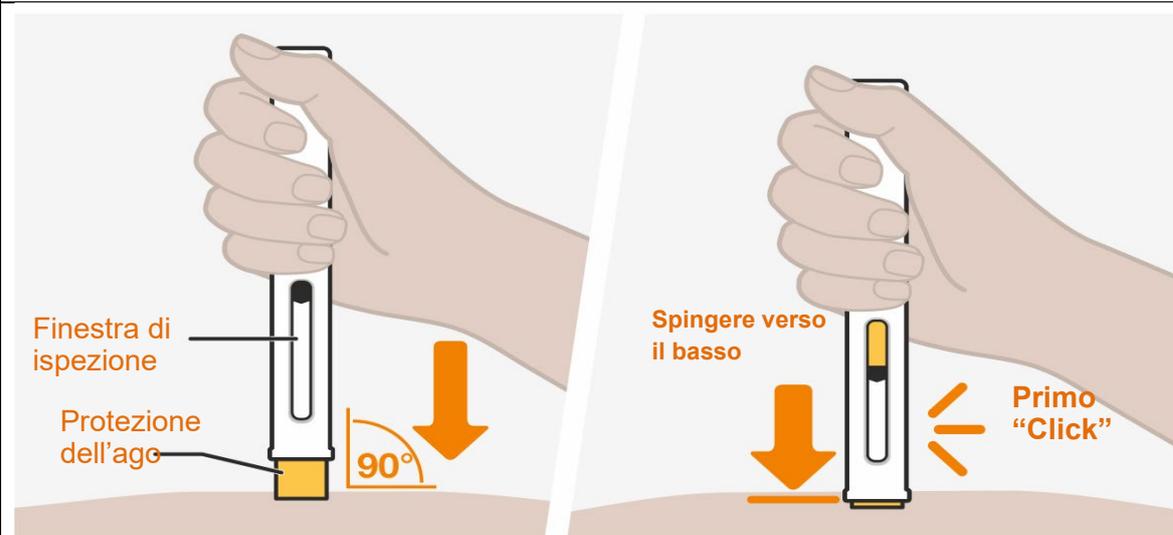
- Rimuovere il cappuccio trasparente dell'ago dalla penna tirandolo saldamente.
- Non preoccuparsi se si vede una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.
- Iniettare subito dopo aver tolto il cappuccio dell'ago e sempre entro 5 minuti.

Non toccare la protezione gialla dell'ago con le dita.

Questo potrebbe attivare la penna troppo presto e provocare una ferita da ago.

Dopo la rimozione non rimettere il cappuccio dell'ago sulla penna, ciò potrebbe far partire l'iniezione in modo accidentale.

7. Iniziare l'iniezione

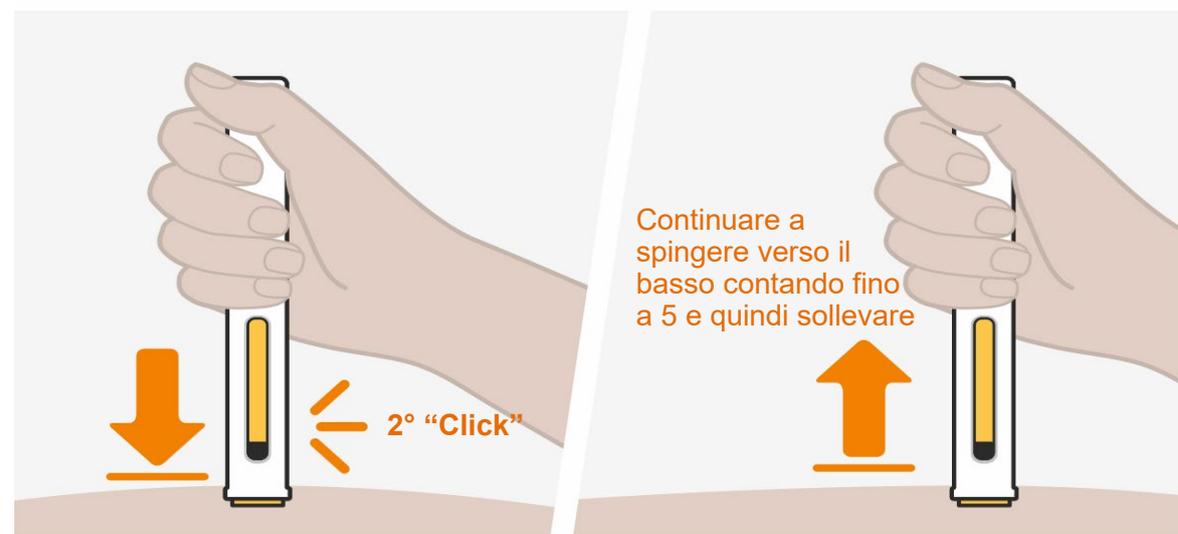


- Tenere la penna con la finestra di ispezione rivolta verso di sé, in modo da vederla e con la protezione dell'ago gialla rivolta verso il basso.
- Posizionare la penna direttamente sul sito di iniezione con la protezione dell'ago gialla perpendicolare alla superficie della pelle, come mostrato.
- Per iniziare l'iniezione, spingere la penna verso il basso fino in fondo e mantenerla contro la pelle. La protezione gialla dell'ago scivolerà nella penna.
- Si deve sentire il 1° "click" che significa che l'iniezione è cominciata.
- L'indicatore giallo si sposterà verso il basso attraverso la finestra di ispezione quando riceverà la dose.

Non sollevare la penna dalla pelle in questa fase, in quanto ciò potrebbe significare che non si ottiene la dose completa di medicinale. L'iniezione può richiedere fino a 15 secondi per essere completata.

Non usare la penna se la protezione dell'ago gialla non scivola in alto come descritto. Eliminarla (vedere passaggio 9) e ricominciare con una nuova penna.

8. Mantenere la penna sul sito per completare l'iniezione



- Continuare a tenere la penna verso il basso fino a sentire il 2° "click", e il tappo e l'indicatore giallo abbiano smesso di muoversi e riempito la finestra di ispezione.
- Continuare a tenere la penna in posizione e contare fino a 5. Quindi sollevare la penna dalla pelle.
- Se non si sente il 2° "click":
 - Controllare che la finestra di ispezione sia riempita dall'indicatore giallo.
 - Se non si è sicuri, tenere la penna verso il basso per altri 15 secondi per assicurarsi che l'iniezione sia stata completata.
- Si può notare una piccola goccia di sangue al sito di iniezione. Questo è normale. Premere un batuffolo di cotone o una garza sulla zona per pochi istanti, se necessario.

Non strofinare il sito di iniezione.

Smaltire

9. Smaltire la penna usata

- Smaltire la penna usata e il cappuccio dell'ago in conformità alla normativa locale vigente. Chiedere consiglio al medico o al farmacista, se necessario.
- **Tenere le penne usate e i cappucci dell'ago fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita mepolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Nucala e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala
3. Come usare Nucala
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nucala
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso passo-passo

1. Cos'è Nucala e a cosa serve

Nucala contiene il principio attivo **mepolizumab**, un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina studiata per riconoscere uno specifico bersaglio nel corpo. È utilizzato per il trattamento dell'**asma grave** e la Granulomatosi Eosinofila con Poliangite (**EGPA**) negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni. È usato anche per trattare la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e la Sindrome ipereosinofila (**HES**) negli adulti.

Mepolizumab, il principio attivo contenuto in Nucala, blocca una proteina denominata *interleuchina-5*. Bloccando l'azione di questa proteina, esso limita la produzione di eosinofili in eccesso da parte del midollo osseo e diminuisce il numero di eosinofili nel sangue e nei polmoni.

Asma eosinofilo grave

Alcune persone con asma grave hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei polmoni. Questa condizione è denominata *asma eosinofilo* – il tipo di asma che Nucala può trattare.

Se lei o il suo bambino state già usando medicinali come gli inalatori ad alte dosi, ma l'asma non è ben controllato da questi medicinali, Nucala può ridurre il numero di attacchi d'asma.

Se sta assumendo medicinali denominati *corticosteroidi orali*, Nucala può inoltre aiutare a ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui necessita per controllare l'asma.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

La rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) è una condizione in cui le persone possono avere un alto livello di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e un eccesso di tessuto che riveste il naso e i seni paranasali. Ciò può causare sintomi come naso chiuso e perdita dell'olfatto e la formazione all'interno del naso di escrescenze gelatinose (chiamate polipi nasali). Nucala riduce il numero di eosinofili nel sangue e può ridurre le dimensioni dei polipi, allevia la congestione nasale e aiuta a prevenire gli interventi chirurgici per la rimozione dei polipi nasali. Nucala può anche aiutare a ridurre la necessità di *corticosteroidi orali* per il controllo dei sintomi.

Granulomatosi Eosinofila con Poliangite (EGPA)

L'EGPA è una condizione in cui le persone hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei tessuti e hanno anche una forma di *vasculite*. Questo significa che c'è un'inflammazione dei vasi sanguigni. Questa condizione colpisce più comunemente i polmoni e i seni paranasali, ma spesso colpisce altri organi come la pelle, il cuore e i reni.

Nucala può controllare e ritardare una riacutizzazione di questi sintomi dell'EGPA. Questo farmaco può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera di *corticosteroidi orali* necessari per controllare i sintomi.

Sindrome ipereosinofila (HES)

La sindrome ipereosinofila (HES) è una condizione in cui vi è un alto numero di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue. Queste cellule possono danneggiare gli organi del corpo, in particolare il cuore, i polmoni, i nervi e la pelle. Nucala aiuta a ridurre i sintomi e previene le riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali spesso indicati come *corticosteroidi orali*, Nucala può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera necessaria per controllare i sintomi/riacutizzazioni della HES.

2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala

Non usi Nucala

- se è **allergico** a mepolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
 - **Verifichi con il medico** se questo si applica anche a lei.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Nucala.

Peggioramento dell'asma

Alcune persone sviluppano degli effetti indesiderati correlati all'asma, oppure possono manifestare un peggioramento dell'asma, durante il trattamento con Nucala.

- **Informi il medico o l'infermiere** se l'asma rimane non controllato, o peggiora, dopo l'inizio del trattamento con Nucala.

Reazioni allergiche e al sito di iniezione

I medicinali di questo tipo (*anticorpi monoclonali*) possono causare reazioni allergiche gravi quando iniettati nel corpo (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Se ha avuto una simile reazione ad iniezioni o medicinali,

- **Informi il medico** prima che le venga somministrato Nucala.

Infezioni parassitarie

Nucala può diminuire la resistenza alle infezioni causate da parassiti. Se ha già un'infezione parassitaria essa deve essere trattata prima dell'inizio del trattamento con Nucala. Se vive in una regione dove queste infezioni sono comuni o se sta viaggiando in una regione simile:

- **Verifichi con il medico** se pensa che questo si applichi a lei.

Bambini e adolescenti

Asma eosinofilico grave

La siringa preriempita non è destinata all'uso nei **bambini di età inferiore ai 12 anni** per il trattamento dell'asma eosinofilico grave. Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, contatti il medico che prescriverà la dose raccomandata di Nucala, che sarà somministrata da un infermiere o da un medico.

CRSwNP

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età** per il trattamento della CRSwNP.

EGPA

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini sotto i 6 anni di età** per il trattamento di EGPA.

HES

Questo medicinale non è destinato all'uso negli **adolescenti o nei bambini di età inferiore ai 18 anni** per il trattamento della HES.

Altri medicinali e Nucala

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Altri medicinali per l'asma, la CRSwNP, l'EGPA o l'HES

- ✘ **Non smetta bruscamente di prendere** i medicinali correnti per l'asma, la CRSwNP, la EGPA o l'HES una volta che avrà iniziato il trattamento con Nucala. Questi medicinali (specialmente quelli denominati *corticosteroidi orali*) devono essere sospesi gradualmente, sotto la supervisione diretta del medico e in funzione della risposta a Nucala.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non è noto se i componenti di Nucala possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno, deve consultare il medico** prima di usare Nucala.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I possibili effetti indesiderati di Nucala verosimilmente non hanno effetto sull'abilità nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

Nucala contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè essenzialmente è "senza sodio".

3. Come usare Nucala

Nucala è somministrato per iniezione effettuata sotto la cute (*iniezione sottocutanea*).

Il medico o l'infermiere deciderà se lei o un prestatore di cure potete iniettare Nucala. Se appropriato, essi vi forniranno un addestramento per mostrare a lei o al prestatore di cure il modo corretto di utilizzare Nucala.

Nucala deve essere somministrato ai bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni da un medico, un infermiere o un prestatore di cure qualificato.

Asma eosinofilico grave

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

CRSwNP

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

EGPA

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini dai 6 agli 11 anni

Bambini che pesano 40 kg o più:

La dose raccomandata è di 200 mg. Avrà 2 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini che pesano meno di 40 kg:

La dose raccomandata è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

HES

La dose raccomandata per adulti è 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni 4 settimane.
I siti di iniezione devono essere distanti almeno 5 cm l'uno dall'altro.

Le istruzioni per l'uso della siringa preriempita sono riportate sull'altro lato di questo foglio illustrativo.

Se usa più Nucala di quanto deve

Se pensa di aver iniettato troppo Nucala, **contatti il medico** per un consiglio.

Se dimentica di usare Nucala

Lei o il prestatore di cure dovete iniettare la dose successiva di Nucala non appena ve ne ricordate. Se non vi accorgete di aver saltato una dose fino a quando è già tempo per la dose successiva, basta iniettare la dose successiva come previsto. Se non siete sicuri di cosa fare, chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Nucala

Non interrompa il ciclo di iniezioni di Nucala a meno che non le venga detto dal medico. Interrompere o sospendere il trattamento con Nucala può provocare il ritorno dei sintomi e degli attacchi.

Se i sintomi peggiorano durante il trattamento con le iniezioni di Nucala

→ **Chiami il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati causati da Nucala sono in genere da lievi a moderati, ma occasionalmente possono essere gravi.

Reazioni allergiche

Alcune persone possono avere reazioni allergiche o simili. Queste reazioni possono essere comuni (possono interessare **fino a 1 persona su 10**). Esse, in genere, si verificano nel giro di minuti o ore dopo l'iniezione, ma talvolta i sintomi possono iniziare alcuni giorni dopo.

I sintomi possono includere:

- costrizione toracica, tosse, difficoltà respiratorie
- svenimento, capogiri, sensazione di stordimento (dovuto ad abbassamento della pressione del sangue)
- gonfiore delle palpebre, del viso, delle labbra, della lingua o della bocca
- orticaria
- eruzione cutanea

→ Se pensa che lei (o il suo bambino) possiate avere una reazione simile, **cerchi immediatamente soccorso medico**.

Se lei (o il suo bambino) potreste aver avuto una simile reazione ad iniezioni o a medicinali,

→ **Informi il medico** prima che le venga somministrato Nucala.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni:

possono interessare **più di 1 persona su 10**

- mal di testa

Comuni:

possono interessare **fino a 1 persona su 10**

- infezioni toraciche – sintomiche possono comprendere tosse e febbre (temperatura corporea elevata)
- infezioni del tratto urinario (sangue mentre si urina, dolore e minzione frequente, febbre, dolore nella parte bassa della schiena)
- dolore nella parte alta dell'addome (mal di stomaco o disagio nella parte alta dello stomaco)
- febbre (temperatura corporea elevata)
- eczema (placche rosse pruriginose sulla pelle)
- reazione al sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore, prurito, sensazione di bruciore della pelle vicino alla zona in cui è stata praticata l'iniezione)
- mal di schiena
- artralgia (dolore alle articolazioni)
- faringite (mal di gola)
- congestione nasale (naso chiuso)

Non comuni:

possono interessare fino ad 1 persona su 100

- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

Rari:

possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- Reazioni allergiche gravi (*anafilassi*)

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se avverte uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nucala

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La siringa preriempita di Nucala può essere rimossa dal frigorifero e conservata nella confezione non aperta per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30°C), quando è protetta dalla luce. Eliminare se viene lasciata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nucala

Il principio attivo è mepolizumab.

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nucala e contenuto della confezione

Nucala è fornito come soluzione da 1 mL da limpida a opalescente, incolore dagiallo pallido a marrone pallido in una siringa preriempita monouso.

Nucala è disponibile in una confezione che contiene 1 siringa preriempita, oppure in una confezione multipla da 3 x 1 siringhe preriempite o da 9 x 1 siringhe preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, n. 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni passo per passo per l'uso della siringa preriempita da 100 mg

Somministrare una volta ogni quattro settimane.

Seguire queste istruzioni su come usare la siringa preriempita. La mancata osservanza di queste istruzioni può influenzare il corretto funzionamento della siringa preriempita. Deve anche ricevere un addestramento su come usare la siringa preriempita. Nucala siringa preriempita è **solo per uso sotto la pelle** (sottocutaneo).

Come conservare Nucala

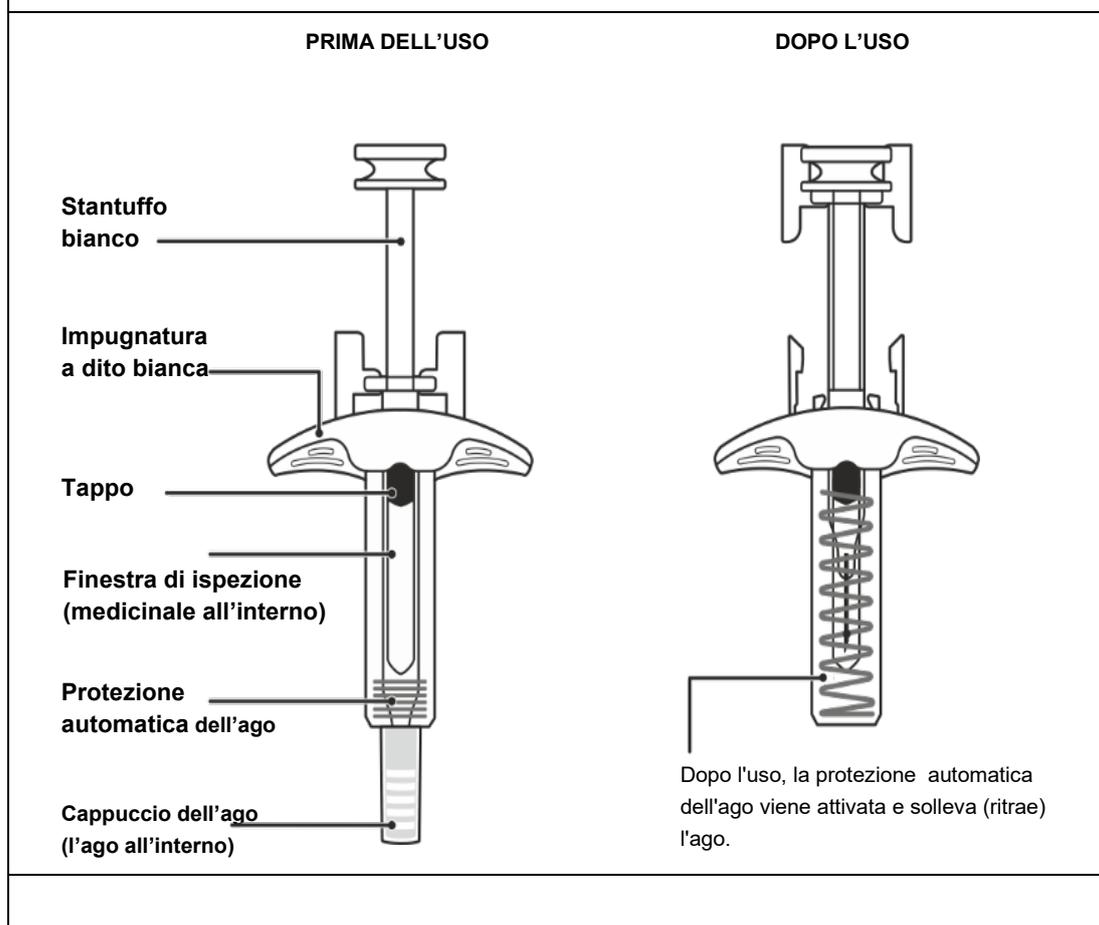
- Conservare in frigorifero prima dell'uso.
- Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Se necessario, la siringa preriempita può essere conservata a temperatura ambiente, fino a 30°C, per non più di 7 giorni, se conservata nella confezione originale. Per sicurezza, getti via la siringa preriempita se è stata conservata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
- Non conservare oltre i 30°C.

Prima di usare Nucala

La siringa preriempita deve essere utilizzata una sola volta e poi eliminata.

- **Non** condividere la siringa preriempita di Nucala con un'altra persona.
- **Non** scuotere la siringa.
- **Non** usare la siringa se cade su una superficie dura.
- **Non** usare la siringa se appare danneggiata.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino a poco prima dell'iniezione.

Conoscere la siringa preriempita



Preparare

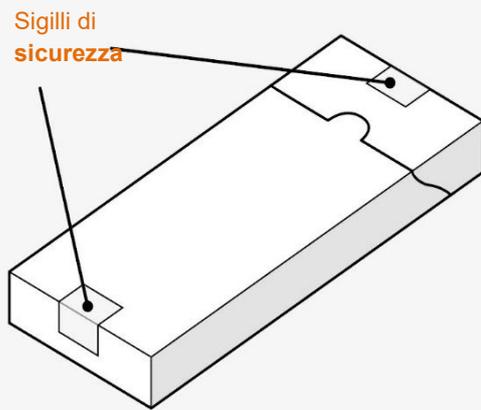
1. Preparare il necessario

Trovare una superficie confortevole, ben illuminata e pulita.

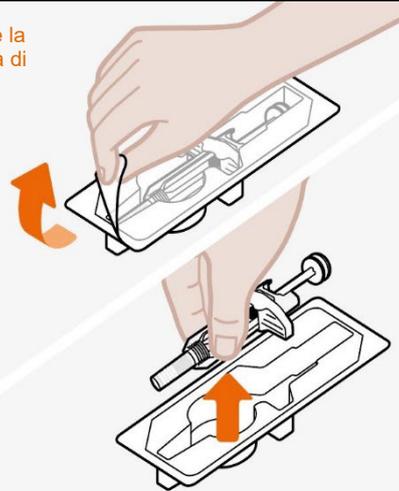
Assicurarsi di avere a portata di mano:

- Siringa preriempita di Nucala
- Salvietta imbevuta di alcool (non inclusa)
- Tamponi di garza o batuffoli di lana di cotone (non incluso)

2. Estrarre la siringa preriempita



Staccare la copertura di plastica

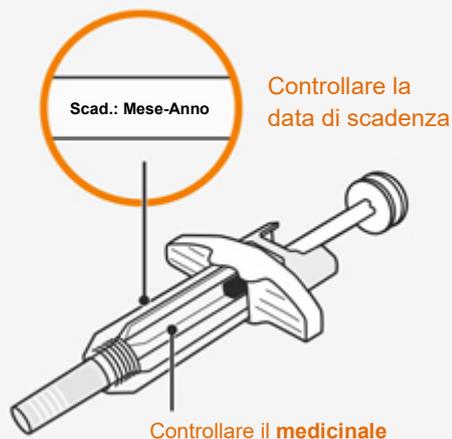


- Estrarre la confezione dal frigorifero. Controllare che i sigilli di sicurezza non siano rotti.
- Togliere il vassoio dalla scatola.
- Staccare il film di copertura dal vassoio.
- Tenendo il centro della siringa, toglierla con cautela dal vassoio.
- Collocare la siringa su una superficie piana e pulita, a temperatura ambiente, lontano dalla luce solare diretta e fuori dalla portata dei bambini.

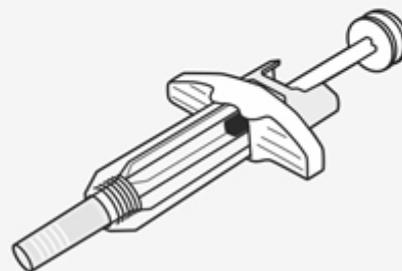
Non usare la siringa se il sigillo di sicurezza sulla scatola è rotto.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago in questa fase.

3. Ispezionare e attendere 30 minuti prima dell'uso



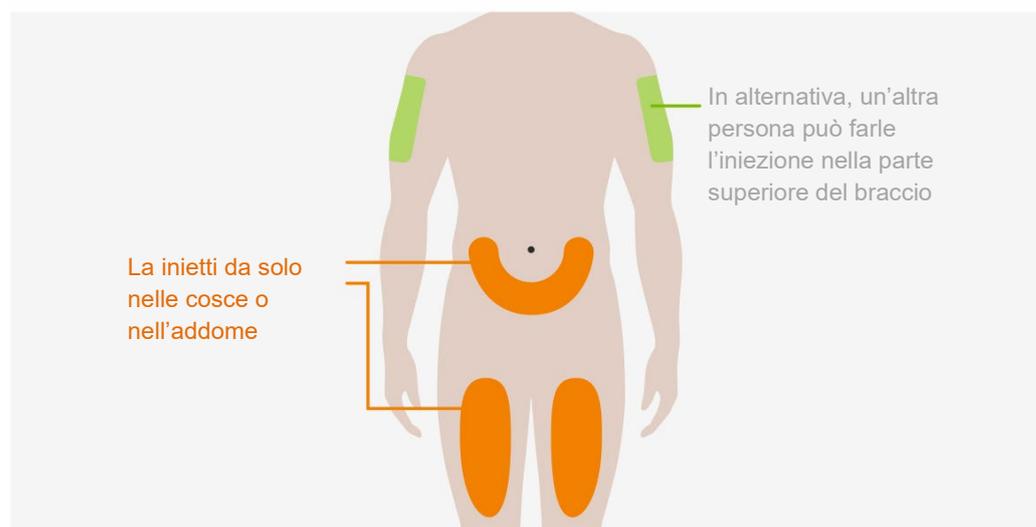
Attendere 30 minuti



- Controllare la data di scadenza sull'etichetta della siringa.
 - Guardare nella finestra di ispezione per verificare che il liquido sia limpido (privo di intorbidimenti o particelle) e incolore da giallo pallido a marrone pallido.
 - È normale vedere una o più bolle d'aria.
 - Attendere 30 minuti (e non più di 8 ore) prima dell'uso.
- Non** utilizzare se la data di scadenza è superata.
- Non** riscaldare la siringa in un forno a microonde, acqua calda o alla luce solare diretta.

Non iniettare se la soluzione appare torbida o scolorita o contiene particelle.
Non usare la siringa se lasciata fuori dall'astuccio di cartone per più di 8 ore.
Non rimuovere il cappuccio dell'ago durante questa fase.

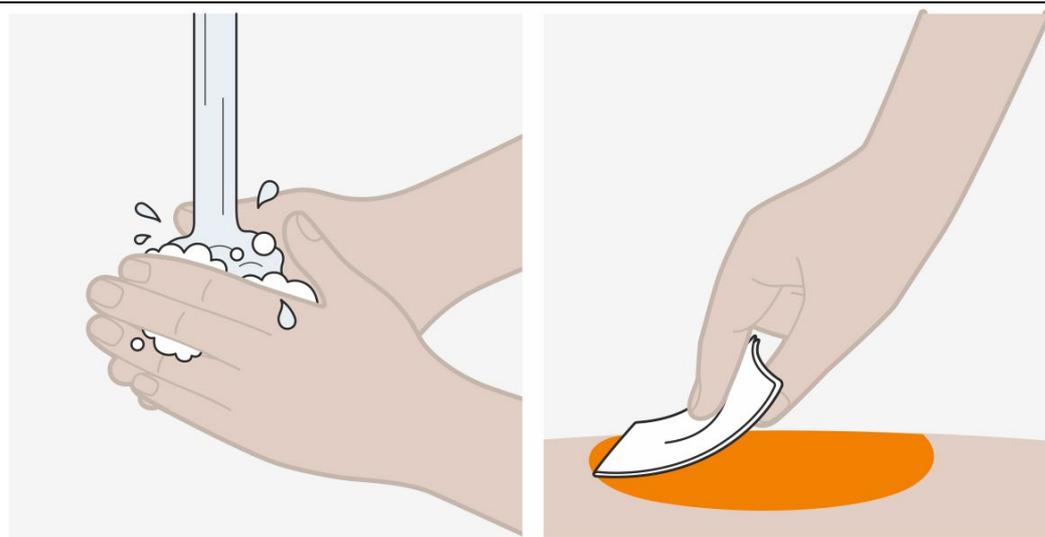
4. Scegliere il sito di iniezione



- Può iniettare Nucale nelle cosce o nell'addome.
- Se qualcun altro le fa l'iniezione, può anche usare la parte superiore del braccio.
- Se necessita più di un'iniezione per completare la dose, lasciare almeno 5 cm tra ogni sito di iniezione.

Non iniettare dove la pelle è contusa, molle, arrossata o dura.
Non iniettare entro 5 cm dall'ombelico.

5. Pulire il sito di iniezione



- Lavare le mani con sapone ed acqua .
- Pulire il sito di iniezione asciugando la pelle con una salvietta imbevuta di alcool e lasciando asciugare all'aria la pelle .

Non toccare nuovamente il sito di iniezione fino a quando non avrà terminato l'iniezione.

Iniettare

6. Togliere il cappuccio dell'ago



- Rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa tirandolo saldamente, allontanando la mano dall'estremità dell'ago (come mostrato). Potrebbe essere necessario tirare il cappuccio dell'ago abbastanza forte per rimuoverlo.
- **Non** preoccuparsi se si vede una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.
- Iniettare subito dopo aver tolto il cappuccio dell'ago e **sempre** entro 5 minuti. **Non** lasciare che l'ago tocchi alcuna superficie.

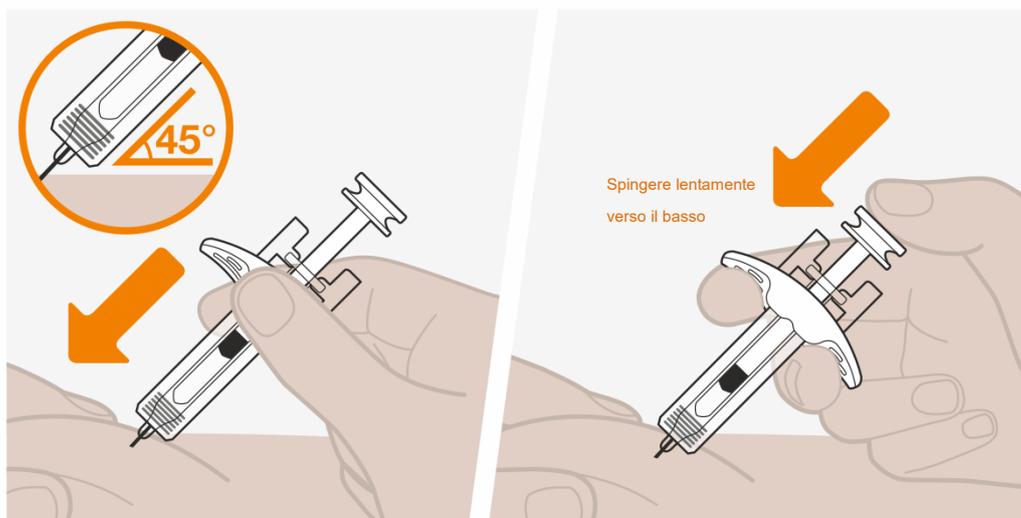
Non toccare l'ago.

Non toccare lo stantuffo in questa fase, poiché può accidentalmente spingere il liquido fuori e non ricevere la dose completa.

Non espellere le bolle d'aria dalla siringa.

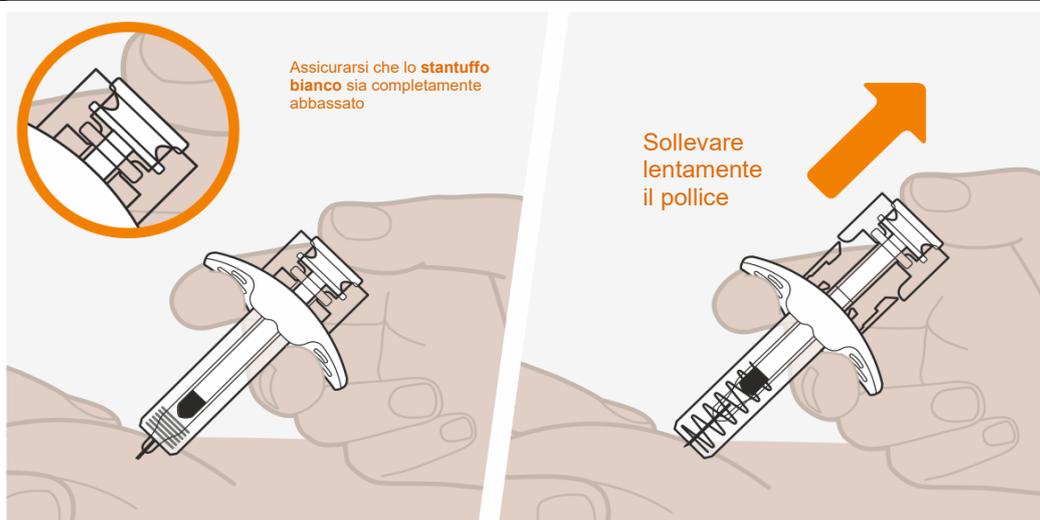
Non rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa. Questo potrebbe provocare una ferita da ago.

7. Iniziare l'iniezione



- Usare la mano libera per pizzicare la pelle intorno al sito di iniezione. Tenere la pelle schiacciata durante l'iniezione.
- Inserire l'intero ago nella cute pizzicata ad un angolo di 45°, come mostrato.
- Muovere il pollice sullo stantuffo e posizionare le dita sull'impugnatura a dito bianca, come mostrato.
- Spingere lentamente verso il basso lo stantuffo per iniettare la dose completa.

8. Completare l'iniezione



- Assicurarsi che lo stantuffo sia spinto fino in fondo, finché il tappo non raggiunga il fondo della siringa e tutta la soluzione venga iniettata.
- Sollevare lentamente il pollice. Questo permetterà allo stantuffo di salire e l'ago di ritrarsi (alzarsi) nel corpo della siringa.
- Una volta terminato, rilasciare la pelle pizzicata.

- Può notare una piccola goccia di sangue nel sito di iniezione. Questo è normale. Premere un batuffolo di lana di cotone o una garza sulla zona per qualche istante, se necessario.
- **Non** rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa.
- **Non** strofinare il sito di iniezione.

Smaltire

9. Smaltire la siringa usata

- Smaltire la siringa usata e il cappuccio dell'ago in conformità alla normativa locale vigente. Chiedere consiglio al medico o al farmacista, se necessario.
- **Tenere le siringhe usate e i cappucci dell'ago fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita mepolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Nucala e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala
3. Come usare Nucala
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nucala
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso passo-passo

1. Cos'è Nucala e a cosa serve

Nucala contiene il principio attivo **mepolizumab**, un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina studiata per riconoscere uno specifico bersaglio nel corpo. È utilizzato per il trattamento dell'**asma grave** negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni.

Alcune persone con asma grave hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei polmoni. Questa condizione è denominata *asma eosinofilo* – il tipo di asma che Nucala può trattare.

Se il bambino sta già usando medicinali come gli inalatori ad alte dosi, ma l'asma non è ben controllato da questi medicinali, Nucala può ridurre il numero di attacchi d'asma.

Se il bambino sta assumendo medicinali denominati *corticosteroidi orali*, Nucala può inoltre aiutare a ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui necessita per controllare l'asma.

Mepolizumab, il principio attivo contenuto in Nucala, blocca una proteina denominata *interleuchina-5*. Bloccando l'azione di questa proteina, esso limita la produzione di eosinofili in eccesso da parte del midollo osseo e diminuisce il numero di eosinofili nel sangue e nei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala

Non usi Nucala

- Se il bambino è **allergico** a mepolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Verifici con il medico** se questo si applica anche al bambino.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Nucala.

Peggioramento dell'asma

Alcune persone sviluppano degli effetti indesiderati correlati all'asma, oppure possono manifestare un peggioramento dell'asma, durante il trattamento con Nucala.

→ **Informi il medico o l'infermiere** se l'asma del bambino rimane non controllato, o peggiora, dopo l'inizio del trattamento con Nucala.

Reazioni allergiche e al sito di iniezione

I medicinali di questo tipo (*anticorpi monoclonali*) possono causare reazioni allergiche gravi quando iniettati nel corpo (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Se il bambino ha avuto una simile reazione ad iniezioni o medicinali:

→ **Informi il medico** prima che venga somministrato Nucala.

Infezioni parassitarie

Nucala può diminuire la resistenza del bambino alle infezioni causate da parassiti. Se ha già un'infezione parassitaria essa deve essere trattata prima dell'inizio del trattamento con Nucala. Se vive in una regione dove queste infezioni sono comuni o se sta viaggiando in una regione simile:

→ **Verifichi con il medico** se pensa che questo si applichi al bambino.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini sotto i 6 anni di età**.

Altri medicinali e Nucala

Informi il medico se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Altri medicinali per l'asma

- ✗ **Non smetta bruscamente di far prendere** al bambino i medicinali correnti per l'asma una volta che avrà iniziato il trattamento con Nucala. Questi medicinali (specialmente quelli denominati *corticosteroidi orali*) devono essere sospesi gradualmente, sotto la supervisione diretta del medico e in funzione della loro risposta a Nucala.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non è noto se i componenti di Nucala possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno, deve consultare il medico** prima di usare Nucala.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I possibili effetti indesiderati di Nucala verosimilmente non hanno effetto sull'abilità nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

Nucala contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè essenzialmente è "senza sodio".

3. Come usare Nucala

Nucala è somministrato per iniezione effettuata sotto la cute (*iniezione sottocutanea*).

Il medico o l'infermiere deciderà se lei può iniettare Nucala al bambino del quale ha cura. Se appropriato, essi le forniranno un addestramento per mostrarle il modo corretto di utilizzare Nucala.

La dose raccomandata per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è di 40 mg. Somministrerà 1 iniezione ogni quattro settimane.

Le istruzioni per l'uso della siringa preriempita sono riportate sull'altro lato di questo foglio illustrativo.

Se usa più Nucala di quanto deve

Se pensa di aver iniettato troppo Nucala, **contatti il medico** per un consiglio.

Se dimentica di usare Nucala

Inietti la dose successiva di Nucala non appena se ne ricorda. Se non si accorge di aver saltato una dose fino a quando è già tempo per la dose successiva, basta iniettare la dose successiva come previsto. Se non si è sicuri di cosa fare, chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Nucala

Non interrompa il ciclo di iniezioni di Nucala a meno che non le venga detto dal medico. Interrompere o sospendere il trattamento con Nucala può provocare il ritorno dei sintomi e degli attacchi del bambino.

Se i sintomi dell'asma del bambino peggiorano durante il trattamento con le iniezioni di Nucala

→ **Chiami il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati causati da Nucala sono in genere da lievi a moderati, ma occasionalmente possono essere gravi.

Reazioni allergiche

Alcune persone possono avere reazioni allergiche o simili. Queste reazioni possono essere comuni (possono interessare **fino a 1 persona su 10**). Esse, in genere, si verificano nel giro di minuti o ore dopo l'iniezione, ma talvolta i sintomi possono iniziare alcuni giorni dopo.

I sintomi possono includere:

- costrizione toracica, tosse, difficoltà respiratorie
- svenimento, capogiri, sensazione di stordimento (dovuto ad abbassamento della pressione del sangue)
- gonfiore delle palpebre, del viso, delle labbra, della lingua o della bocca
- orticaria
- eruzione cutanea

→ Se pensa che il suo bambino possa avere una reazione simile, **cerchi immediatamente soccorso medico**.

Se il suo bambino potrebbe aver avuto una simile reazione ad iniezioni o a medicinali,

→ **Informi il medico** prima che Nucala venga somministrato al bambino.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni:

possono interessare **più di 1 persona su 10**

- mal di testa

Comuni:

possono interessare **fino a 1 persona su 10**

- infezioni toraciche – sintomiche possono comprendere tosse e febbre (temperatura corporea elevata)
- infezioni del tratto urinario (sangue nell'urina, minzione dolorosa e frequente, febbre, dolore nella parte bassa della schiena)
- dolore nella parte alta dell'addome (mal di stomaco o disagio nella parte alta dello stomaco)
- febbre (temperatura corporea elevata)
- eczema (placche rosse pruriginose sulla pelle)
- reazione al sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore, prurito, sensazione di bruciore della pelle vicino alla zona in cui è stata praticata l'iniezione)
- mal di schiena
- artralgia (dolore alle articolazioni)
- faringite (mal di gola)
- congestione nasale (naso chiuso)

Non comuni:

possono interessare fino ad 1 persona su 100

- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

Rari:

possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- Reazioni allergiche gravi (*anafilassi*)

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se il bambino avverte uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nucala

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La siringa preriempita di Nucala può essere rimossa dal frigorifero e conservata nella confezione non aperta per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30°C), quando è protetta dalla luce. Eliminare se viene lasciata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nucala

Il principio attivo è mepolizumab.

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 40 mg di mepolizumab.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nucala e contenuto della confezione

Nucala è fornito come soluzione da 0,4 mL da limpida a opalescente, incolore da giallo pallido a marrone pallido in una siringa preriempita monouso.

Nucala è disponibile in una confezione che contiene 1a siringa preriempita, oppure in una confezione multipla da 3 x 1 siringhe preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, n. 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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.
Тел: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Тел: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Тел: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Тlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Тел: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Тел: + 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni passo per passo per l'uso della siringa preriempita da 40 mg

Somministrare una volta ogni quattro settimane.

Seguire queste istruzioni su come usare la siringa preriempita. La mancata osservanza di queste istruzioni può influenzare il corretto funzionamento della siringa preriempita. Deve anche ricevere un addestramento su come usare la siringa preriempita. Nucala siringa preriempita è **solo per uso sotto la pelle** (sottocutaneo).

Come conservare Nucala

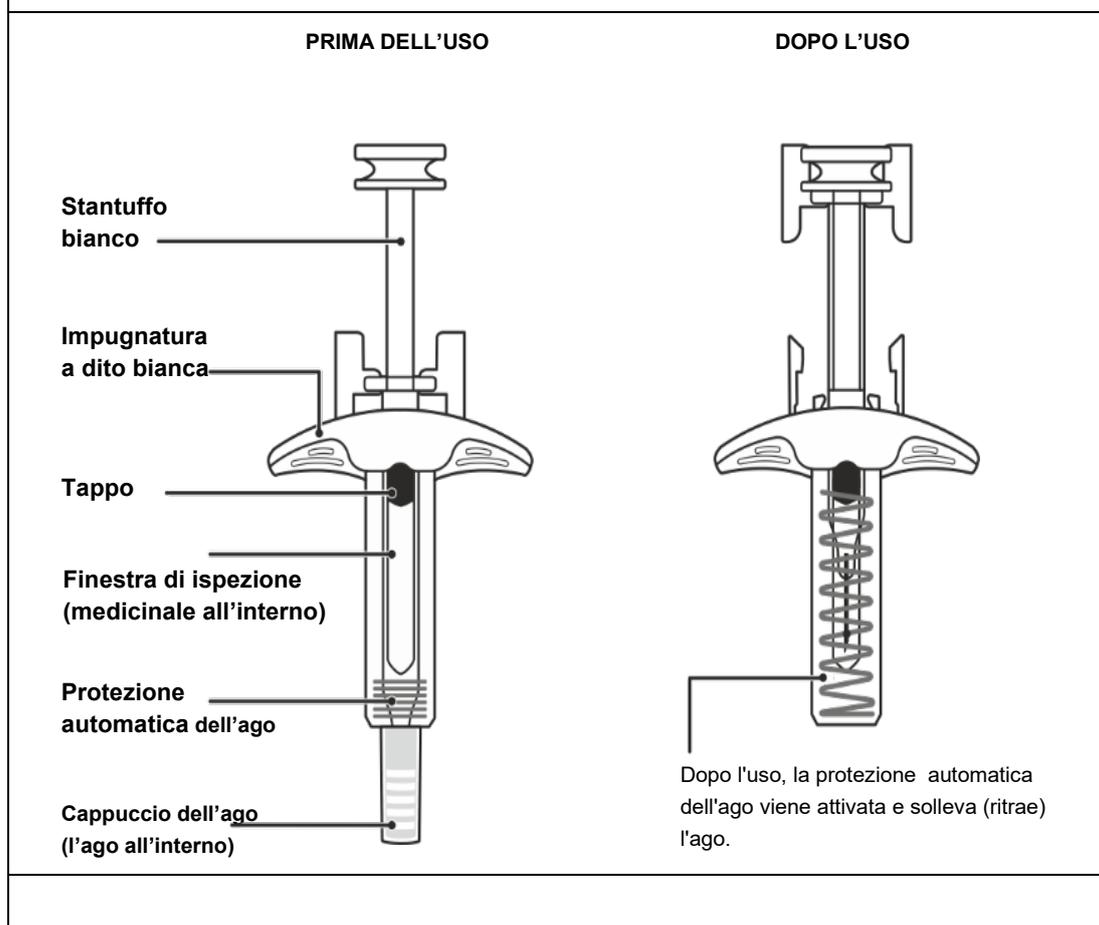
- Conservare in frigorifero prima dell'uso.
- Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Se necessario, la siringa preriempita può essere conservata a temperatura ambiente, fino a 30°C, per non più di 7 giorni, se conservata nella confezione originale. Per sicurezza, getti via la siringa preriempita se è stata conservata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
- Non conservare oltre i 30°C.

Prima di usare Nucala

La siringa preriempita deve essere utilizzata una sola volta e poi eliminata.

- **Non** condividere la siringa preriempita di Nucala con un'altra persona.
- **Non** scuotere la siringa.
- **Non** usare la siringa se cade su una superficie dura.
- **Non** usare la siringa se appare danneggiata.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino a poco prima dell'iniezione.

Conoscere la siringa preriempita



Preparare

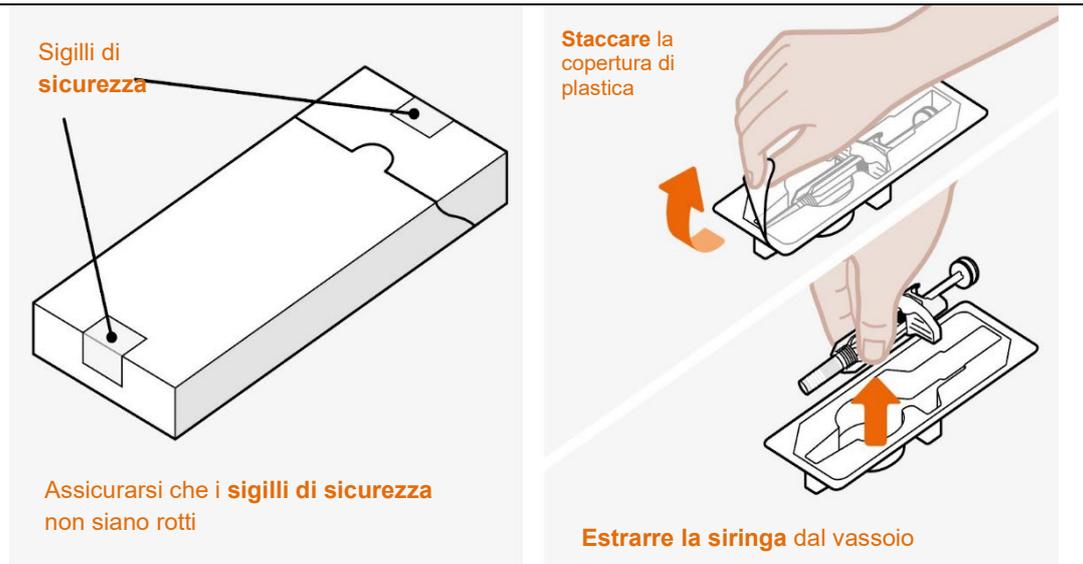
2. Preparare il necessario

Trovare una superficie confortevole, ben illuminata e pulita.

Assicurarsi di avere a portata di mano:

- Siringa preriempita di Nucala
- Salvietta imbevuta di alcool (non inclusa)
- Tamponi di garza o batuffoli di lana di cotone (non incluso)

2. Estrarre la siringa preriempita

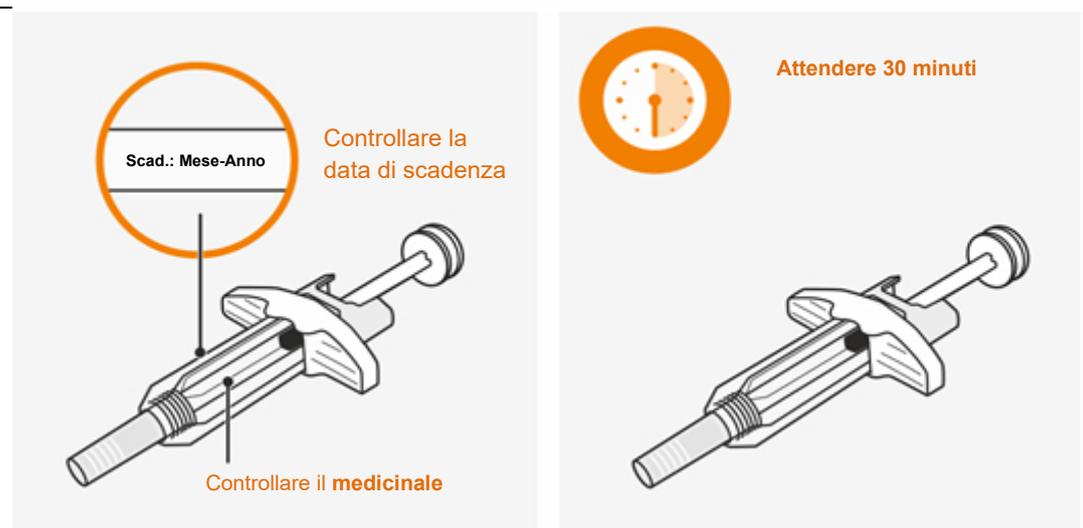


- Estrarre la confezione dal frigorifero. Controllare che i sigilli di sicurezza non siano rotti.
- Togliere il vassoio dalla scatola.
- Staccare il film di copertura dal vassoio.
- Tenendo il centro della siringa, toglierla con cautela dal vassoio.
- Collocare la siringa su una superficie piana e pulita, a temperatura ambiente, lontano dalla luce solare diretta e fuori dalla portata dei bambini.

Non usare la siringa se il sigillo di sicurezza sulla scatola è rotto.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago in questa fase.

3. Ispezionare e attendere 30 minuti prima dell'uso



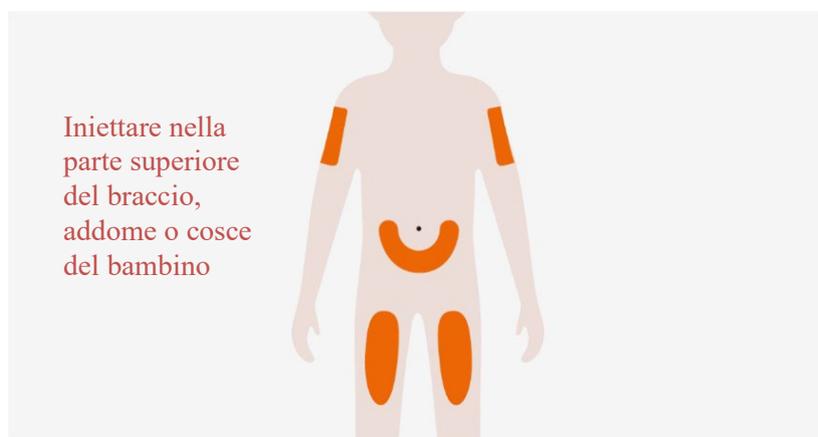
- Controllare la data di scadenza sull'etichetta della siringa.
- Guardare nella finestra di ispezione per verificare che il liquido sia limpido (privo di intorbidimenti o particelle) e incolore da giallo pallido a marrone pallido.
- È normale vedere una o più bolle d'aria.
- Attendere 30 minuti (e non più di 8 ore) prima dell'uso.

Non utilizzare se la data di scadenza è superata.

Non riscaldare la siringa in un forno a microonde, acqua calda o alla luce solare diretta.

Non iniettare se la soluzione appare torbida o scolorita o contiene particelle.
Non usare la siringa se lasciata fuori dall'astuccio di cartone per più di 8 ore.
Non rimuovere il cappuccio dell'ago durante questa fase.

4. Scegliere il sito di iniezione

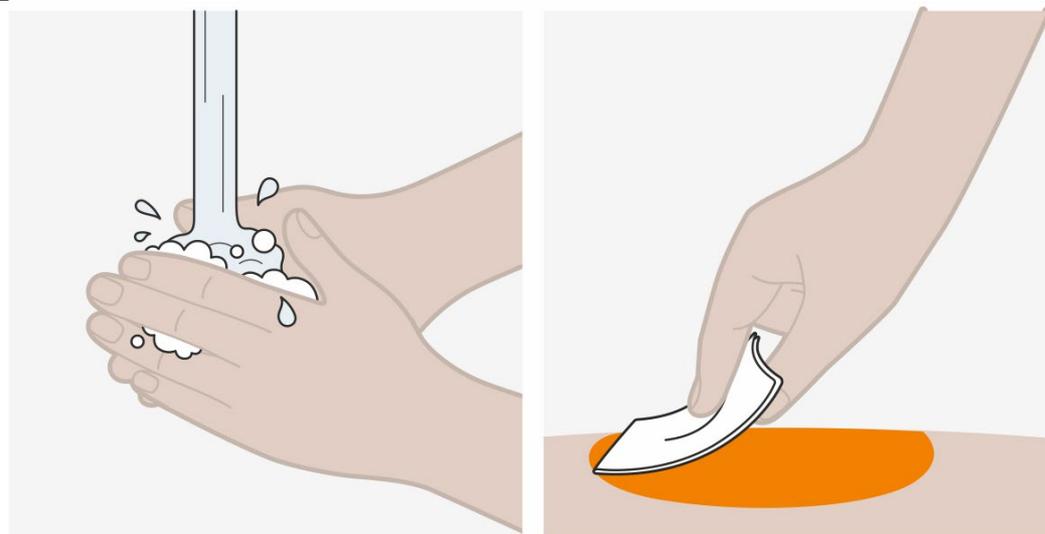


• Può iniettare Nucala nella parte superiore del braccio, nelle cosce o nell'addome del bambino di cui si prende cura.

Non iniettare dove la pelle è contusa, molle, arrossata o dura.

Non iniettare entro 5 cm dall'ombelico.

5. Pulire il sito di iniezione



• Lavare le mani con sapone ed acqua.

• Pulire il sito di iniezione asciugando la pelle con una salvietta imbevuta di alcool e lasciando asciugare all'aria la pelle .

Non toccare nuovamente il sito di iniezione fino a quando non avrà terminato l'iniezione.

Iniettare

6. Togliere il cappuccio dell'ago



- Rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa tirandolo saldamente, allontanando la mano dall'estremità dell'ago (come mostrato). Potrebbe essere necessario tirare il cappuccio dell'ago abbastanza forte per rimuoverlo.
- **Non** preoccuparsi se si vede una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.
- Iniettare subito dopo aver tolto il cappuccio dell'ago e **sempre** entro 5 minuti. **Non** lasciare che l'ago tocchi alcuna superficie.

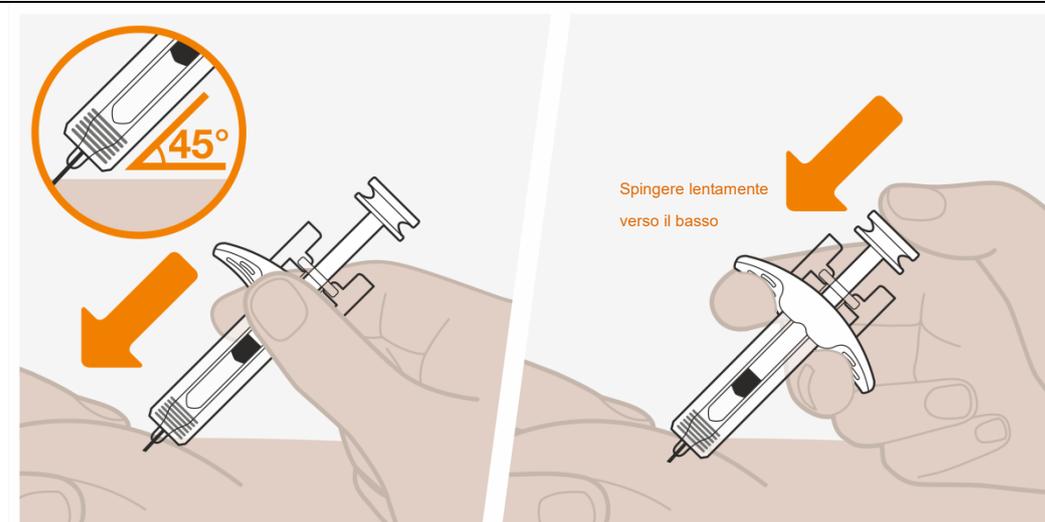
Non toccare l'ago.

Non toccare lo stantuffo in questa fase, poiché può accidentalmente spingere il liquido fuori e non ricevere la dose completa.

Non espellere le bolle d'aria dalla siringa.

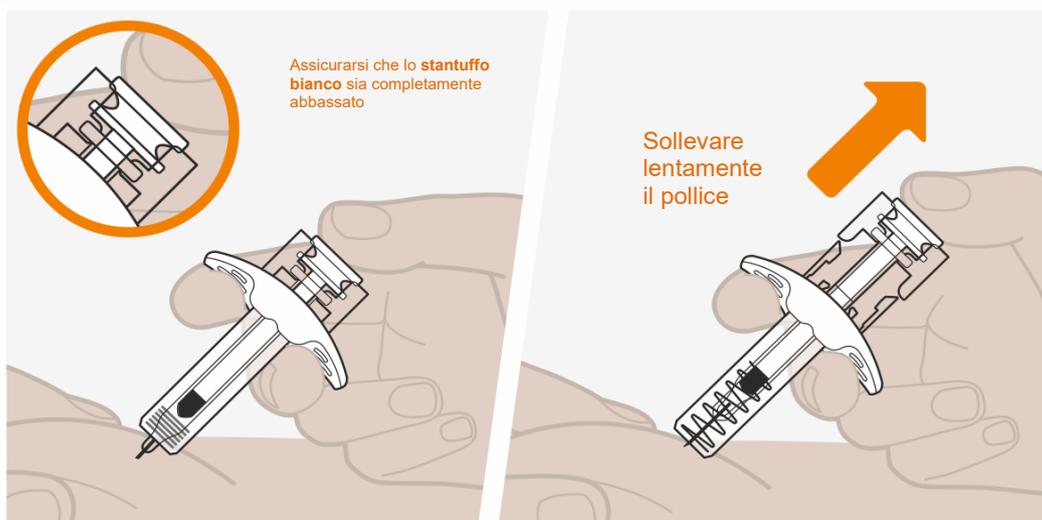
Non rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa. Questo potrebbe provocare una ferita da ago.

7. Iniziare l'iniezione



- Usare la mano libera per pizzicare la pelle intorno al sito di iniezione. Tenere la pelle schiacciata durante l'iniezione.
- Inserire l'intero ago nella cute pizzicata ad un angolo di 45°, come mostrato.
- Muovere il pollice sullo stantuffo e posizionare le dita sull'impugnatura a dito bianca, come mostrato.
- Spingere lentamente verso il basso lo stantuffo per iniettare la dose completa.

8. Completare l'iniezione



- Assicurarsi che lo stantuffo sia spinto fino in fondo, finché il tappo non raggiunga il fondo della siringa e tutta la soluzione venga iniettata.
- Sollevare lentamente il pollice. Questo permetterà allo stantuffo di salire e l'ago di ritrarsi (alzarsi) nel corpo della siringa.
- Una volta terminato, rilasciare la pelle pizzicata.
- Può notare una piccola goccia di sangue nel sito di iniezione. Questo è normale. Premere un batuffolo di lana di cotone o una garza sulla zona per qualche istante, se necessario.
- **Non** rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa.
- **Non** strofinare il sito di iniezione.

Smaltire

9. Smaltire la siringa usata

- Smaltire la siringa usata e il cappuccio dell'ago in conformità alla normativa locale vigente. Chiedere consiglio al medico o al farmacista, se necessario.
- **Tenere le siringhe usate e i cappucci dell'ago fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile mepolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Nucala e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala
3. Come usare Nucala
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nucala
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso passo-passo

1. Cos'è Nucala e a cosa serve

Nucala contiene il principio attivo **mepolizumab**, un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina studiata per riconoscere uno specifico bersaglio nel corpo. È utilizzato per il trattamento dell'**asma grave** e la Granulomatosi Eosinofila con Poliangite (**EGPA**) negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni. È usato anche per trattare la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e la Sindrome ipereosinofila (**HES**) negli adulti.

Mepolizumab, il principio attivo contenuto in Nucala, blocca una proteina denominata *interleuchina-5*. Bloccando l'azione di questa proteina, esso limita la produzione di eosinofili in eccesso da parte del midollo osseo e diminuisce il numero di eosinofili nel sangue e nei polmoni.

Asma eosinofilo grave

Alcune persone con asma grave hanno troppi eosinofili (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei polmoni. Questa condizione è denominata *asma eosinofilo* – il tipo di asma che Nucala può trattare.

Se lei o il suo bambino state già usando medicinali come gli inalatori ad alte dosi, ma l'asma non è ben controllato da questi medicinali, Nucala può ridurre il numero di attacchi d'asma.

Se sta assumendo medicinali denominati *corticosteroidi orali*, Nucala può inoltre aiutare a ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali di cui necessita per controllare l'asma.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

La rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) è una condizione in cui le persone possono avere un alto livello di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e un eccesso di tessuto che riveste il naso e i seni paranasali. Ciò può causare sintomi come naso chiuso e perdita dell'olfatto e la formazione all'interno del naso di escrescenze gelatinose (chiamate polipi nasali). Nucala riduce il numero di eosinofili nel sangue e può ridurre le dimensioni dei polipi, allevia la congestione nasale e aiuta a prevenire gli interventi chirurgici per la rimozione dei polipi nasali. Nucala può anche aiutare a ridurre la necessità di *corticosteroidi orali* per il controllo dei sintomi.

Granulomatosi Eosinoflica con Poliangite (EGPA)

L'EGPA è una condizione in cui le persone hanno troppi *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue e nei tessuti e hanno anche una forma di *vasculite*. Questo significa che c'è un'inflammazione dei vasi sanguigni. Questa condizione colpisce più comunemente i polmoni e i seni paranasali, ma spesso colpisce altri organi come la pelle, il cuore e i reni.

Nucala può controllare e ritardare una riacutizzazione di questi sintomi dell'EGPA. Questo farmaco può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera di *corticosteroidi orali* necessari per controllare i sintomi.

Sindrome ipereosinofila (HES)

La sindrome ipereosinofila (HES) è una condizione in cui vi è un alto numero di *eosinofili* (un tipo di globuli bianchi) nel sangue. Queste cellule possono danneggiare gli organi del corpo, in particolare il cuore, i polmoni, i nervi e la pelle. Nucala aiuta a ridurre i sintomi e previene le riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali spesso indicati come *corticosteroidi orali*, Nucala può anche aiutare a ridurre la dose giornaliera necessaria per controllare i sintomi/riacutizzazioni della HES.

2. Cosa deve sapere prima di usare Nucala

Non usi Nucala

- se è **allergico** amepolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Verifichi con il medico** se questo si applica anche a lei.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Nucala.

Peggioramento dell'asma

Alcune persone sviluppano degli effetti indesiderati correlati all'asma, oppure possono manifestare un peggioramento dell'asma, durante il trattamento con Nucala.

→ **Informi il medico o l'infermiere** se l'asma rimane non controllato, o peggiora, dopo l'inizio del trattamento con Nucala.

Reazioni allergiche e al sito di iniezione

I medicinali di questo tipo (*anticorpi monoclonali*) possono causare reazioni allergiche gravi quando iniettati nel corpo (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Se ha avuto una simile reazione ad iniezioni o medicinali,

→ **Informi il medico prima che le venga somministrato Nucala.**

Infezioni parassitarie

Nucala può diminuire la resistenza alle infezioni causate da parassiti. Se ha già un'infezione parassitaria essa deve essere trattata prima dell'inizio del trattamento con Nucala. Se vive in una regione dove queste infezioni sono comuni o se sta viaggiando in una regione simile:

→ **Verifichi con il medico** se pensa che questo si applichi a lei.

Bambini

Asma eosinofilo grave e EGPA

Questo medicinale non è adatto all'uso nei **bambini di età inferiore a 6 anni** per il trattamento dell'asma eosinofilo grave o EGPA.

CRSwNP e HES

Questo medicinale non è destinato all'uso nei **bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età** per il trattamento della CRSwNP o HES.

Altri medicinali e Nucala

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Altri medicinali per l'asma, la CRSwNP, l'EGPA o l'HES

- ✘ **Non smetta bruscamente di prendere** i medicinali correnti per l'asma, la CRSwNP, la EGPA o l'HES una volta che avrà iniziato il trattamento con Nucala. Questi medicinali (specialmente quelli denominati *corticosteroidi orali*) devono essere sospesi gradualmente, sotto la supervisione diretta del medico e in funzione della risposta a Nucala.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di usare questo medicinale.

Non è noto se i componenti di Nucala possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno, deve consultare il medico** prima di usare Nucala.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I possibili effetti indesiderati di Nucala verosimilmente non hanno effetto sull'abilità nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

Nucala contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè essenzialmente è "senza sodio".

3. Come usare Nucala

Nucala le viene somministrato da un medico, un infermiere o un operatore sanitario, sotto forma di iniezione da praticarsi sotto la pelle (per via sottocutanea).

Asma eosinofilo grave

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti è 100 mg. Le verrà fatta una iniezione ogni quattro settimane.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata è di 40 mg. Le verrà fatta una iniezione ogni quattro settimane.

CRSwNP

Adulti

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

EGPA

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata per adulti e adolescenti è di 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini dai 6 agli 11 anni

Bambini che pesano 40 kg o più:

La dose raccomandata è di 200 mg. Avrà 2 iniezioni ogni quattro settimane.

Bambini che pesano meno di 40 kg:

La dose raccomandata è di 100 mg. Avrà 1 iniezione ogni quattro settimane.

I siti di iniezione devono essere distanti almeno 5 cm l'uno dall'altro.

HES

Adulti

La dose raccomandata per adulti è 300 mg. Avrà 3 iniezioni ogni 4 settimane.

I siti di iniezione devono essere distanti almeno 5 cm l'uno dall'altro.

Se una dose di Nucala non viene assunta

Contatti il medico o l'ospedale al più presto per programmare nuovamente il suo appuntamento.

Se interrompe il trattamento con Nucala

Non interrompa il ciclo di iniezioni di Nucala a meno che non le venga detto dal medico. Interrompere o sospendere il trattamento con Nucala può provocare il ritorno dei sintomi e degli attacchi.

Se i sintomi peggiorano durante il trattamento con le iniezioni di Nucala

→ **Chiami il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati causati da Nucala sono in genere da lievi a moderati, ma occasionalmente possono essere gravi.

Reazioni allergiche

Alcune persone possono avere reazioni allergiche o simili. Queste reazioni possono essere comuni (possono interessare **fino a 1 persona su 10**). Esse, in genere, si verificano nel giro di minuti o ore dopo l'iniezione, ma talvolta i sintomi possono iniziare alcuni giorni dopo.

I sintomi possono includere:

- costrizione toracica, tosse, difficoltà respiratorie
- svenimento, capogiri, sensazione di stordimento (dovuto ad abbassamento della pressione del sangue)
- gonfiore delle palpebre, del viso, delle labbra, della lingua o della bocca
- orticaria
- eruzione cutanea

→ Se pensa che lei (o il suo bambino) possiate avere una reazione simile, **cerchi immediatamente soccorso medico.**

Se lei (o il suo bambino) potete aver avuto una simile reazione ad iniezioni o a medicinali, Informi il medico prima che le venga somministrato Nucala.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni:

possono interessare **più di 1 persona su 10:**

- mal di testa

Comuni:

possono interessare **fino a 1 persona su 10:**

- infezioni toraciche – sintomi che possono comprendere tosse e febbre
- infezioni del tratto urinario (sangue mentre si urina, dolore e minzione frequente, febbre, dolore nella parte bassa della schiena)
- dolore nella parte alta dell'addome (mal di stomaco o disagio nella parte alta dello stomaco)
- febbre eczema (placche rosse pruriginose sulla pelle)
- reazione al sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore, prurito, sensazione di bruciore della pelle vicino alla zona in cui è stata praticata l'iniezione)
- mal di schiena
- artralgia (dolore alle articolazioni)
- faringite (mal di gola)
- congestione nasale (naso chiuso)

Non comuni:

possono interessare fino ad 1 persona su 100

- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

Rari:

Possono interessare **fino a 1 persona su 1.000**

- Reazioni allergiche gravi (*anafilassi*)

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se avverte uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nucala

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare al di sotto dei 25°C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nucala

Il principio attivo è mepolizumab. Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab.

Dopo ricostituzione, ciascun mL di soluzione contiene 100 mg di mepolizumab.

Gli altri eccipienti sono saccarosio, sodio fosfato dibasico eptaidrato e polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Nucala e contenuto della confezione

Nucala è una polvere liofilizzata di colore bianco che viene fornita in unafiala di vetro trasparente, incolore con un tappo di gomma.

Nucala è disponibile in una confezione che contiene 1 fiala, oppure in una confezione multipla con 3 fiale distinte.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, n. 90
43056 San Polo di Torrile,
Parma
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Norge

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni passo-passo per l’uso e la manipolazione, la ricostituzione e la somministrazione.

Nucala è fornito sottoforma di polvere liofilizzata di colore bianco in unafiala monouso da somministrarsi esclusivamente per via sottocutanea.

La ricostituzione deve essere effettuata in condizioni di asepsi.

Una volta ricostituito, Nucala avrà una concentrazione di 100 mg/mL di mepolizumab. La soluzione iniettabile può essere conservata tra 2°C e 30°C per non più di 8 ore. Ogni residuo di concentrato o di soluzione che sia rimasto dopo 8 ore deve essere scartato.

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici il nome ed il numero del lotto di produzione del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la ricostituzione per ogni fiala

1. **Ricostituire il contenuto della fiala con 1,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili** preferibilmente utilizzando una siringa da 2 a 3 mL e un ago di calibro21. Il flusso di acqua sterile deve essere diretto verticalmente sul centro del composto liofilizzato. Lasciare che lafiala riposi a temperatura ambiente durante la ricostituzione, agitando delicatamente lafiala per 10 secondi con movimento circolare a intervalli di 15 secondi fino a quando la polvere è sciolta.

*Nota: la soluzione ricostituita **non deve essere agitata** durante la procedura poiché questo potrebbe portare a formazione di schiuma o a precipitazione. Generalmente la ricostituzione è completa entro i 5 minuti successivi all’aggiunta di acqua sterile, ma potrebbe richiedere più tempo.*

2. Se per ricostituire Nucala viene utilizzato un dispositivo meccanico per la ricostituzione (swirler), la ricostituzione può essere ottenuta agitando a 450 rpm per non più di 10 minuti. In alternativa, è accettabile una velocità di rotazione a 1000 rpm per non più di 5 minuti.
3. Dopo la ricostituzione, Nucala deve essere ispezionato visivamente prima dell’uso per valutare la presenza di particelle e la limpidezza. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, incolore da giallo pallido a marrone pallido, priva di particelle visibili. Tuttavia, sono previste ed accettabili piccole bolle d’aria. Se rimangono particelle in soluzione o se la soluzione appare torbida o lattescente, la soluzione non deve essereutilizzata.
4. La soluzione ricostituita, se non utilizzata immediatamente, deve essere:
 - Protetta dai raggi solari
 - Conservata al di sotto dei 30°C, non congelata
 - Scartata se non utilizzata entro 8 ore dalla ricostituzione.

Istruzioni per la somministrazione della dose da 100 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 1 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura, in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione.

3. Somministrare 1 mL (equivalente a 100 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Se per la somministrazione del dosaggio prescritto è necessaria più di una fiala, ripetere i passaggi da 1 a 3. Si raccomanda che i singoli siti di iniezione siano separati da almeno 5 cm.

Istruzioni per la somministrazione della dose da 40 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 0,4 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura, in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione. Smaltire la soluzione rimanente.
3. Somministrare 0,4 mL (equivalente a 40 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per mepolizumab, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'herpes zoster e l'artralgia provenienti da studi clinici, dalla letteratura e da casi spontanei, di una stretta relazione temporale, di un de-challenge positivo e di un meccanismo d'azione plausibile, il relatore del PRAC ritiene che una relazione causale tra mepolizumab e l'herpes zoster e tra mepolizumab e l'artralgia sia almeno una possibilità ragionevole. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti mepolizumab devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su mepolizumab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti mepolizumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.